

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.6 個々の試験のまとめ .....                                                         | 6   |
| 2.7.6.1 外国 190-001 試験 [健康成人を対象とした臨床第 I 相単回投与試験] .....                         | 13  |
| 2.7.6.2 外国 190-003 試験 [日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第 I 相反復投与試験] .....                 | 33  |
| 2.7.6.3 外国 190-005 試験 [健康高齢者を対象とした臨床第 I 相反復投与試験] .....                        | 49  |
| 2.7.6.4 国内 190-101 試験 [日本人健康高齢者を対象とした臨床第 I 相反復投与試験] ...                       | 60  |
| 2.7.6.5 国内 190-102 試験 [日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験] .....     | 69  |
| 2.7.6.6 外国 190-002 試験 [健康成人を対象とした臨床第 I 相反復投与試験] .....                         | 81  |
| 2.7.6.7 外国 190-010 試験 [エスゾピクロンの錠剤・液剤及びゾピクロン錠剤の相対的なバイオアベイラビリティを検討した試験] .....   | 100 |
| 2.7.6.8 外国 190-011 試験 [エスゾピクロンの外国治験用錠剤及び外国市販用錠剤間の生物学的同等性試験] .....             | 109 |
| 2.7.6.9 外国 190-012 試験 [呼吸機能への影響を検討した臨床薬理試験] .....                             | 120 |
| 2.7.6.10 外国 190-013 試験 [肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験] .....                            | 125 |
| 2.7.6.11 外国 190-014 試験 [腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験] .....                            | 137 |
| 2.7.6.12 外国 190-015 試験 [アルコールとの薬物相互作用試験] .....                                | 150 |
| 2.7.6.13 外国 190-016 試験 [薬物乱用の可能性検討試験] .....                                   | 161 |
| 2.7.6.14 外国 190-018 試験 [オランザピンとの薬物間相互作用試験] .....                              | 172 |
| 2.7.6.15 外国 190-019 試験 [ロラゼパムとの薬物間相互作用試験] .....                               | 183 |
| 2.7.6.16 外国 190-020 試験 [パロキセチンとの薬物間相互作用試験] .....                              | 193 |
| 2.7.6.17 外国 190-021 試験 [フルフェリンとの薬物間相互作用試験] .....                              | 204 |
| 2.7.6.18 外国 190-022 試験 [ジゴキシンとの薬物間相互作用試験] .....                               | 214 |
| 2.7.6.19 外国 190-023 試験 [ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験] .....                             | 221 |
| 2.7.6.20 外国 190-024 試験 [翌日の日中活動に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験] ...                         | 230 |
| 2.7.6.21 外国 190-059 試験 [健康成人を対象とした日中活動及び自動車運転技能に対する影響を検討した臨床薬理試験] .....       | 238 |
| 2.7.6.22 外国 190-029 試験 [精子の運動能に対する影響を検討した臨床薬理試験] .....                        | 243 |
| 2.7.6.23 外国 rprzd-0008 試験 [健康成人男性を対象とした <sup>14</sup> C]-ゾピクロン投与薬物動態試験] ..... | 252 |
| 2.7.6.24 国内 190-126 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第 II/III 相試験] .....                   | 254 |
| 2.7.6.25 国内 190-150 試験 [不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                         | 298 |
| 2.7.6.26 外国 190-045 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第 II 相試験] .....                       | 388 |
| 2.7.6.27 外国 190-046 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                      | 411 |
| 2.7.6.28 外国 190-049 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                      | 438 |
| 2.7.6.29 外国 190-050 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                      | 482 |
| 2.7.6.30 外国 190-047 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] ..                      | 526 |
| 2.7.6.31 外国 190-048 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] ..                      | 553 |
| 2.7.6.32 外国 190-052 試験 [大うつ病による不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                  | 576 |
| 2.7.6.33 外国 190-055 試験 [関節リウマチによる不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験] .....                | 619 |
| 2.7.6.34 外国 190-025 試験 [不眠症患者を対象とした初期臨床第 II 相試験] .....                        | 658 |
| 2.7.6.35 外国 190-026 試験 [一過性不眠症モデルの健康成人を対象とした初期臨床第 II 相試験] .....               | 670 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次（続き）

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.6.36 外国 190-028 試験 [睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした初期臨床第 II 相試験]                     | 687 |
| 2.7.6.37 外国 190-054 試験 [更年期又は閉経期による不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]                 | 712 |
| 2.7.6.38 外国 190-902 試験 [全般性不安障害による不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]                   | 753 |
| 2.7.6.39 外国 190-060 試験 [原発性不眠症患者を対象とした日中活動及び自動車運転技能に対する影響を検討した臨床第 III 相試験] | 805 |
| 2.7.6.40 外国 190-904 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]                       | 813 |
| 2.7.6.41 外国 190-062 試験 [大うつ病による不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]                     | 832 |
| 2.7.6.42 外国 190-901 試験 [不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]                             | 856 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

略号一覧表

| 略号                    | 省略していない表現（英語）                                                                                                                 | 省略していない表現（日本語）                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| ACR                   | American College of Rheumatology                                                                                              | アメリカリウマチ学会                           |
| ANCOVA                | Analysis of covariance                                                                                                        | 共分散分析                                |
| ANOVA                 | Analysis of variance                                                                                                          | 分散分析                                 |
| ARCI                  | Addiction research inventory questionnaire                                                                                    | －                                    |
| AUC                   | Area under the plasma concentration-time curve                                                                                | 血漿中濃度-時間曲線下面積                        |
| AUC <sub>0-inf</sub>  | Area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) extrapolated to infinite time                             | 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積          |
| AUC <sub>0-24</sub>   | Area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) to 24 hours                                               | 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積          |
| AUC <sub>0-last</sub> | Area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) to the time of the last quantifiable plasma concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC <sub>0-τ</sub>    | Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing                                    | 反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積           |
| AUC <sub>DSST</sub>   | Area under the effect (DSST) curve                                                                                            | 薬力学的効果（DSST）-時間曲線下面積                 |
| BMI                   | Body mass index                                                                                                               | 体格指数                                 |
| CDR                   | Cognitive drug research                                                                                                       | 注意力検査                                |
| CGI                   | Clinician global impression                                                                                                   | －                                    |
| CL <sub>cr</sub>      | Creatinine clearance                                                                                                          | クレアチニン・クリアランス                        |
| CL <sub>R</sub>       | Renal clearance                                                                                                               | 腎クリアランス                              |
| C <sub>max</sub>      | Maximum observed plasma concentration                                                                                         | 最高血漿中濃度                              |
| COSTART               | Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (international medical term coding dictionary)                       | －                                    |
| CYP                   | Cytochrome P450                                                                                                               | チトクローム P450                          |
| DESS                  | Discontinuation emergent signs and symptoms questionnaire                                                                     | －                                    |
| DIQ                   | Drug identification questionnaire                                                                                             | －                                    |
| DMARD                 | Disease modifying antirheumatic drug                                                                                          | 疾患修飾性抗リウマチ薬                          |
| DRQO                  | Drug rating questionnaire observer                                                                                            | －                                    |
| DRQS                  | Drug rating questionnaire subject                                                                                             | －                                    |
| DSM-IV                | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition                                                             | 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版                 |
| DSST                  | Digit symbol substitution test                                                                                                | 数字符号置換検査                             |
| E <sub>max</sub>      | Maximum effect                                                                                                                | 最大効果                                 |
| ESS                   | Epworth sleepiness scale                                                                                                      | エプワース眠気尺度                            |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

| 略号                | 省略していない表現（英語）                                            | 省略していない表現（日本語）                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| FAS               | Full analysis set                                        | 最大の解析対象集団                             |
| GABA              | $\gamma$ -aminobutyric acid                              | $\gamma$ アミノ酪酸                        |
| GCS               | Green climacteric scale                                  | グリーン更年期症状スケール                         |
| HADS              | Hospital anxiety and depression scale                    | －                                     |
| HAM-A             | Hamilton anxiety scale                                   | －                                     |
| HAM-D             | Hamilton's rating scale for depression                   | －                                     |
| HBs               | Hepatitis B virus surface antigen                        | B型肝炎ウイルス表面抗原                          |
| HCV               | Hepatitis C virus                                        | C型肝炎ウイルス                              |
| HIV               | Human immunodeficiency virus                             | ヒト免疫不全ウイルス                            |
| ICH               | International Conference on Harmonisation                | 医薬品規制調和国際会議                           |
| ISI               | Insomnia severity index                                  | 不眠重症度                                 |
| ITT               | Intention-to-treat                                       | 無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方 |
| LARS              | Leeds analogue rating scales                             | －                                     |
| LSEQ              | Leeds sleep evaluation questionnaire                     | －                                     |
| LOCF              | Last observation carried forward                         | －                                     |
| MADRS             | Montgomery asberg depression rating scale                | －                                     |
| MAO               | Monoamine oxidase                                        | モノアミンオキシダーゼ                           |
| MedDRA            | Medical dictionary for regulatory Activities             | ICH 国際医薬用語集                           |
| M.I.N.I.          | Mini-international neuropsychiatric Interview            | 精神疾患簡易構造化面接法                          |
| MMSE              | Mini-mental state examination                            | －                                     |
| OC                | Observed case                                            | －                                     |
| PPS               | Per protocol set                                         | 試験実施計画書に適合した解析対象集団                    |
| PSG               | Polysomnography                                          | 終夜睡眠ポリグラフ検査                           |
| PSQI              | Pittsburgh sleep quality index                           | ピッツバーグ睡眠質問票日本語版                       |
| PT                | Preferred term                                           | 基本語                                   |
| Q-LES-Q           | Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire | －                                     |
| QOL               | Quality of life                                          | 生活の質                                  |
| R <sub>AUC</sub>  | Accumulation ratio calculated from AUC                   | AUC から算出した累積係数                        |
| R <sub>Cmax</sub> | Accumulation ratio calculated from C <sub>max</sub>      | C <sub>max</sub> から算出した累積係数           |
| RVIP              | Rapid visual information processing                      | －                                     |
| SF-36             | Short Form-36 health survey                              | －                                     |
| SDEQO             | Specific drug effects questionnaire observer             | －                                     |
| SDEQS             | Specific drug effects questionnaire subject              | －                                     |
| SDISS             | Sheehan Disability Scale                                 | －                                     |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

| 略号            | 省略していない表現（英語）                                       | 省略していない表現（日本語）   |
|---------------|-----------------------------------------------------|------------------|
| SOC           | System organ class                                  | 器官別大分類           |
| SSRI          | Selective serotonin reuptake inhibitor              | 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 |
| SSS           | Stanford sleepiness scale                           | －                |
| SVAQ          | Street value assessment questionnaire               | －                |
| SWS           | Slow wave sleep                                     | 徐波睡眠             |
| $t_{1/2}$     | Terminal phase half-life                            | 最終相の消失半減期        |
| TEAQ          | Treatment enjoyment assessment questionnaire        | －                |
| $t_{E_{max}}$ | Time of maximal effect                              | 最大効果到達時間         |
| $t_{max}$     | Time at which the highest drug concentration occurs | 最高血漿中濃度到達時間      |
| VAS           | Visual analog scale                                 | アナログスケール         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その1）

| 試験の種類                             | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的     | 試験デザイン<br>及び対照の種類      | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                         | 被験者数 <sup>a)</sup>  | 健康被験者又は<br>患者の診断名     | 投与期間  | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|-----------------------------------|---------------|------------------|-----------|------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------|-------------------|
| 外国 190-001 試験<br>(薬物動態)           | 190-001       | 資料 5.3.3.1.2     | 薬物動態, 安全性 | 二重盲検,<br>プラセボ          | エスゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 1, 2, 2.5, 3,<br>3.75, 5, 7.5, 経口 | 46                  | 健康成人                  | 単回    | 完了<br>完全な報告書      |
|                                   |               |                  |           |                        | ゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 2.5, 5, 7.5, 経口                     | 18                  |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | ゾルピデム (錠剤)<br>1日1回, 5, 10, 経口                           | 10                  |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | プラセボ (液剤又は錠剤)<br>1日1回, 経口                               | 34                  |                       |       |                   |
| 外国 190-003 試験<br>(薬物動態)<br><評価資料> | 190-003       | 資料 5.3.3.1.4     | 薬物動態, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 1, 経口                             | 9/8 <sup>b)</sup>   | 健康成人<br>(日本人及び<br>白人) | 7日間反復 | 完了<br>完全な報告書      |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 2, 経口                             | 9/10 <sup>b)</sup>  |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口                             | 8/8 <sup>b)</sup>   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 4, 経口                             | 8/9 <sup>b)</sup>   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | プラセボ (錠剤)<br>1日1回, 経口                                   | 14/13 <sup>b)</sup> |                       |       |                   |
| 外国 190-005 試験<br>(薬物動態)           | 190-005       | 資料 5.3.3.3.2     | 薬物動態, 安全性 | 二重盲検,<br>プラセボ          | エスゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 1, 経口                             | 6                   | 健康成人<br>高齢者           | 7日間反復 | 完了<br>完全な報告書      |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 2, 経口                             | 6                   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 3, 経口                             | 6                   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (液剤)<br>1日1回, 5, 経口                             | 6                   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | プラセボ (液剤)<br>1日1回, 経口                                   | 12                  |                       |       |                   |
| 国内 190-101 試験<br>(薬物動態)<br><評価資料> | 190-101       | 資料 5.3.3.3.1     | 薬物動態, 安全性 | 二重盲検, 用量<br>漸増, プラセボ   | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 1, 経口                             | 6                   | 健康成人<br>高齢者<br>(日本人)  | 7日間反復 | 完了<br>完全な報告書      |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 2, 経口                             | 6                   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口                             | 6                   |                       |       |                   |
|                                   |               |                  |           |                        | プラセボ (錠剤)<br>1日1回, 経口                                   | 6                   |                       |       |                   |

a)各試験の安全性解析対象の被験者数

b)日本人/白人の例数

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その2）

| 試験の種類                                          | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的                     | 試験デザイン<br>及び対照の種類              | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                             | 被験者数 <sup>a)</sup>              | 健康被験者又は<br>患者の診断名 | 投与期間                                                            | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|------------------------------------------------|---------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| 国内 190-102 試験<br>(生物学的同等性,<br>食事の影響)<br>＜評価資料＞ | 190-102       | 資料 5.3.1.2.8     | 生物学的同等性,<br>食事の影響,<br>安全性 | 非盲検,<br>クロスオーバー<br>(I 期, II 期) | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 3, 経口                           | 生物学的同<br>等性; 42<br>食事の影響;<br>14 | 健康成人<br>(日本人)     | I 期, II 期, III<br>期; 単回                                         | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-002 試験<br>(薬物動態)                        | 190-002       | 資料 5.3.3.1.3     | 薬物動態, 安全<br>性, 食事の影響      | 二重盲検,<br>プラセボ                  | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 1, 経口                              | 12                              | 健康成人              | 第 1 期;<br>単回<br>第 2 期;<br>7 日間反復                                | 完了<br>完全な報告書      |
|                                                |               |                  |                           |                                | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口                              | 12                              |                   |                                                                 |                   |
|                                                |               |                  |                           |                                | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 6, 経口                              | 12                              |                   |                                                                 |                   |
|                                                |               |                  |                           |                                | プラセボ (液剤)<br>1 日 1 回, 経口                                    | 12                              |                   |                                                                 |                   |
| 外国 190-010 試験<br>(生物学的同等性)                     | 190-010       | 資料 5.3.1.2.1     | 生物学的同等性,<br>安全性           | 非盲検,<br>クロスオーバー                | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 3.5, 経口                            | 18                              | 健康成人              | 4 日間反復 (エス<br>ゾピクロン及びゾ<br>ピクロンの錠剤)<br>又は<br>単回 (エスゾピク<br>ロンの液剤) | 完了<br>完全な報告書      |
|                                                |               |                  |                           |                                | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3.5, 経口                            |                                 |                   |                                                                 |                   |
|                                                |               |                  |                           |                                | ゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 7.5, 経口                              |                                 |                   |                                                                 |                   |
| 外国 190-011 試験<br>(生物学的同等性)                     | 190-011       | 資料 5.3.1.2.2     | 生物学的同等性,<br>安全性           | 非盲検,<br>クロスオーバー                | エスゾピクロン<br>(治験用錠剤)<br>1 日 1 回, 2×1 mg 錠及び 2×1.5<br>mg 錠, 経口 | 79                              | 健康成人              | 単回                                                              | 完了<br>完全な報告書      |
|                                                |               |                  |                           |                                | エスゾピクロン<br>(市販用錠剤)<br>1 日 1 回, 2 mg 錠及び 3 mg<br>錠, 経口       |                                 |                   |                                                                 |                   |
| 外国 190-012 試験<br>(呼吸機能への<br>影響)                | 190-012       | 資料 5.3.5.4.1     | 呼吸機能への影<br>響, 安全性         | 二重盲検,<br>クロスオーバー               | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口                              | 14                              | 健康成人              | 単回                                                              | 完了<br>完全な報告書      |
|                                                |               |                  |                           |                                | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 7, 経口                              |                                 |                   |                                                                 |                   |
|                                                |               |                  |                           |                                | 硫酸コデイン (錠剤) <sup>c)</sup><br>1 日 1 回, 60, 経口                |                                 |                   |                                                                 |                   |
|                                                |               |                  |                           |                                | プラセボ (液剤又は錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                |                                 |                   |                                                                 |                   |

a)各試験の安全性解析対象の被験者数

c)陽性対照として設定した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その3）

| 試験の種類                               | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的                | 試験デザイン<br>及び対照の種類         | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                                                                                    | 被験者数 <sup>a)</sup> | 健康被験者又は<br>患者の診断名    | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|-------------------------------------|---------------|------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|------|-------------------|
| 外国 190-013 試験<br>(肝機能障害患者への影響)      | 190-013       | 資料 5.3.3.3.3     | 薬物動態, 安全性            | 非盲検                       | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 2, 経口                                                                                        | 40                 | 肝機能障害患者, 健康成人        | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-014 試験<br>(腎機能障害患者への影響)      | 190-014       | 資料 5.3.3.3.4     | 薬物動態, 安全性            | 非盲検                       | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口                                                                                        | 40                 | 腎機能障害患者, 健康成人        | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-015 試験<br>(薬物相互作用)<br>アルコール  | 190-015       | 資料 5.3.5.4.2     | 安全性                  | 二重盲検,<br>クロスオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3.5, 経口<br>エタノール (液体)<br>1日1回, 0.70 g/kg, 経口<br>プラセボ (錠剤又は液体)<br>1日1回, 経口                    | 24                 | 健康成人                 | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-016 試験<br>(薬物乱用の可能性<br>の検討)  | 190-016       | 資料 5.3.5.4.3     | 薬物乱用の可能性<br>の検討, 安全性 | 二重盲検,<br>クロスオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 6, 12, 経口<br>ジアゼパム (カプセル剤) <sup>c)</sup><br>1日1回, 10, 20, 経口<br>プラセボ (錠剤又はカプセル剤) 1日1回, 経口 | 28                 | ベンゾジアゼピン乱用の既往のある健康成人 | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-018 試験<br>(薬物相互作用)<br>オランザピン | 190-018       | 資料 5.3.3.4.1     | 薬物動態, 安全性            | 単盲検,<br>並行群間比較,<br>プラセボ   | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口<br>オランザピン (錠剤)<br>1日1回, 10, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1日1回, 経口                                | 40                 | 健康成人                 | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-019 試験<br>(薬物相互作用)<br>ロラゼパム  | 190-019       | 資料 5.3.3.4.2     | 薬物動態, 安全性            | 単盲検,<br>並行群間比較,<br>プラセボ   | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口<br>ロラゼパム (錠剤)<br>1日1回, 2, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1日1回, 経口                                  | 36                 | 健康成人                 | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-020 試験<br>(薬物相互作用)<br>パロキセチン | 190-020       | 資料 5.3.3.4.3     | 薬物動態, 安全性            | 単盲検,<br>並行群間比較,<br>プラセボ   | エスゾピクロン (錠剤)<br>1日1回, 3, 経口<br>パロキセチン (錠剤)<br>1日1回, 20, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1日1回, 経口                                | 40                 | 健康成人                 | 単回   | 完了<br>完全な報告書      |

a)各試験の安全性解析対象の被験者数

c)陽性対照として設定した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その4）

| 試験の種類                                                | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的                            | 試験デザイン<br>及び対照の種類               | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                                                                                                           | 被験者数 <sup>a)</sup> | 健康被験者又は<br>患者の診断名 | 投与期間                                    | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|------------------------------------------------------|---------------|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 外国 190-021 試験<br>(薬物相互作用)<br>ワルファリン                  | 190-021       | 資料 5.3.3.4.4     | 薬物動態, 安全性                        | 非盲検, クロス<br>オーバー                | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>(R,S)-ワルファリン (錠剤)<br>エスゾピクロン投与開始後 5<br>日目に 1 日 1 回, 25, 経口                                              | 12                 | 健康成人              | エスゾピクロン<br>5 日間反復<br>(R,S)-ワルファリン<br>単回 | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-022 試験<br>(薬物相互作用)<br>ジゴキシン                   | 190-022       | 資料 5.3.3.4.5     | 薬物動態, 安全性                        | 非盲検                             | ジゴキシン (錠剤)<br>1 日目に 0.5 mg×2 回, 2~7 日<br>目に 1 日 1 回 0.25 mg, 経口<br>エスゾピクロン (錠剤)<br>ジゴキシン投与開始後 7 日目<br>に 1 日 1 回, 3, 経口                    | 12                 | 健康成人              | ジゴキシン<br>7 日間反復<br>エスゾピクロン<br>単回        | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-023 試験<br>(薬物相互作用)<br>ケトコナゾール                 | 190-023       | 資料 5.3.3.4.6     | 薬物動態, 安全性                        | 非盲検, クロス<br>オーバー,               | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>ケトコナゾール (錠剤)<br>1 日 1 回, 400, 経口                                                                        | 18                 | 健康成人              | 5 日間反復                                  | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-024 試験<br>(翌日の日中活動に<br>及ぼす影響)                 | 190-024       | 資料 5.3.4.1.1     | 翌日の日中活動に<br>及ぼす影響,<br>安全性        | 二重盲検,<br>ク ロ ス オ ー バ<br>ー, プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口<br>エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>フルラゼパム (カプセル剤)<br>1 日 1 回, 30, 経口<br>プラセボ (錠剤又はカプセル<br>剤) 1 日 1 回, 経口 | 12                 | 健康成人              | 単回                                      | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-059 試験<br>(日中活動及び自動<br>車運転技能に及ぼ<br>す影響)       | 190-059       | 資料 5.3.5.4.6     | 日中活動及び自動<br>車運転技能に及ぼ<br>す影響, 安全性 | 二重盲検,<br>ク ロ ス オ ー バ<br>ー, プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                                | 32                 | 健康成人              | 単回                                      | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-029 試験<br>(精子の運動能に対<br>する影響)                  | 190-029       | 資料 5.3.5.4.5     | 精子の運動能に対<br>する影響, 安全性            | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ          | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                                | 48<br>47           | 健康成人男性            | 12 週間反復                                 | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 rprzd-0008 試験<br>([ <sup>14</sup> C] ゾピクロン<br>投与) | rprzd-0008    | 資料 5.3.3.1.1     | 薬物動態 (代謝,<br>排泄)                 | 非盲検                             | [ <sup>14</sup> C]ゾピクロン (カプセル)<br>1 日 1 回, 7.5 (50 µCi), 経口                                                                               | 6                  | 健康成人男性            | 単回                                      | 完了<br>完全な報告書      |

a) 各試験の安全性解析対象の被験者数

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その5）

| 試験の種類                                   | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的                 | 試験デザイン<br>及び対照の種類      | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                                                                                                              | 被験者数 <sup>a)</sup>                       | 健康被験者又は<br>患者の診断名         | 投与期間              | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|-----------------------------------------|---------------|------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| 国内 190-126 試験<br>(第 II/III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-126       | 資料 5.3.5.1.1     | 有効性, 安全性              | 二重盲検, クロスオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 2, 3, 経口<br>ゾルピデム (錠剤)<br>1 日 1 回, 10, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                            | 72                                       | 原発性不眠症<br>患者 (日本人)        | 2 日間<br>(各期 2 連夜) | 完了<br>完全な報告書      |
| 国内 190-150 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞    | 190-150       | 資料 5.3.5.1.2     | 有効性, 安全性              | 二重盲検,<br>並行群間          | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 経口 <sup>d)</sup><br>エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口 <sup>d)</sup><br>エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口 <sup>d)</sup> | 325<br>(非高齢者<br>161 例, 高<br>齢者 164<br>例) | 不眠症患者<br>(日本人)<br>(高齢者含む) | 24 週間反復           | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-045 試験<br>(用量反応)<br>＜評価資料＞       | 190-045       | 資料 5.3.5.1.4     | 有効性, 安全性              | 二重盲検, クロスオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 2, 2.5, 3, 経口<br>ゾルピデム (錠剤)<br>1 日 1 回, 10, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                       | 65                                       | 原発性不眠症<br>患者              | 2 日間<br>(各期 2 連夜) | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-046 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞    | 190-046       | 資料 5.3.5.1.5     | 有効性, 安全性,<br>反跳性不眠の検討 | 二重盲検,<br>プラセボ          | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口<br>エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                 | 104<br>105<br>99                         | 原発性不眠症<br>患者              | 44 日間反復           | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-049 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞    | 190-049       | 資料 5.3.5.1.8     | 有効性, 安全性              | 二重盲検及び非<br>盲検,         | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                                   | 593<br>195                               | 原発性不眠症<br>患者              | 12 ヶ月間反復          | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-050 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞    | 190-050       | 資料 5.3.5.1.9     | 有効性, 安全性              | 二重盲検,<br>プラセボ          | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                                   | 548<br>280                               | 原発性不眠症<br>患者              | 6 ヶ月間反復           | 完了<br>完全な報告書      |

a)各試験の安全性解析対象の被験者数

d)非高齢者 (20 歳以上 65 歳未満) にはエスゾピクロン 2 又は 3 mg, 高齢者 (65 歳以上 85 歳未満) にはエスゾピクロン 1 又は 2 mg を二重盲検下で投与した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その6）

| 試験の種類                                | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的    | 試験デザイン<br>及び対照の種類          | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                                      | 被験者数 <sup>a)</sup> | 健康被験者又は<br>患者の診断名  | 投与期間       | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|--------------------------------------|---------------|------------------|----------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 外国 190-047 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-047       | 資料 5.3.5.1.6     | 有効性, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口 <sup>e)</sup>                         | 136                | 原発性不眠症<br>患者 (高齢者) | 14 日間反復    | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                             | 128                |                    |            |                   |
| 外国 190-048 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-048       | 資料 5.3.5.1.7     | 有効性, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 経口                                       | 72                 | 原発性不眠症<br>患者 (高齢者) | 14 日間反復    | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口                                       | 79                 |                    |            |                   |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                             | 80                 |                    |            |                   |
| 外国 190-052 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-052       | 資料 5.3.5.1.10    | 有効性, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン 3 mg (錠剤)<br>+フルオキセチン 20 又は 40<br>mg (カプセル剤), 1 日 1 回,<br>経口 | 269                | 大うつ病による<br>不眠症患者   | 8 週間反復     | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (錠剤) +フルオキセ<br>チン 20 又は 40 mg (カプセル<br>剤), 1 日 1 回, 経口          | 274                |                    |            |                   |
| 外国 190-055 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-055       | 資料 5.3.5.1.12    | 有効性, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口                                       | 77                 | 関節リウマチに<br>よる不眠症患者 | 4 週間反復     | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                             | 76                 |                    |            |                   |
| 外国 190-025 試験<br>(第 II 相)            | 190-025       | 資料 5.3.4.2.1     | 有効性, 安全性 | 二重盲検, クロ<br>スオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 3, 経口                                    | 13                 | 原発性不眠症<br>患者       | 単回<br>(各期) | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | フルラゼパム (カプセル剤)<br>1 日 1 回, 30, 経口                                    |                    |                    |            |                   |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (錠剤又はカプセル<br>剤), 1 日 1 回, 経口                                    |                    |                    |            |                   |
| 外国 190-026 試験<br>(第 II 相)            | 190-026       | 資料 5.3.5.1.3     | 有効性, 安全性 | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 1, 経口                                       | 47                 | 一過性不眠症モ<br>デルの健康成人 | 単回         | 完了<br>完全な報告書      |
|                                      |               |                  |          |                            | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口                                       | 97                 |                    |            |                   |
|                                      |               |                  |          |                            | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口                                       | 98                 |                    |            |                   |
|                                      |               |                  |          |                            | エスゾピクロン (液剤)<br>1 日 1 回, 3.5, 経口                                     | 96                 |                    |            |                   |
|                                      |               |                  |          |                            | プラセボ (液剤)<br>1 日 1 回, 経口                                             | 98                 |                    |            |                   |

a) 各試験の安全性解析対象の被験者数

e) 試験開始時にはエスゾピクロン 1.5 mg 群が設定されていたが, 他の試験で 0, 1, 2 mg の用量反応性が確認されており, また, 1.5 mg と 2 mg の間では暴露量が類似しているとの判断から, 試験途中で治験実施計画書を改訂し, 既に無作為化されている症例を除き, エスゾピクロン 1.5 mg 群は除外することとした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 全臨床試験一覧表（その7）

| 試験の種類                                | 試験実施<br>計画書番号 | 試験報告書を<br>添付した場所 | 試験の目的                            | 試験デザイン<br>及び対照の種類          | 試験薬<br>投与方法<br>投与量 (mg/回), 投与経路                                                                                              | 被験者数 <sup>a)</sup> | 健康被験者又は<br>患者の診断名        | 投与期間              | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|--------------------------------------|---------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| 外国 190-028 試験<br>(第 II 相)            | 190-028       | 資料 5.3.5.4.4     | 有効性, 安全性                         | 二重盲検, クロ<br>スオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                   | 22                 | 睡眠時無呼吸症<br>候群患者          | 2 日間<br>(各期 2 連夜) | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-054 試験<br>(第 III 相)<br>＜評価資料＞ | 190-054       | 資料 5.3.5.1.11    | 有効性, 安全性                         | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                   | 199<br>208         | 更年期又は閉経<br>期による不眠症<br>患者 | 4 週間反復            | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-902 試験<br>(第 IV 相)            | 190-902       | 資料 5.3.5.1.13    | 有効性, 安全性                         | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン 3 mg (錠剤)<br>+エスシタロプラム 10 mg (錠<br>剤), 1 日 1 回, 経口<br>プラセボ (錠剤) +エスシタロ<br>プラム 10 mg (錠剤), 1 日 1<br>回, 経口             | 294<br>299         | 全般性不安障害<br>による不眠症<br>患者  | 8 週間反復            | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-060 試験<br>(第 III 相)           | 190-060       | 資料 5.3.5.4.7     | 日中活動及び自動<br>車運転技能に及ぼ<br>す影響, 安全性 | 二重盲検, クロ<br>スオーバー,<br>プラセボ | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 3, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                   | 32                 | 原発性不眠症<br>患者             | 単回<br>(各期)        | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-904 試験<br>(第 IV 相)            | 190-904       | 資料 5.3.5.1.14    | 有効性, 安全性                         | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 2, 経口<br>プラセボ (錠剤)<br>1 日 1 回, 経口                                                                   | 194<br>194         | 原発性不眠症<br>患者 (高齢者)       | 12 週間反復           | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-062 試験<br>(第 III 相)           | 190-062       | 資料 5.3.5.1.15    | 有効性, 安全性                         | 二重盲検,<br>並行群間,<br>プラセボ     | エスゾピクロン 3 mg (錠剤)<br>+ベンラファキシン 150 mg<br>(カプセル剤), 1 日 1 回, 経<br>口<br>プラセボ (錠剤) +ベンラファ<br>キシン 150 mg (カプセル<br>剤), 1 日 1 回, 経口 | 341<br>336         | 大うつ病による<br>不眠症患者         | 31 週間反復           | 完了<br>完全な報告書      |
| 外国 190-901 試験<br>(第 IV 相)            | 190-901       | 資料 5.3.5.4.8     | 患者の満足度,<br>有効性, 安全性              | 非盲検                        | エスゾピクロン (錠剤)<br>1 日 1 回, 1, 2, 3, 経口                                                                                         | 2606               | 不眠症患者                    | 10 日間反復           | 完了<br>完全な報告書      |

a) 各試験の安全性解析対象の被験者数



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.1 外国 190-001 試験 [健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相単回投与試験]

(添付資料番号 5.3.3.1.2)

## 2.7.6.1.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 試験方法の概略 (外国 190-001 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目的        | <p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>健康成人を対象とし、エスゾピクロンを単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルをプラセボと比較して検討する。</li> <li>(R)-ゾピクロン共存下でのエスゾピクロンの薬物動態を検討する。</li> </ul> <p>副次目的：健康成人にエスゾピクロンを単回投与したときの日中の眠気及び精神運動機能に及ぼす影響について、プラセボ、ゾピクロン及びゾルピデムと比較して検討する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 選択基準      | <p>(1)同意取得時の年齢が 18 歳以上で、最終観察時の年齢が 45 歳以下の男女</p> <p>(2)自由意思により本治験参加に同意し、同意文書に署名した者</p> <p>(3)簡便な神経学的検査を含む身体所見において臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(4)英語による口頭及び文書による指示に従うことができる者</p> <p>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 2 日以上、実施医療機関に入院できる者</p> <p>(6) BMI が <math>16 \text{ kg/m}^2</math> 以上 <math>30 \text{ kg/m}^2</math> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]</p> <p>(7)治験実施期間を通じ、激しい運動をしないことに同意した者</p> <p>(8)臨床上問題となる異常所見又は臨床検査値の異常がみられない者</p> <p>(9)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> <p>(10)夜間睡眠パターン（睡眠潜時が 30 分未満、1 晩あたりの睡眠時間が少なくとも 6.5 時間）が正常である者</p> <p>(11)スクリーニング時及びベースラインの尿中薬物検査が陰性である者</p> <p>(12)1 日あたりのカフェイン摂取量が 180 mg（コーヒー 3 杯又はそれに相当するカフェイン含有飲料の摂取）以下である者</p> <p>(13)妊娠の可能性のある女性は、治験薬投与前の 30 日及び実薬の最終投与から 10 日まで避妊することが可能である者。更に、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書の内容を理解し、承諾し、同意した者。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 試験方法の概略（外国 190-001 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者</p> <p>(2) 治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併する者</p> <p>(3) スクリーニング時の検査で梅毒，HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者，又は陽性と判明している者</p> <p>(4) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(5) 薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往のある者，临床上問題となる肝臓，腎臓の異常のある者，薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良，消化管手術の既往のある者</p> <p>(6) 治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を服用した者</p> <p>(7) 临床上問題となる精神障害（精神遅滞，薬物／アルコール乱用又は依存症を含む）を有する者，又は既往のある者</p> <p>(8) ゾピクロン，ベンゾジアゼピン，鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(9) スクリーニング時又は投与前の血清中妊娠検査が陽性の女性，授乳中の女性</p> <p>(10) 治験薬投与前の 12 ヶ月以内に喫煙していた者，スクリーニング時又はベースラインのコチニン検査が陽性である者</p> <p>(11) 治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品，一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く），治験実施計画書で禁止された薬剤（タバコ又は禁煙補助のためのニコチン製剤を含む）を服用した者又は治験実施期間にこれらの薬剤の服用が予測される者</p> <p>(12) 治験薬投与前の 30 日以内に肝薬物代謝酵素を誘導又は阻害する薬剤を服用した者</p> <p>(13) 治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者又は献血を行った者</p> <p>(14) 治験薬投与前の 60 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(15) 治験薬投与前の 6 ヶ月以内に交代勤務等の 6 時間を超える睡眠スケジュールの変更を伴う業務を経験した者</p> <p>(16) 呼吸器系，心血管系，肝臓・腎臓の異常の既往がある者</p> <p>(17) 睡眠障害（睡眠時無呼吸，ナルコレプシー等）と診断された症状を有する者</p> |
| 使用薬剤                | <p>エスゾピクロン液剤（1 mg/mL），プラセボ液剤</p> <p>ゾピクロン液剤，プラセボ液剤</p> <p>ゾルピデム錠剤（5 mg 錠，10 mg 錠），プラセボ錠剤</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>投与量はエスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg, ゾピクロン 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, ゾルピデム 5 mg, 10 mg とした。エスゾピクロン群については，7.5 mg 群を除き各投与量に 9 例（実薬 6 例，プラセボ 3 例）割り付けた。7.5 mg 群は 15 例（実薬 10 例，プラセボ 5 例）割り付けた。ゾピクロン群については，各投与量に 9 例（実薬 6 例，プラセボ 3 例）割り付けた。ゾルピデム群については，5 mg 群に 5 例，10 mg 群に 5 例，プラセボに 2 例割り付けた。</p> <p>被験者は，9 時間以上の絶食後，125 mL のオレンジジュースとともに治験薬を服用した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 試験方法の概略（外国 190-001 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-2 参照                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 評価項目                      | 薬物動態：<br>エスゾピクロン及びゾピクロンが投与され，評価可能な薬物濃度推移が得られ<br>た被験者について薬物動態解析を実施した。エスゾピクロン，(S)-脱メチルゾ<br>ピクロン，ゾピクロン N-オキシド及び可能であれば(R)-ゾピクロン，(R)-脱メ<br>チルゾピクロンについて以下の薬物動態パラメータを評価した。<br>$C_{max}$ , $t_{max}$ , $\lambda_z$ , $t_{1/2}$ , $AUC_{0-last}$ , $AUC_{0-inf}$ , $\%AUC_{ex}$ |
|                           | 薬力学的効果：<br>Digit symbol substitution test (DSST), Stanford sleepiness scale (SSS)                                                                                                                                                                                      |
|                           | 安全性：<br>バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査<br>及び尿検査），身体所見，神経学的検査，有害事象                                                                                                                                                                                                |
| 症例数の<br>設定根拠              | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 目標症例数                     | 108 例                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 実施施設                      | 1 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 実施期間                      | 19 年 月～19 年 月                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-2 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-001 試験）

|                              | スクリー<br>ニング | ベース<br>ライン      | 1 日      |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | 2 日 |    |    | 3 日 |                 |
|------------------------------|-------------|-----------------|----------|---|----|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|-----|-----------------|
|                              |             |                 | <0       | 0 | 15 | 30 | 60 | 90 | 2         | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 16  | 24 | 30 | 36  | 48              |
|                              |             |                 | 投与後時間（分） |   |    |    |    |    | 投与後時間（時間） |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 同意取得                         | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 既往歴                          | ○           | ○ <sup>b)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 精神医学的病歴                      | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 身体所見                         | ○           | ○ <sup>c)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○ <sup>c)</sup> |
| ロンベルグ神経<br>学的検査              | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| つま先・かかと<br>歩き試験              | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| 12 誘導心電図                     | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| 臨床検査                         | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   | ○ |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| B 型・C 型肝炎<br>検査              | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| HIV 検査                       | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 妊娠検査                         | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 尿中薬物検査                       | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 尿中コチニン検<br>査                 | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 血漿中濃度<br>測定用採血 <sup>a)</sup> |             |                 | ○        |   |    | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○               |
| 治験薬投与                        |             |                 |          | ○ |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| バイタルサイン                      | ○           | ○               | ○        |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○               |
| 起立性効果                        | ○           |                 |          |   | ○  | ○  | ○  |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 有害事象                         |             |                 |          |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  |    |     | ○  | ○  | ○   | ○               |
| DSST                         |             | ○ <sup>d)</sup> | ○        |   |    | ○  |    |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  |     |    |    |     |                 |
| SSS                          |             |                 | ○        |   |    | ○  |    |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  |     |    |    |     |                 |
| 退院                           |             |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |

a)ゾルピデム群を除く

b)中間検査

c)簡便な神経学的検査を含む

d)練習のみ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.1.2 症例の内訳**

治験薬を服用した 108 例の被験者（エスゾピクロン群：46 例，ゾピクロン群：18 例，ゾルピデム群：10 例，プラセボ群：34 例）のうち，106 例が治験を完了し，2 例が治験を中止した。エスゾピクロンの 2.5 mg プラセボ投与例の 1 例は採血時の不快感により，途中で治験を中止した。エスゾピクロンの 2.5 mg 実薬投与例の 1 例は被験者の個人的な理由により，途中で治験を中止した。

治験薬を服用した 108 例全例を薬力学的効果解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。また，実薬を服用した 74 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

**2.7.6.1.3 被験者背景**

治験薬を服用した 108 例の被験者背景を表 2.7.6-3 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-3 被験者背景（外国 190-001 試験）

|                             |        | エスゾピクロン                    |                             |                            |                             |                            |                             |                            |
|-----------------------------|--------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                             |        | 1 mg 群<br>(n=6)            | 2 mg 群<br>(n=6)             | 2.5 mg 群<br>(n=6)          | 3 mg 群<br>(n=6)             | 3.75 mg 群<br>(n=6)         | 5 mg 群<br>(n=6)             | 7.5 mg 群<br>(n=10)         |
| 年齢<br>(歳)                   |        | 28.8 ± 8.6<br>(19 – 40)    | 25.3 ± 6.7<br>(19 – 34)     | 32.3 ± 7.9<br>(24 – 42)    | 23.7 ± 8.2<br>(18 – 38)     | 28.7 ± 8.7<br>(18 – 43)    | 26.3 ± 5.2<br>(21 – 33)     | 29.8 ± 8.4<br>(18 – 44)    |
| 性別                          | 女      | 2 (33.3)                   | 2 (33.3)                    | 3 (50.0)                   | 2 (33.3)                    | 3 (50.0)                   | 2 (33.3)                    | 3 (30.0)                   |
|                             | 男      | 4 (66.7)                   | 4 (66.7)                    | 3 (50.0)                   | 4 (66.7)                    | 3 (50.0)                   | 4 (66.7)                    | 7 (70.0)                   |
| 人種                          | アジア人   | 0                          | 0                           | 0                          | 0                           | 0                          | 1 (16.7)                    | 0                          |
|                             | 黒人     | 1 (16.7)                   | 3 (50.0)                    | 2 (33.3)                   | 1 (16.7)                    | 2 (33.3)                   | 0                           | 1 (10.0)                   |
|                             | 白人     | 5 (83.3)                   | 3 (50.0)                    | 3 (50.0)                   | 5 (83.3)                    | 4 (66.7)                   | 4 (66.7)                    | 9 (90.0)                   |
|                             | ヒスパニック | 0                          | 0                           | 1 (16.7)                   | 0                           | 0                          | 1 (16.7)                    | 0                          |
|                             | その他    | 0                          | 0                           | 0                          | 0                           | 0                          | 0                           | 0                          |
| 身長<br>(cm)                  |        | 169.0 ± 9.7<br>(159 – 186) | 173.5 ± 14.0<br>(156 – 194) | 168.0 ± 8.8<br>(154 – 179) | 169.7 ± 14.1<br>(151 – 186) | 168.8 ± 8.5<br>(159 – 177) | 170.2 ± 10.6<br>(155 – 182) | 177.3 ± 5.7<br>(167 – 187) |
| 体重<br>(kg)                  |        | 72.7 ± 16.8<br>(61 – 106)  | 78.7 ± 15.0<br>(61 – 97)    | 62.7 ± 8.1<br>(53 – 73)    | 67.3 ± 17.1<br>(44 – 89)    | 66.3 ± 3.9<br>(60 – 71)    | 74.8 ± 18.8<br>(47 – 97)    | 81.7 ± 15.0<br>(57 – 102)  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |        | 25.2 ± 3.4<br>(21 – 31)    | 26.0 ± 2.5<br>(23 – 29)     | 22.2 ± 2.7<br>(19 – 26)    | 23.2 ± 4.3<br>(19 – 29)     | 23.3 ± 1.4<br>(22 – 26)    | 25.4 ± 3.7<br>(20 – 29)     | 25.8 ± 3.6<br>(20 – 31)    |

(添付資料番号5.3.3.1.2の表14.1.2を抜粋し改変)

性別、人種は例数(%), 年齢、身長、体重、BMI は平均値±標準偏差（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-3 被験者背景（外国 190-001 試験）（続き）

|                             |        | ゾピクロン                       |                            |                            | ゾルピデム                       |                            | プラセボ                       |
|-----------------------------|--------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                             |        | 2.5 mg 群<br>(n=6)           | 5 mg 群<br>(n=6)            | 7.5 mg 群<br>(n=6)          | 5 mg 群<br>(n=5)             | 10 mg 群<br>(n=5)           | 全例<br>(n=34)               |
| 年齢<br>(歳)                   |        | 35.3 ± 7.8<br>(25 – 45)     | 25.8 ± 5.8<br>(21 – 36)    | 23.7 ± 5.7<br>(18 – 34)    | 26.4 ± 2.4<br>(23 – 29)     | 31.2 ± 9.6<br>(21 – 44)    | 27.6 ± 7.2<br>(18 – 45)    |
| 性別                          | 女      | 2 (33.3)                    | 4 (67.7)                   | 0                          | 1 (20.0)                    | 0                          | 12 (35.3)                  |
|                             | 男      | 4 (67.7)                    | 2 (33.3)                   | 6 (100.0)                  | 4 (80.0)                    | 5 (100.0)                  | 22 (64.7)                  |
| 人種                          | アジア人   | 0                           | 0                          | 0                          | 0                           | 0                          | 0                          |
|                             | 黒人     | 0                           | 1 (16.7)                   | 0                          | 2 (40.0)                    | 0                          | 4 (11.8)                   |
|                             | 白人     | 6 (100.0)                   | 5 (83.3)                   | 6 (100.0)                  | 2 (40.0)                    | 5 (100.0)                  | 28 (82.4)                  |
|                             | ヒスパニック | 0                           | 0                          | 0                          | 1 (20.0)                    | 0                          | 1 (2.9)                    |
|                             | その他    | 0                           | 0                          | 0                          | 0                           | 0                          | 1 (2.9)                    |
| 身長<br>(cm)                  |        | 173.2 ± 11.5<br>(155 – 183) | 170.7 ± 4.6<br>(165 – 178) | 174.8 ± 4.7<br>(169 – 181) | 172.0 ± 12.7<br>(154 – 184) | 176.2 ± 7.4<br>(170 – 188) | 172.1 ± 8.2<br>(151 – 186) |
| 体重<br>(kg)                  |        | 82.0 ± 14.9<br>(58 – 96)    | 73.0 ± 8.7<br>(63 – 87)    | 79.0 ± 6.5<br>(69 – 86)    | 79.8 ± 22.0<br>(53 – 103)   | 81.0 ± 16.3<br>(66 – 108)  | 73.0 ± 13.4<br>(44 – 104)  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |        | 27.2 ± 2.8<br>(22 – 29)     | 25.1 ± 3.4<br>(21 – 30)    | 25.9 ± 2.1<br>(24 – 29)    | 26.6 ± 4.6<br>(19 – 30)     | 25.9 ± 3.0<br>(23 – 31)    | 24.5 ± 3.2<br>(18 – 31)    |

(添付資料番号5.3.3.1.2の表14.1.2を抜粋し改変)

性別、人種は例数(%), 年齢、身長、体重、BMI は平均値±標準偏差（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.1.4 薬物動態の結果

健康成人被験者にエスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.75 mg, 5 mg 及び 7.5 mg, 又はゾピクロン 2.5 mg, 5 mg 及び 7.5 mg を単回投与したときのエスゾピクロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-1 及び図 2.7.6-3 に示し, エスゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-4 及び表 2.7.6-8 に示した。また, エスゾピクロンの主要代謝物である(S)-脱メチルゾピクロン及びゾピクロン N-オキシドの薬物動態パラメータを表 2.7.6-5 及び表 2.7.6-6 にそれぞれ示した。更に, エスゾピクロンの  $C_{max}$  及び AUC について用量比例性の検討を行った結果を図 2.7.6-2 及び表 2.7.6-7 に示した。

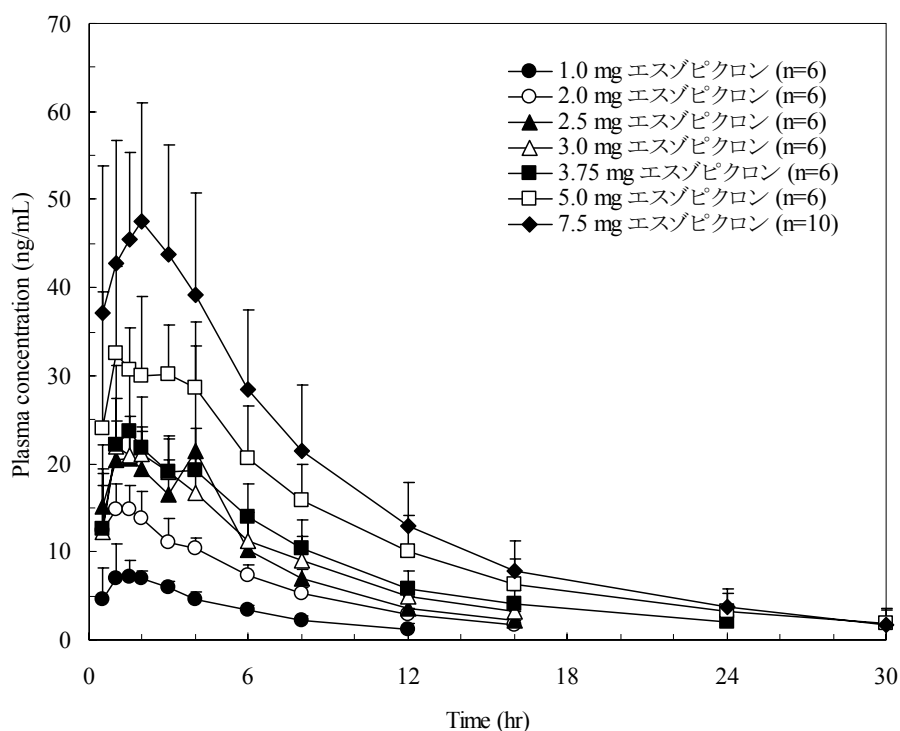


図 2.7.6-1 健康成人被験者にエスゾピクロンを単回投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移 (外国 190-001 試験)  
(添付資料番号 5.3.3.1.2 の図 14.6.11 を改変)  
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-4 健康成人被験者にエスゾピクロンを単回投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータ (外国 190-001 試験)

| エスゾピクロン<br>薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン 投与量        |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
|----------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                        | 1 mg<br>(n=6)      | 2 mg<br>(n=6)      | 2.5 mg<br>(n=6)    | 3 mg<br>(n=6)      | 3.75 mg<br>(n=6)   | 5 mg<br>(n=6)      | 7.5 mg<br>(n=10)   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)            | 8.52<br>± 2.00     | 17.13<br>± 3.01    | 27.07<br>± 9.61    | 24.60<br>± 2.74    | 24.78<br>± 8.23    | 35.82<br>± 8.43    | 53.25<br>± 10.01   |
| t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(hr) | 1.0<br>(1.0 – 2.0) | 1.5<br>(0.5 – 1.5) | 1.3<br>(1.0 – 4.0) | 1.3<br>(1.0 – 3.0) | 1.8<br>(1.0 – 4.0) | 1.3<br>(0.5 – 2.0) | 1.5<br>(0.5 – 3.0) |
| AUC <sub>0-last</sub><br>(ng •hr/mL)   | 44.5<br>± 11.1     | 107.9<br>± 17.6    | 155.9<br>± 18.2    | 176.9<br>± 52.0    | 217.3<br>± 65.2    | 343.9<br>± 127.4   | 458.0<br>± 154.5   |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng •hr/mL)    | 52.1<br>± 11.9     | 118.7<br>± 18.6    | 174.4<br>± 20.6    | 193.3<br>± 54.0    | 232.5<br>± 68.1    | 360.4<br>± 130.9   | 473.9<br>± 157.2   |
| t <sub>1/2</sub><br>(hr)               | 4.48<br>± 1.03     | 5.53<br>± 1.64     | 6.23<br>± 2.04     | 5.79<br>± 1.75     | 7.42<br>± 1.57     | 7.86<br>± 1.89     | 6.33<br>± 0.90     |

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 14.4.2.1 から抜粋)

平均値±標準偏差を示す。

a)t<sub>max</sub> については、中央値 (最小値-最大値) で示す。表 2.7.6-5 健康成人被験者にエスゾピクロンを単回投与したときの  
(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (外国 190-001 試験)

| (S)-脱メチルゾピクロン<br>薬物動態パラメータ             | エスゾピクロン 投与量   |                               |                    |                             |                               |                               |                    |
|----------------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                        | 1 mg<br>(n=0) | 2 mg<br>(n=6)                 | 2.5 mg<br>(n=6)    | 3 mg<br>(n=6)               | 3.75 mg<br>(n=6)              | 5 mg<br>(n=6)                 | 7.5 mg<br>(n=10)   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)            | NC            | 1.71<br>± 0.24                | 2.86<br>± 1.75     | 2.56<br>± 0.34              | 2.57<br>± 0.25                | 4.12<br>± 1.16                | 6.37<br>± 0.94     |
| t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(hr) | NC            | 6.0<br>(0.5 – 12.0)           | 5.0<br>(2.0 – 6.0) | 3.5<br>(3.0 – 8.0)          | 5.0<br>(4.0 – 8.0)            | 7.0<br>(4.0 – 8.0)            | 6.0<br>(4.0 – 8.0) |
| AUC <sub>0-last</sub><br>(ng •hr/mL)   | NC            | 15.4<br>± 5.0                 | 22.2<br>± 4.4      | 31.9<br>± 4.6               | 35.4<br>± 9.6                 | 67.5<br>± 23.1                | 116.4<br>± 20.5    |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng •hr/mL)    | NC            | NC <sup>b)</sup>              | NC <sup>b)</sup>   | 45.7 <sup>c)</sup><br>± 6.3 | NC <sup>b)</sup>              | 101.7 <sup>c)</sup><br>± 19.3 | 139.3<br>± 22.3    |
| t <sub>1/2</sub><br>(hr)               | NC            | 10.55 <sup>c)</sup><br>± 1.36 | 14.65<br>± 6.79    | 11.09<br>± 4.27             | 12.21 <sup>d)</sup><br>± 2.13 | 13.53<br>± 4.56               | 11.65<br>± 2.56    |

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 14.4.2.1 から抜粋)

平均値±標準偏差を示す。NC：評価可能なデータの数が十分でなかったため算出不可とした。

AUC<sub>0-inf</sub> については、外挿面積率が 30%を超えているものは、要約統計量の算出は行わなかった。a)t<sub>max</sub> については、中央値 (最小値-最大値) を示す。

b)n=0, c)n=3, d)n=5

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-6 健康成人被験者にエスゾピクロンを単回投与したときの  
ゾピクロン N-オキシドの薬物動態パラメータ (外国 190-001 試験)

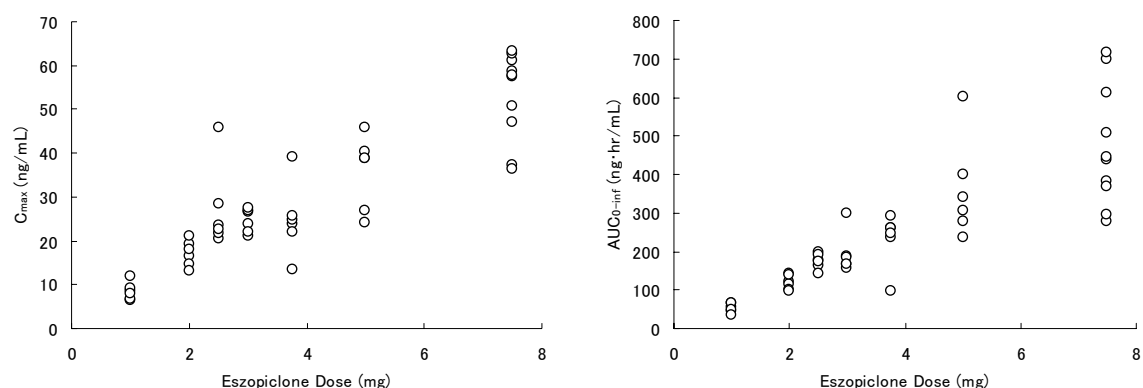
| ゾピクロン N-オキシド<br>薬物動態パラメータ           | エスゾピクロン 投与量   |                              |                    |                              |                              |                    |                                |
|-------------------------------------|---------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                     | 1 mg<br>(n=0) | 2 mg<br>(n=6)                | 2.5 mg<br>(n=6)    | 3 mg<br>(n=6)                | 3.75 mg<br>(n=6)             | 5 mg<br>(n=6)      | 7.5 mg<br>(n=10)               |
| $C_{\max}$<br>(ng/mL)               | NC            | 8.09<br>± 1.70               | 12.69<br>± 11.03   | 14.32<br>± 16.63             | 10.29<br>± 5.54              | 9.33<br>± 4.74     | 33.93<br>± 17.30               |
| $t_{\max}^a)$<br>(hr)               | NC            | 1.8<br>(1.0 – 3.0)           | 4.0<br>(1.0 – 6.0) | 1.3<br>(0.5 – 4.0)           | 1.8<br>(0.5 – 4.0)           | 3.0<br>(0.5 – 4.0) | 2.0<br>(0.5 – 4.0)             |
| $AUC_{0-\text{last}}$<br>(ng・hr/mL) | NC            | 53.1<br>± 34.9               | 51.5<br>± 48.8     | 80.1<br>± 114.4              | 58.2<br>± 54.6               | 61.6<br>± 34.8     | 207.7<br>± 106.0               |
| $AUC_{0-\text{inf}}$<br>(ng・hr/mL)  | NC            | NC <sup>b)</sup>             | NC <sup>c)</sup>   | NC <sup>b)</sup>             | NC <sup>b)</sup>             | NC <sup>c)</sup>   | 217.9 <sup>f)</sup><br>± 105.1 |
| $t_{1/2}$<br>(hr)                   | NC            | 8.87 <sup>d)</sup><br>± 7.04 | NC <sup>c)</sup>   | 6.43 <sup>d)</sup><br>± 0.30 | 5.70 <sup>e)</sup><br>± 2.62 | 11.50<br>± 5.85    | 11.14 <sup>g)</sup><br>± 9.15  |

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 14.4.2.1 から抜粋)

平均値±標準偏差を示す。NC：評価可能なデータの数が十分でなかったため算出不可とした。

 $AUC_{0-\text{inf}}$ については、外挿面積率が 30%を超えているものは、要約統計量の算出は行わなかった。a) $t_{\max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

b)n=0, c)n=1, d)n=3, e)n=4, f)n=8, g)n=9

図 2.7.6-2 エスゾピクロンの  $C_{\max}$  又は  $AUC_{0-\text{inf}}$  と投与量との関係 (外国 190-001 試験)

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の図 11.4.1.2.1-1, 図 11.4.1.2.11-1 を改変)

図中のポイントは各被験者の算出値を示す。

1, 2, 2.5, 3, 3.75, 5 mg は n=6, 7.5 mg は n=10

表 2.7.6-7 健康成人被験者にエスゾピクロンを単回投与したときのエスゾピクロンの  
用量比例性の検討 (外国 190-001 試験)

|         | 薬物動態パラメータ<br>(単位)               | b の点推定値 | b の 95%信頼区間   |
|---------|---------------------------------|---------|---------------|
| エスゾピクロン | $C_{\max}$ (ng/mL)              | 0.860   | 0.740 – 0.980 |
|         | $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng・hr/mL) | 1.071   | 0.941 – 1.202 |

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 14.4.4 から抜粋)

投与量を X,  $C_{\max}$  又は  $AUC_{0-\text{inf}}$  を Y として以下のモデルにより, b の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。 $\log(Y) = a + b \times \log(X)$  ; a は切片, b は傾きを表す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

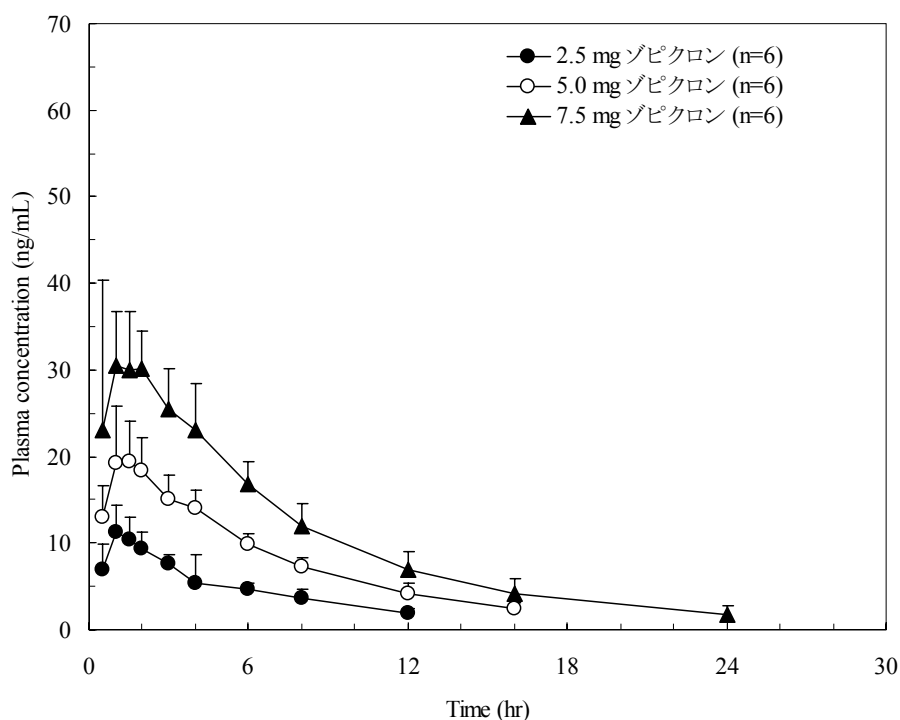


図 2.7.6-3 健康成人被験者にゾピクロンを単回投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-001 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.1.2 の図 14.6.12 を改変）  
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-8 健康成人被験者にゾピクロンを単回投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-001 試験）

| エスゾピクロン<br>薬物動態パラメータ                  | ゾピクロン 投与量          |                    |                    |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                       | 2.5 mg<br>(n=6)    | 5 mg<br>(n=6)      | 7.5 mg<br>(n=6)    |
| $C_{\max}$<br>(ng/mL)                 | 11.42<br>± 2.95    | 20.83<br>± 5.67    | 36.47<br>± 7.67    |
| $t_{\max}^a$<br>(hr)                  | 1.0<br>(1.0 – 2.0) | 1.5<br>(1.0 – 2.0) | 1.0<br>(0.5 – 2.0) |
| $AUC_{0-\text{last}}$<br>(ng • hr/mL) | 67.1<br>± 14.9     | 149.2<br>± 30.6    | 255.8<br>± 49.9    |
| $AUC_{0-\text{inf}}$<br>(ng • hr/mL)  | 77.2<br>± 13.3     | 160.0<br>± 32.8    | 267.5<br>± 50.5    |
| $t_{1/2}$<br>(hr)                     | 4.93<br>± 0.70     | 5.57<br>± 1.36     | 5.76<br>± 1.40     |

（添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 14.4.2.2 から抜粋）

平均値±標準偏差を示す。

a)  $t_{\max}$  については、中央値（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

エスゾピクロンを経口投与後、エスゾピクロン及びその主要代謝物である(S)-脱メチルゾピクロン、ゾピクロン N-オキシドは速やかに全身循環系で検出された。エスゾピクロンをラセミ体のゾピクロンとして投与した際の血漿中エスゾピクロン濃度推移は、相当量のエスゾピクロンを単独で投与した際の推移と類似していた。

エスゾピクロン 1～7.5 mg 経口投与後、エスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  は投与量とともに増加する傾向を示し、概ね用量比例性を示した。

エスゾピクロン 2.5 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  と、ゾピクロン 5 mg (エスゾピクロン 2.5 mg 相当量) を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  にはそれぞれ差は認められず、(R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  に影響を及ぼさないことが示唆された。また、エスゾピクロン 3.75 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  と、ゾピクロン 7.5 mg (エスゾピクロン 3.75 mg 相当量) を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  を比較した結果、エスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  に違いは認められなかったが、 $C_{\max}$  については、ゾピクロン 7.5 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  がわずかに低く、統計的に有意な低下が認められた ( $p=0.023$ , 分散分析)。

エスゾピクロン投与時及びゾピクロン投与時のエスゾピクロンの  $t_{1/2}$  の平均値はそれぞれ、4.48～7.86 時間及び 4.93～5.76 時間の範囲であり、ほぼ同様であった。また、エスゾピクロン投与時及びゾピクロン投与時のエスゾピクロンの  $t_{\max}$  の中央値はそれぞれ、1.0～1.8 時間及び 1.0～1.5 時間の範囲であり、ほぼ同様であった。これらの比較から、(R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの  $t_{1/2}$  及び  $t_{\max}$  に影響を及ぼさないことが示唆された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.1.5 薬力学的効果の結果**

すべての実薬群において、概ね投与後 4 時間以内に被験者の DSST スコアの減少が認められ、投与後 1～2 時間に減少幅は最大となった。また、多くの実薬群において、減少した DSST スコアは、投与後 4～5 時間以内に投与前値まで回復した。ただし、高用量のエスゾピクロンを投与した群では、投与後 7～8 時間で投与前値まで回復した。

各実薬群において DSST を指標とした薬力学的効果のパラメータを算出した結果を表 2.7.6-9 に示した。各実薬群において、DSST を指標とした薬力学的効果には、用量反応性の傾向が認められた。また、(S)-エナンチオマーであるエスゾピクロンを単独で投与したときの結果は、同一用量のエスゾピクロンをラセミ体のゾピクロンとして投与したときの結果と類似していた。更に、エスゾピクロン 3 mg 及び 3.75 mg を投与したときの  $E_{\max}$  はそれぞれ、ゾピクロン 7.5 mg 及びゾルピデム 10 mg を投与したときの  $E_{\max}$  と類似していた。

いずれの実薬群においても、日中の SSS に及ぼす影響は、ほとんど認められなかった。SSS の結果は、各実薬群で投与後 4 時間以内には眠気が増加するという DSST の結果とほぼ一致していた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-9 DSST を指標とした薬力学的効果のパラメータ (外国 190-001 試験)

| パラメータ                                |      | エスゾピクロン (mg) |      |      |       |       |       |       | ゾピクロン (mg) |       |       | ゾルピデム (mg) |       | プラセボ<br>全例 |
|--------------------------------------|------|--------------|------|------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|------------|-------|------------|
|                                      |      | 1.0          | 2.0  | 2.5  | 3.0   | 3.75  | 5.0   | 7.5   | 2.5        | 5.0   | 7.5   | 5.0        | 10.0  |            |
| AUC <sub>DSST</sub><br>実薬            | N    | 6            | 6    | 5    | 6     | 6     | 6     | 9     | 6          | 6     | 6     | 5          | 5     | —          |
|                                      | 平均値  | -15.4        | 76.1 | 12.4 | 47.3  | -25.0 | -40.8 | 7.6   | 54.0       | 53.3  | 51.5  | 27.2       | 92.1  |            |
|                                      | 標準偏差 | 76.2         | 99.3 | 86.2 | 77.0  | 82.7  | 105.2 | 58.1  | 81.6       | 42.7  | 65.4  | 155.5      | 59.8  |            |
| AUC <sub>DSST</sub><br>プラセボ          | N    | 3            | 3    | 3    | 3     | 3     | 3     | 5     | 3          | 3     | 3     | 2          |       | 34         |
|                                      | 平均値  | 74.3         | 61.2 | 46.3 | 86.8  | 34.0  | 106.0 | 36.3  | 37.2       | 111.8 | 88.2  | 13.8       |       | 63.1       |
|                                      | 標準偏差 | 156.7        | 82.5 | 26.3 | 64.8  | 59.3  | 13.3  | 38.3  | 76.3       | 61.2  | 90.4  | 18.7       |       | 67.1       |
| E <sub>max</sub><br>実薬               | N    | 6            | 6    | 6    | 6     | 6     | 6     | 10    | 6          | 6     | 6     | 5          | 5     | —          |
|                                      | 平均値  | -11.5        | -6.2 | -9.3 | -11.5 | -13.0 | -19.5 | -18.1 | -4.8       | -9.8  | -11.8 | -3.4       | -13.6 |            |
|                                      | 標準偏差 | 8.1          | 8.9  | 3.9  | 6.3   | 8.1   | 13.3  | 10.6  | 5.0        | 5.8   | 4.1   | 8.4        | 3.8   |            |
| E <sub>max</sub><br>プラセボ             | N    | 3            | 3    | 3    | 3     | 3     | 3     | 5     | 3          | 3     | 3     | 2          |       | 34         |
|                                      | 平均値  | 0.7          | -2.0 | -0.7 | 1.7   | -4.0  | 0.7   | -3.2  | -8.0       | 0.0   | -3.3  | -1.5       |       | -1.9       |
|                                      | 標準偏差 | 9.2          | 4.0  | 1.5  | 3.8   | 5.6   | 5.0   | 2.8   | 10.4       | 2.0   | 6.5   | 2.1        |       | 5.3        |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub><br>実薬   | N    | 6            | 6    | 6    | 6     | 6     | 6     | 10    | 6          | 6     | 6     | 5          | 5     | —          |
|                                      | 中央値  | 1.0          | 2.0  | 2.0  | 2.0   | 2.0   | 1.0   | 2.0   | 2.0        | 2.0   | 2.0   | 2.0        | 2.0   |            |
|                                      | 最小値  | 1.0          | 1.0  | 1.0  | 1.0   | 1.0   | 1.0   | 1.0   | 1.0        | 1.0   | 1.0   | 1.0        | 1.0   |            |
|                                      | 最大値  | 2.0          | 4.0  | 4.0  | 3.0   | 3.0   | 3.0   | 4.0   | 3.0        | 3.0   | 3.0   | 2.0        | 2.0   |            |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub><br>プラセボ | N    | 3            | 3    | 3    | 3     | 3     | 3     | 5     | 3          | 3     | 3     | 2          |       | 34         |
|                                      | 中央値  | 2.0          | 2.0  | 2.0  | 2.0   | 2.0   | 1.0   | 2.0   | 1.0        | 3.0   | 1.0   | 2.0        |       | 2.0        |
|                                      | 最小値  | 1.0          | 2.0  | 1.0  | 1.0   | 1.0   | 1.0   | 1.0   | 1.0        | 1.0   | 1.0   | 2.0        |       | 1.0        |
|                                      | 最大値  | 4.0          | 4.0  | 4.0  | 2.0   | 3.0   | 4.0   | 3.0   | 4.0        | 4.0   | 2.0   | 2.0        |       | 4.0        |

(添付資料番号 5.3.3.1.2 の表 11.4.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.1.6 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-10 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-2 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-3 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロンで認められた主要な有害事象は, 薬理作用に一致すると予期された傾眠と味覚異常 (不快な味) であった。

ゾルピデム 10 mg 群において重症度が高度の有害事象が 1 件 (傾眠) 認められた。

すべての被験者において臨床検査値は治験期間を通して安定していた。いずれの投与群においてもバイタルサインの異常変動により中止に至った被験者はいなかった。また, すべての被験者で, 投与前及び治験終了時に臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。更に, いずれの投与群においても重篤な有害事象や中止に至る心電図異常は認められなかった。

以上より, エスゾピクロンは 7.5 mg までの投与量で安全性及び良好な忍容性が認められた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-10 有害事象（外国 190-001 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |            |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                       | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 2.5 mg 群  | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群   |
| 解析対象例数                                | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 10         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| 胸痛（Chest pain）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 6 (100.0) | 5 (83.3)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 健忘（Amnesia）                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3)  | 6 (60.0)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                        | 6 (100.0) | 5 (83.3)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 思考異常（Thinking Abnormal）               | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 1 (10.0)   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)    |
| しゃっくり（Hiccup）                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| ざ瘡（Acne）                              | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-1）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-10 有害事象（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |            |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                  | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 2.5 mg 群  | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群   |
| 解析対象例数                           | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 10         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>            | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0)   |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0)   |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-1）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-10 有害事象（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|--------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                            | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                                     | 6         | 6         | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                      | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 26 (76.5)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 2 (40.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 7 (20.6)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 背部痛（Back pain）                             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 頭痛（Headache）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 5 (14.7)   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 静脈炎（Phlebitis）                             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 1 (16.7)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 食欲不振（Anorexia）                             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 食欲亢進（Increased appetite）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 斑状出血（Ecchymosis）                           | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 2 (33.3)  | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 2 (40.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 18 (52.9)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-1）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-10 有害事象（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|--------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                            | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                                     | 6         | 6         | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                      | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 26 (76.5)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 3 (50.0)  | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 8 (23.5)   |
| 神経過敏（Nervousness）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 錯感覚（Paresthesia）                           | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                             | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0)  | 1 (50.0) | 14 (41.2)  |
| 思考異常（Thinking abnormal）                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
| しゃっくり（Hiccup）                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| そう痒症（Pruritus）                             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 発疹（Rash）                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 11 (32.4)  |
| 視覚異常（Abnormal vision）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 複視（Diplopia）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）           | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 11 (32.4)  |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 排尿困難（Dysuria）                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-1）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.1.7 結論**

エスゾピクロンを経口投与後、エスゾピクロン及びその主要代謝物である(S)-脱メチルゾピクロン、ゾピクロン N-オキシドは速やかに全身循環系で検出された。

エスゾピクロン 1～7.5 mg 経口投与後、エスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  は投与量とともに増加する傾向を示し、概ね用量比例性を示した。

エスゾピクロン 2.5 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  と、ゾピクロン 5 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  にはそれぞれ差は認められず、(R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  に影響を及ぼさないことが示唆された。また、エスゾピクロン 3.75 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  と、ゾピクロン 7.5 mg を投与した際のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  を比較した結果、エスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  に違いは認められなかった。エスゾピクロンの  $t_{1/2}$  は、すべての投与量において平均 4.48～7.86 時間であった。また、エスゾピクロン投与時及びゾピクロン投与時のエスゾピクロンの  $t_{1/2}$  及び  $t_{\max}$  を比較した結果、(R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの  $t_{1/2}$  及び  $t_{\max}$  に影響を及ぼさないことが示唆された。

すべての実薬群において、概ね投与後 4 時間以内に被験者の DSST スコアの減少が認められ、投与後 1～2 時間に減少幅は最大となった。また、多くの実薬群において、減少した DSST スコアは、投与後 4～5 時間以内に投与前値まで回復した。ただし、高用量のエスゾピクロンを投与した群では、投与後 7～8 時間で投与前値まで回復した。いずれの実薬群においても、日中の SSS に及ぼす影響は、ほとんど認められなかった。SSS の結果は、各実薬群で投与後 4 時間以内には眠気が増加するという DSST の結果とほぼ一致していた。

エスゾピクロンは 7.5 mg までの投与量で安全性及び良好な忍容性が認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。エスゾピクロンで認められた主要な有害事象は薬理作用と一致すると予期された傾眠と味覚異常（不快な味）であった。治験期間を通してすべての被験者で臨床検査値は安定していた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.2 外国 190-003 試験 [日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験]

(添付資料番号 5.3.3.1.4)

## 2.7.6.2.1 試験方法

日本人及び白人の健康成人を対象に、エスゾピクロンの反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的効果の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-11 に示した。

表 2.7.6-11 試験方法の概略 (外国 190-003 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目的        | <p>主目的：<br/>日本人及び白人の健康成人におけるエスゾピクロンの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルと比較検討する。</p> <p>副次目的：<br/>日本人及び白人の健康成人におけるエスゾピクロンの精神運動機能に及ぼす影響 [DSST により評価] を検討するとともに、(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態プロファイルと比較する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 治験デザイン    | 2 施設共同, 日中投与, 二重盲検, プラセボ対照, 無作為化, 並行群間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象        | 日本人 (第一世代; 本人及び両親の出生地が日本) 及び白人の健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 選択基準      | <p>(1)以下の基準を満たす日本人被験者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)本人及び両親の出生地が日本である旨の記録を有する第一世代の日本人</li> <li>2)日本国籍のパスポートを有する者</li> <li>3)二世代に遡って日本人であることが家系図により証明できる者</li> <li>4)日本以外の国に居住した期間が 5 年未満である者 (ただし, 治験開始前の 12 ヶ月以内に少なくとも 1 回, 日本に帰国している必要がある)</li> <li>5)外国に居住してから食事等の生活習慣が著しく変化していない者</li> </ol> <p>(2)治験実施計画書を理解し, 遵守することが可能な者。被験者の秘密が保全される旨を含め, 同意文書に署名した者。妊娠の可能性のある女性は, 妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。</p> <p>(3)妊娠の可能性のある女性は広く受け入れられる避妊法により避妊を行うことができ, スクリーニング時の血清中妊娠検査が陰性である者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術 (子宮全摘, 両側卵管卵巣摘出又は卵管結紮) を行った者, 又は閉経 (少なくとも 1 年間は無月経である) 後, 1 年以上経過した者。</p> <p>(4)同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の男女</p> <p>(5)スクリーニング時の身体所見 (臨床的に問題となる所見がないことを確認), 既往歴, 12 誘導心電図, 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査) により健康であると判断された者</p> <p>(6)BMI が <math>16 \text{ kg/m}^2</math> 以上 <math>28 \text{ kg/m}^2</math> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-11 試験方法の概略（外国 190-003 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                  | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は心血管系，消化器系，呼吸器系，肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2) 悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の現病又は既往（治癒後 5 年未満）を有する者</p> <p>(3) スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性，又は陽性と判明している者</p> <p>(4) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(5) 妊婦，授乳中の者</p> <p>(6) 薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(7) スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加した者，又は治験に参加している者</p> <p>(8) 登録前の 2 年未満に薬物／アルコール乱用歴がある者，又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者。1 日に 3 回を超えて飲酒する場合，アルコール乱用と定義する。</p> <p>(9) エスゾピクロン，ゾピクロン又は治験薬の添加剤に対するアレルギー反応の既往のある者</p> <p>(10) 慢性疾患の治療のため許可されていない薬剤を使用している者</p> <p>(11) 12 ヶ月未満にタバコ又はニコチン依存症（パイプ，葉巻，パッチ，噛みタバコ，スプレー，吸入器，ガム等）の既往のある者</p> <p>(12) 1 日あたり 10 本を超えてタバコを喫煙する者，又は治験薬投与前 12 ヶ月以内に禁煙を行った者</p> <p>(13) 治験薬投与前 14 日以内（又は半減期の 5 倍，いずれか長い方の期間）に医療用医薬品を使用した者，又は 7 日以内（又は半減期の 5 倍，いずれか長い方の期間）に一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）又はハーブ療法を使用した者</p> <p>(14) 治験薬投与前 48 時間以内にアルコール，カフェイン，キサンチン含有製品を使用した者</p> <p>(15) 治験薬投与前 48 時間以内にアセトアミノフェン，ビタミン又はミネラルのサプリメントを使用した者</p> <p>(16) スクリーニング時前の 60 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者，又は献血を行った者</p> <p>(17) 治験薬投与前 72 時間以内に血漿献血を行った者</p> <p>(18) スクリーニング時前の 90 日以内に経口での抗凝固療法を行った者</p> <p>(19) 本治験の治験実施計画書を遵守できない者又は遵守する意思がない者，医師又はその指名者の指示に従えない者</p> <p>(20) 治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg（錠剤），プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 8 時間以上絶食後の朝に 240 mL の水とともに治験薬を服用した。血漿中濃度を測定する試験 1 日及び 7 日の投与後 4 時間は水を除き絶食とした。エスゾピクロン（1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 7 日間反復投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-12 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-11 試験方法の概略（外国 190-003 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目         | 薬物動態：<br>主要評価項目：試験 7 日のエスゾピクロンの $C_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$<br>副次評価項目：試験 7 日の (S)-脱メチルゾピクロンの $C_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$ , 試験 1 日のエスゾピクロン及び (S)-脱メチルゾピクロンの $C_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$ |
|              | 薬力学的効果：<br>DSST                                                                                                                                                                                             |
|              | 安全性：<br>有害事象, 臨床検査, 12 誘導心電図, バイタルサイン, 簡便な神経学的検査を含む身体所見                                                                                                                                                     |
| 症例数の<br>設定根拠 | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                         |
| 目標症例数        | 96 例 [うち, 日本人 (第一世代) 48 例及び白人 48 例]                                                                                                                                                                         |
| 実施施設         | 2 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                   |
| 実施期間         | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                             |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-12 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-003 試験）

| 観察・検査項目        | スクリーニング | 来院              | 入院期間 |     |                 |   |   | Visit 3<br>又は<br>治験中止 |
|----------------|---------|-----------------|------|-----|-----------------|---|---|-----------------------|
|                | Visit 1 | Visit 2         |      |     |                 |   |   |                       |
| 時期（日）          | -21     | 0               | 1    | 2～6 | 7               | 8 | 9 | 10                    |
| 同意取得           | ○       |                 |      |     |                 |   |   |                       |
| 選択基準・除外基準の確認   | ○       | ○               |      |     |                 |   |   |                       |
| 既往歴            | ○       |                 |      |     |                 |   |   |                       |
| 身体所見           | ○       |                 |      |     |                 |   |   | ○                     |
| 簡便な神経学的検査      | ○       |                 |      |     |                 |   |   | ○                     |
| バイタルサイン        | ○       | ○               | ○    | ○   | ○               | ○ | ○ | ○                     |
| 身長, 体重         | ○       | ○ <sup>a)</sup> |      |     |                 |   |   | ○ <sup>a)</sup>       |
| 臨床検査           | ○       | ○               |      |     | ○ <sup>b)</sup> |   |   | ○                     |
| 血清中妊娠検査        | ○       |                 |      |     |                 |   |   | ○                     |
| 尿中妊娠検査         |         | ○ <sup>c)</sup> |      |     |                 |   |   |                       |
| 尿中薬物検査         | ○       | ○ <sup>d)</sup> |      |     |                 |   |   |                       |
| B 型・C 型肝炎検査    | ○       |                 |      |     |                 |   |   |                       |
| 血漿中濃度測定用採血     |         |                 | ○    | ○   | ○               | ○ | ○ | ○                     |
| DSST           |         |                 | ○    | ○   | ○               | ○ | ○ | ○                     |
| 12 誘導心電図       | ○       | ○               |      |     | ○ <sup>b)</sup> |   |   | ○                     |
| 医学的事象調査票の交付／確認 | ○       | ○               |      |     |                 |   |   |                       |
| 有害事象           |         | ○               | ○    | ○   | ○               | ○ | ○ | ○                     |
| 併用薬剤           | ○       | ○               | ○    | ○   | ○               | ○ | ○ | ○                     |
| 治験薬投与          |         |                 | ○    | ○   | ○               |   |   |                       |
| 入院             |         | ○               |      |     |                 |   |   |                       |
| 退院             |         |                 |      |     |                 |   |   | ○                     |

a) 体重のみを測定

b) 投与後 1 時間実施

c) 中央測定施設から提供される検査キットを使用して院内で実施

d) 施設で実施

**2.7.6.2.2 症例の内訳**

治験薬を服用した 96 例のうち、95 例が、治験を完了した。エスゾピクロン 4 mg 群の 1 例は試験 3 日目に被験者の個人的な理由により中止した。

治験薬を服用した 96 例の被験者のうち、全例を ITT 解析対象集団とした。安全性、薬力学的効果、薬物動態の解析は ITT 解析対象集団を対象として行った。

**2.7.6.2.3 被験者背景**

治験薬を服用した 96 例（日本人 48 例、白人 48 例）の被験者背景を表 2.7.6-13 及び表 2.7.6-14 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-13 被験者背景（日本人）（外国 190-003 試験）

| 被験者                         | プラセボ群<br>(n=14)             | 1 mg 群<br>(n=9)            | 2 mg 群<br>(n=9)            | 3 mg 群<br>(n=8)            | 4 mg 群<br>(n=8)            |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 性別                          |                             |                            |                            |                            |                            |
| 男                           | 9 (64.3)                    | 4 (44.4)                   | 4 (44.4)                   | 3 (37.5)                   | 4 (50.0)                   |
| 女                           | 5 (35.7)                    | 5 (55.6)                   | 5 (55.6)                   | 5 (62.5)                   | 4 (50.0)                   |
| 年齢<br>(歳)                   | 31.0 ± 8.2<br>(20 - 44)     | 29.6 ± 6.2<br>(24 - 41)    | 31.6 ± 7.8<br>(24 - 43)    | 26.3 ± 7.0<br>(20 - 40)    | 28.4 ± 5.4<br>(23 - 35)    |
| 身長<br>(cm)                  | 170.9 ± 10.2<br>(157 - 195) | 163.9 ± 5.5<br>(156 - 171) | 166.5 ± 7.0<br>(156 - 177) | 167.6 ± 4.7<br>(163 - 174) | 166.7 ± 8.0<br>(156 - 178) |
| 体重<br>(kg)                  | 66.9 ± 12.2<br>(49 - 86)    | 59.9 ± 9.0<br>(47 - 76)    | 58.4 ± 6.7<br>(51 - 69)    | 60.8 ± 10.5<br>(45 - 72)   | 62.4 ± 10.6<br>(46 - 75)   |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.8 ± 3.5<br>(18 - 30)     | 22.2 ± 2.5<br>(19 - 27)    | 21.0 ± 1.7<br>(18 - 23)    | 21.6 ± 3.5<br>(17 - 27)    | 22.4 ± 3.6<br>(19 - 29)    |

(添付資料番号5.3.3.1.4の表14.1.2から抜粋)

性別は例数(%), 年齢, 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

表 2.7.6-14 被験者背景（白人）（外国 190-003 試験）

| 被験者                         | プラセボ群<br>(n=13)            | 1 mg 群<br>(n=8)             | 2 mg 群<br>(n=10)           | 3 mg 群<br>(n=8)            | 4 mg 群<br>(n=9)            |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 性別                          |                            |                             |                            |                            |                            |
| 男                           | 4 (30.8)                   | 5 (62.5)                    | 6 (60.0)                   | 4 (50.0)                   | 5 (55.6)                   |
| 女                           | 9 (69.2)                   | 3 (37.5)                    | 4 (40.0)                   | 4 (50.0)                   | 4 (44.4)                   |
| 年齢<br>(歳)                   | 29.7 ± 8.1<br>(19 - 43)    | 31.1 ± 9.3<br>(18 - 41)     | 30.3 ± 8.6<br>(19 - 45)    | 30.0 ± 8.0<br>(21 - 39)    | 26.0 ± 6.6<br>(20 - 37)    |
| 身長<br>(cm)                  | 171.8 ± 9.1<br>(160 - 190) | 175.1 ± 14.5<br>(154 - 189) | 173.9 ± 8.6<br>(159 - 189) | 171.4 ± 8.2<br>(161 - 183) | 176.1 ± 8.3<br>(167 - 189) |
| 体重<br>(kg)                  | 71.0 ± 13.0<br>(52 - 93)   | 73.3 ± 13.9<br>(53 - 96)    | 69.2 ± 11.6<br>(55 - 83)   | 72.0 ± 7.4<br>(59 - 85)    | 71.8 ± 9.3<br>(56 - 85)    |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.9 ± 2.8<br>(18 - 27)    | 23.8 ± 2.9<br>(19 - 27)     | 22.8 ± 2.9<br>(18 - 28)    | 24.6 ± 2.6<br>(21 - 28)    | 23.1 ± 1.6<br>(20 - 25)    |

(添付資料番号5.3.3.1.4の表14.1.2から抜粋)

性別は例数(%), 年齢, 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.2.4 薬物動態の結果

治験薬の誤投与が疑われた日本人被験者 0553S010（プラセボ群に割り付けられたが、薬物濃度が検出された）及び日本人被験者 0553S011（エスゾピクロン 1 mg 群に割り付けられたが、薬物濃度が検出されなかった）の 2 例については、薬物動態解析から除外した。

日本人及び白人の健康成人にエスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの、投与 7 日目のエスゾピクロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-4 に示した。また、投与 1 日目及び 7 日目のエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-15 及び表 2.7.6-16 に示した。更に、エスゾピクロン 1, 2, 3 又は 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの、投与 7 日目のエスゾピクロンの用量比例性の検討結果を図 2.7.6-5 及び図 2.7.6-6 に示した。

エスゾピクロン反復投与後、エスゾピクロンの平均血漿中濃度は、日本人及び白人ともに投与後 1.0～1.5 時間（中央値）で  $C_{max}$  に達し、その後速やかに消失した。

日本人及び白人の健康成人におけるエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ概して用量比例性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  は、いずれの人種においても投与量による影響を受けず、エスゾピクロンの  $t_{1/2}$  は日本人と白人で類似していた。また、いずれの人種においても反復投与によるエスゾピクロンの累積はほとんど認められなかった。

定常状態におけるエスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  及び  $C_{\max}$  の人種差を検討したところ、日本人と白人とで有意差は認められず（人種効果の推定値の 90%信頼区間： $AUC_{0-\text{last}}$  は-0.13~0.20,  $C_{\max}$  は-0.04~0.19），薬物動態の面から、日本人で用量を調節する必要はないと考えられた。

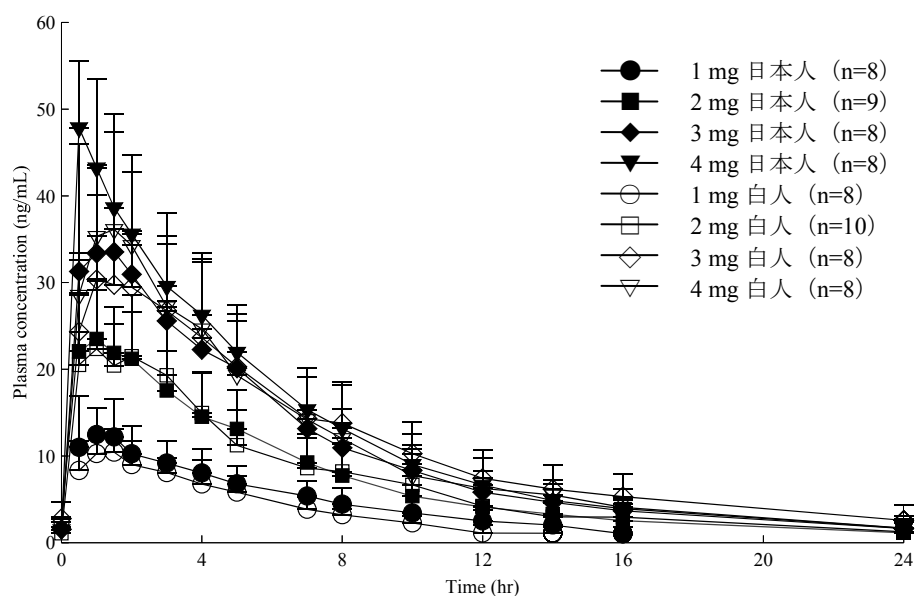


図 2.7.6-4 エスゾピクロンを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（投与 7 日目）（外国 190-003 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.1.4 の図 11.4.1.3-1 を改変）  
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-15 エスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときのエスゾピクロンの薬物動態パラメータ（投与1日目及び7日目）（外国190-003試験）

| 日本人<br>薬物動態パラメータ              |                                     | 1 mg<br>(n=8)        | 2 mg<br>(n=9)                | 3 mg<br>(n=8)                | 4 mg<br>(n=8)                |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 14.52 ± 4.46         | 25.40 ± 7.40                 | 37.03 ± 5.70                 | 45.94 ± 8.19                 |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.25 (0.50 – 1.52)   | 1.00 (0.50 – 2.00)           | 1.50 (0.50 – 2.00)           | 1.00 (0.50 – 1.50)           |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 79.60 ± 36.17        | 147.89 ± 57.47               | 222.25 ± 36.95               | 248.25 ± 59.40               |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>b), j)</sup> | 199.00 ± 43.55 <sup>e)</sup> | 234.00 ± 17.44 <sup>h)</sup> | 286.00 ± 33.53 <sup>f)</sup> |
| 7<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 14.71 ± 3.97         | 27.02 ± 5.22                 | 37.59 ± 5.54                 | 50.10 ± 7.02                 |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.00 (0.50 – 1.50)   | 1.00 (0.50 – 2.00)           | 0.75 (0.50 – 2.00)           | 0.75 (0.50 – 2.00)           |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 88.71 ± 36.33        | 168.69 ± 67.54               | 252.63 ± 59.17               | 293.63 ± 95.30               |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>b), d)</sup> | 206.60 ± 51.25 <sup>f)</sup> | 265.14 ± 30.72 <sup>h)</sup> | 321.67 ± 69.18 <sup>g)</sup> |
|                               | t <sub>1/2</sub> (hr)               | 4.83 ± 0.89          | 5.08 ± 1.62                  | 5.16 ± 0.85                  | 4.87 ± 1.06                  |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目 / 1日目) |                                     | 1.06 ± 0.27          | 1.12 ± 0.27                  | 1.05 ± 0.28                  | 1.12 ± 0.23                  |
| R <sub>AUC</sub> (7日目 / 1日目)  |                                     | NC <sup>b), d)</sup> | 1.10 ± 0.17 <sup>e)</sup>    | 1.13 ± 0.09 <sup>h)</sup>    | 1.19 ± 0.23 <sup>f)</sup>    |

| 白人<br>薬物動態パラメータ               |                                     | 1 mg<br>(n=8)        | 2 mg<br>(n=10)               | 3 mg<br>(n=8)                | 4 mg<br>(n=9)                    |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 1<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 11.98 ± 2.83         | 22.41 ± 4.23                 | 35.80 ± 7.65                 | 37.03 ± 9.82                     |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.00 (0.50 – 3.02)   | 1.00 (0.50 – 2.00)           | 1.00 (0.50 – 2.00)           | 1.02 (0.50 – 2.02)               |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 58.66 ± 9.42         | 140.72 ± 40.00               | 250.25 ± 65.44               | 244.11 ± 73.67                   |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>b), c)</sup> | 159.33 ± 36.09 <sup>g)</sup> | 260.71 ± 63.04 <sup>h)</sup> | 265.71 ± 68.81 <sup>h)</sup>     |
| 7<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 11.75 ± 2.40         | 27.64 ± 8.44                 | 32.75 ± 7.91                 | 43.51 ± 14.14 <sup>i)</sup>      |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.25 (0.50 – 1.53)   | 1.25 (0.50 – 3.00)           | 1.01 (0.50 – 4.00)           | 1.50 (0.50 – 2.00) <sup>i)</sup> |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 64.51 ± 15.08        | 175.36 ± 76.04               | 283.75 ± 106.25              | 267.25 ± 74.49 <sup>i)</sup>     |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>b), c)</sup> | 212.40 ± 69.61 <sup>f)</sup> | 290.57 ± 78.24 <sup>h)</sup> | 264.29 ± 63.99 <sup>h)</sup>     |
|                               | t <sub>1/2</sub> (hr)               | 4.29 ± 0.76          | 5.89 ± 2.14                  | 6.38 ± 1.32                  | 5.85 ± 0.76 <sup>h)</sup>        |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目 / 1日目) |                                     | 1.03 ± 0.32          | 1.26 ± 0.48                  | 0.93 ± 0.21                  | 1.25 ± 0.61 <sup>i)</sup>        |
| R <sub>AUC</sub> (7日目 / 1日目)  |                                     | NC <sup>b), c)</sup> | 1.29 ± 0.28 <sup>f)</sup>    | 1.12 ± 0.19 <sup>h)</sup>    | 1.06 ± 0.23 <sup>g)</sup>        |

(添付資料番号 5.3.3.1.4 の表 14.2.2.1 及び表 14.2.4.1 から抜粋)

平均値±標準偏差を示す。

R<sub>AUC</sub>の算出にはAUC<sub>0-24</sub>を用いた。a)t<sub>max</sub>については、中央値（最小値-最大値）を示す。

b)評価可能な例数が3例未満であったため算出しなかった。

c)n=0, d)n=1, e)n=4, f)n=5, g)n=6, h)n=7, i)n=8, j)n=2

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-16 エスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (投与1日目及び7日目) (外国190-003試験)

| 日本人<br>薬物動態パラメータ              |                                     | 1 mg<br>(n=8)                     | 2 mg<br>(n=9)              | 3 mg<br>(n=8)             | 4 mg<br>(n=8)             |
|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 1.48 ± 0.24 <sup>f)</sup>         | 2.03 ± 0.33                | 3.05 ± 0.59               | 4.38 ± 0.85               |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 2.00 (0.50 – 5.02) <sup>f)</sup>  | 3.00 (0.50 – 5.00)         | 3.50 (0.50 – 6.00)        | 2.51 (0.50 – 7.00)        |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 8.26 ± 2.34 <sup>f)</sup>         | 17.43 ± 5.50               | 31.79 ± 6.82              | 43.03 ± 6.28              |
| 7<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 1.60 ± 0.15 <sup>g)</sup>         | 2.34 ± 0.33                | 3.64 ± 0.64               | 5.09 ± 0.64               |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 3.00 (0.50 – 10.00) <sup>g)</sup> | 4.00 (1.50 – 6.00)         | 4.04 (2.00 – 5.03)        | 2.00 (0.50 – 4.00)        |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 12.36 ± 2.56 <sup>g)</sup>        | 23.81 ± 9.22               | 38.69 ± 9.21              | 54.94 ± 7.70              |
|                               | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>b), e)</sup>              | 10.49 ± 3.39 <sup>i)</sup> | 8.35 ± 1.65 <sup>h)</sup> | 7.30 ± 2.01 <sup>h)</sup> |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目 / 1日目) |                                     | 1.12 ± 0.10 <sup>f)</sup>         | 1.17 ± 0.16                | 1.21 ± 0.16               | 1.18 ± 0.13               |
| R <sub>AUC</sub> (7日目 / 1日目)  |                                     | NC <sup>b), c)</sup>              | NC <sup>b), c)</sup>       | NC <sup>b), c)</sup>      | NC <sup>b), c)</sup>      |

| 白人<br>薬物動態パラメータ               |                                     | 1 mg<br>(n=8)                    | 2 mg<br>(n=10)            | 3 mg<br>(n=8)        | 4 mg<br>(n=9)                    |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | NC <sup>b), e)</sup>             | 1.96 ± 0.57               | 2.64 ± 0.51          | 3.85 ± 0.64                      |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | NC <sup>b), e)</sup>             | 5.00 (1.50 – 8.03)        | 5.50 (3.93 – 7.00)   | 5.00 (3.00 – 8.00)               |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | NC <sup>b), e)</sup>             | 20.02 ± 8.42              | 32.18 ± 9.94         | 49.12 ± 12.90                    |
| 7<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 2.08 ± 0.58 <sup>f)</sup>        | 2.87 ± 0.89               | 3.59 ± 0.76          | 5.19 ± 0.80 <sup>i)</sup>        |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 3.00 (2.00 – 4.00) <sup>f)</sup> | 3.00 (0.50 – 5.00)        | 3.93 (2.10 – 8.00)   | 4.50 (2.00 – 7.00) <sup>i)</sup> |
|                               | AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 11.20 ± 4.80 <sup>f)</sup>       | 28.61 ± 9.13              | 49.55 ± 16.87        | 64.30 ± 12.48 <sup>i)</sup>      |
|                               | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>b), e)</sup>             | 9.92 ± 4.06 <sup>j)</sup> | 12.75 ± 5.93         | 8.79 ± 1.61 <sup>h)</sup>        |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目 / 1日目) |                                     | NC <sup>b), e)</sup>             | 1.50 ± 0.40               | 1.36 ± 0.13          | 1.36 ± 0.19 <sup>i)</sup>        |
| R <sub>AUC</sub> (7日目 / 1日目)  |                                     | NC <sup>b), c)</sup>             | NC <sup>b), c)</sup>      | NC <sup>b), d)</sup> | 1.32 ± 0.16 <sup>f)</sup>        |

(添付資料番号 5.3.3.1.4 の表 14.2.2.2 及び表 14.2.4.2 から抜粋)

平均値±標準偏差を示す。

a) t<sub>max</sub> については, 中央値 (最小値-最大値) を示す。

b) 評価可能な例数が3例未満であったため算出しなかった。

c) n=0, d) n=1, e) n=2, f) n=4, g) n=6, h) n=7, i) n=8, j) n=9

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

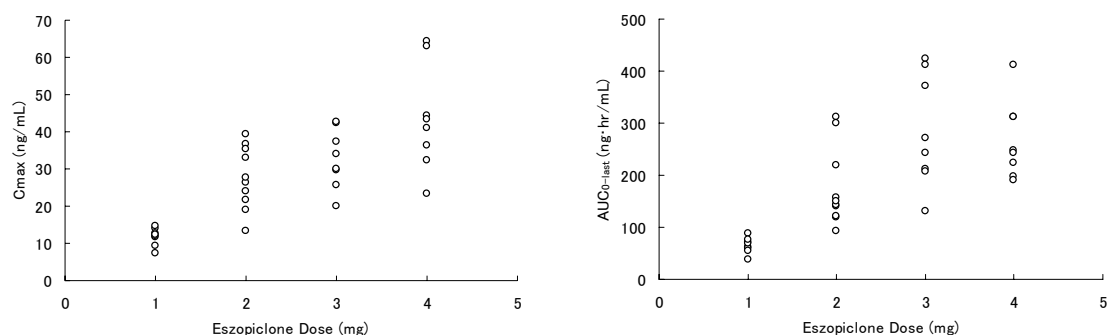


図 2.7.6-5 白人健康成人におけるエスゾピクロンの  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-last}$  と投与量との関係  
(外国 190-003 試験)

(添付資料番号 5.3.3.1.4 の図 11.4.1.4-1, 図 11.4.1.4-2 を改変)

図中のポイントは各被験者の算出値を示す。1, 3, 4 mg は  $n=8$ , 2 mg は  $n=10$

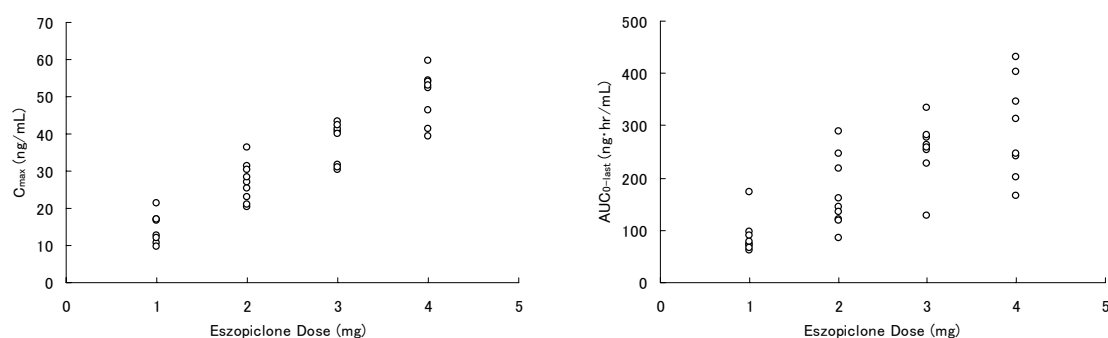


図 2.7.6-6 日本人健康成人におけるエスゾピクロンの  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-last}$  と投与量との関係  
(外国 190-003 試験)

(添付資料番号 5.3.3.1.4 の図 11.4.1.4-1, 図 11.4.1.4-2 を改変)

図中のポイントは各被験者の算出値を示す。1, 3, 4 mg は  $n=8$ , 2 mg は  $n=9$

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-17 エスゾピクロンを反復投与したときのエスゾピクロンの用量比例性の検討  
(外国 190-003 試験)

| 人種                   | 統計量           | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL) |
|----------------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|
| 白人 <sup>a)</sup>     | β の点推定値       | 0.91                     | 1.09                             |
|                      | β の 90%信頼区間   | [0.73, 1.08]             | [0.88, 1.30]                     |
| 日本人 <sup>a)</sup>    | β の点推定値       | 0.90                     | 0.90                             |
|                      | β の 90%信頼区間   | [0.79, 1.01]             | [0.70, 1.09]                     |
| 白人+日本人 <sup>b)</sup> | β の点推定値       | 0.90                     | 0.99                             |
|                      | β の 90%信頼区間   | [0.80, 1.00]             | [0.85, 1.13]                     |
|                      | 人種効果の点推定値     | 0.07                     | 0.03                             |
|                      | 人種効果の 90%信頼区間 | [-0.04, 0.19]            | [-0.13, 0.20]                    |

(添付資料番号 5.3.3.1.4 の表 11.4.1.4-2 を抜粋)

a) 投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-last</sub> を Y として以下のモデルにより, β の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。白人と日本人の体重に差が認められたため, 共変量として体重を用いて補正した。

$\log(Y) = \alpha + \beta \times \log(X) + \log(\text{weight})$  ; α は切片, β は傾きを表す。

b) 投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-last</sub> を Y として以下のモデルにより, β, γ の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。白人と日本人の体重に差が認められたため, 共変量として体重を用いて補正した。人種間の暴露の差を検討するため, Z を人種変数とした (1 : 日本人, 0 : 白人)。

$\log(Y) = \alpha + \beta \times \log(X) + \gamma \times Z + \log(\text{weight})$  ; α は切片, β は傾き, γ は人種効果を表す。

## 2.7.6.2.5 薬力学的効果の結果

白人の健康成人にエスゾピクロン 3 mg を投与した際, DSST スコアは投与直後から減少し, その影響は投与後 30 分で最大となった後, 投与後 3 時間まで減少を続けた。日本人の健康成人にエスゾピクロン 3 mg を投与した際, DSST スコアの時間的推移は白人と同様であった。このことから, 日本人において, 白人よりも認知機能に関連した副作用や持ち越し効果が多くみられるという可能性は低いと考えられた。

## 2.7.6.2.6 安全性の結果

本治験の投与期間において, 白人及び日本人に発現した有害事象をそれぞれ表 2.7.6-18, 表 2.7.6-19 に示した。また, 重症度別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.6-6, 付表 2.7.6-7 に示し, 因果関係別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.6-8, 付表 2.7.6-9 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

有害事象の発現率, 因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率のいずれも, 日本人と白人の間で明確な差は認められなかった。また, いずれの人種においてもエスゾピクロン群の方がプラセボ群よりも有害事象の発現率が高かった。

いずれの人種においても, 有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

心電図, 臨床検査値及びバイタルサインに関して, 人種内及び人種間で明らかな差は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-18 有害事象（外国人；白人）（外国 190-003 試験）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                | プラセボ群    | エスゾピクロン   |            |           |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|
|                                                                                      |          | 1 mg 群    | 2 mg 群     | 3 mg 群    | 4 mg 群    |
| 解析対象例数                                                                               | 13       | 8         | 10         | 8         | 9         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                                | 9 (69.2) | 8 (100.0) | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 9 (100.0) |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                                                       | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 2 (22.2)  |
| 洞性頻脈（Sinus tachycardia）                                                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 2 (22.2)  |
| <u>耳および迷路障害</u><br><u>（Ear and labyrinth disorders）</u>                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                                         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                              | 3 (23.1) | 1 (12.5)  | 3 (30.0)   | 1 (12.5)  | 1 (11.1)  |
| 悪心（Nausea）                                                                           | 1 (7.7)  | 1 (12.5)  | 2 (20.0)   | 0 (0.0)   | 1 (11.1)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                                      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                                                          | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹部膨満（Abdominal distension）                                                           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                                      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders</u><br><u>and administration site conditions）</u> | 1 (7.7)  | 1 (12.5)  | 3 (30.0)   | 1 (12.5)  | 1 (11.1)  |
| 疲労（Fatigue）                                                                          | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 2 (20.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 1 (11.1)  |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 注射部位静脈炎（Injection site phlebitis）                                                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 温度変化不耐症（Temperature intolerance）                                                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 静脈穿刺部位疼痛（Venipuncture site pain）                                                     | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br><u>（Infections and infestations）</u>                            | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                                               | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                          | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（％）

（付表 2.7.6-4 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-18 有害事象（外国人；白人）（外国 190-003 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                              | プラセボ群    | エスゾピクロン   |            |           |           |
|--------------------------------------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|
|                                                                    |          | 1 mg 群    | 2 mg 群     | 3 mg 群    | 4 mg 群    |
| 解析対象例数                                                             | 13       | 8         | 10         | 8         | 9         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                              | 9 (69.2) | 8 (100.0) | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 9 (100.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)        | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase increased)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 1 (12.5)  | 1 (11.1)  |
| 背部痛 (Back pain)                                                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 1 (11.1)  |
| 筋痙攣 (Muscle spasms)                                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                   | 7 (53.8) | 5 (62.5)  | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 7 (77.8)  |
| 傾眠 (Somnolence)                                                    | 4 (30.8) | 5 (62.5)  | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 7 (77.8)  |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 5 (50.0)   | 4 (50.0)  | 6 (66.7)  |
| 浮動性めまい (Dizziness)                                                 | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 2 (20.0)   | 2 (25.0)  | 1 (11.1)  |
| 頭痛 (Headache)                                                      | 3 (23.1) | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 感覚鈍麻 (Hypoesthesia)                                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 錯感覚 (Paraesthesia)                                                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                       | 1 (7.7)  | 4 (50.0)  | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 2 (22.2)  |
| 異常な夢 (Abnormal dreams)                                             | 0 (0.0)  | 2 (25.0)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 2 (22.2)  |
| 激越 (Agitation)                                                     | 1 (7.7)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 不眠症 (Insomnia)                                                     | 0 (0.0)  | 2 (25.0)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 不安 (Anxiety)                                                       | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 悪夢 (Nightmare)                                                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 落ち着きのなさ (Restlessness)                                             | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数字は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

(付表 2.7.6-4 から抜粋)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため, 有害事象のみを示す。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-18 有害事象（外国人；白人）（外国 190-003 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                     | プラセボ群    | エスゾピクロン   |            |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|
|                                                                           |          | 1 mg 群    | 2 mg 群     | 3 mg 群    | 4 mg 群    |
| 解析対象例数                                                                    | 13       | 8         | 10         | 8         | 9         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                     | 9 (69.2) | 8 (100.0) | 10 (100.0) | 8 (100.0) | 9 (100.0) |
| <u>腎および尿路障害</u><br>(Renal and urinary disorders)                          | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 排尿困難 (Dysuria)                                                            | 1 (7.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>生殖系および乳房障害</u><br>(Reproductive system and breast disorders)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 月経困難症 (Dysmenorrhoea) <sup>c)</sup>                                       | 0 (0.0)  | 1 (33.3)  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u><br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 咳嗽 (Cough)                                                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 鼻閉 (Nasal congestion)                                                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 1 (12.5)  | 0 (0.0)   |
| 咽喉頭疼痛 (Pharyngolaryngeal pain)                                            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-4 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-19 有害事象（日本人）（外国 190-003 試験）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | プラセボ群                  | エスゾピクロン         |           |           |          |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|
|                                                                            |                        | 1 mg 群          | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                     | 14                     | 9 <sup>d)</sup> | 9         | 8         | 8        |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                      | 8 (57.1) <sup>c)</sup> | 7 (77.8)        | 9 (100.0) | 8 (100.0) | 7 (87.5) |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                    | 0 (0.0)                | 1 (11.1)        | 2 (22.2)  | 2 (25.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhoea）                                                              | 0 (0.0)                | 1 (11.1)        | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 下腹部痛（Abdominal pain lower）                                                 | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| アフタ性口内炎（Aphthous stomatitis）                                               | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 1 (11.1)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                            | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 1 (11.1)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                            | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 1 (11.1)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 0 (0.0)                | 1 (11.1)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions）</u> | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 1 (12.5) |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| ゆったり感（Feeling of relaxation）                                               | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5) |
| <u>代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）</u>                       | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 食欲減退（Decreased appetite）                                                   | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>      | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 2 (25.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                                                             | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 2 (25.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                     | 7 (50.0)               | 7 (77.8)        | 9 (100.0) | 7 (87.5)  | 6 (75.0) |
| 傾眠（Somnolence）                                                             | 5 (35.7)               | 7 (77.8)        | 8 (88.9)  | 7 (87.5)  | 6 (75.0) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                            | 0 (0.0)                | 3 (33.3)        | 5 (55.6)  | 3 (37.5)  | 2 (25.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                          | 1 (7.1)                | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-5 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

c)被験者 055S010（プラセボ群に割り付けられたが，薬物濃度が検出された）は 1 件の有害事象（頭痛，重症度：軽度，因果関係：関係あるかもしれない）を発現した。

d)被験者 055S011（1 mg 群に割り付けられたが，薬物濃度が検出されなかった）は有害事象を発現しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-19 有害事象（日本人）（外国 190-003 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | プラセボ群                  | エスゾピクロン         |           |           |          |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|
|                                                                |                        | 1 mg 群          | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                         | 14                     | 9 <sup>d)</sup> | 9         | 8         | 8        |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                          | 8 (57.1) <sup>c)</sup> | 7 (77.8)        | 9 (100.0) | 8 (100.0) | 7 (87.5) |
| 頭痛（Headache）                                                   | 1 (7.1)                | 1 (11.1)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 1 (7.1)                | 0 (0.0)         | 1 (11.1)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽（Cough）                                                      | 1 (7.1)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                  | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 1 (11.1)  | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                           | 0 (0.0)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (12.5)  | 0 (0.0)  |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 1 (7.1)                | 1 (11.1)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 1 (7.1)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                                                 | 0 (0.0)                | 1 (11.1)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 血管障害（Vascular disorders）                                       | 1 (7.1)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）                                | 1 (7.1)                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-5 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

c)被験者 055S010（プラセボ群に割り付けられたが，薬物濃度が検出された）は 1 件の有害事象（頭痛，重症度：軽度，因果関係：関係あるかもしれない）を発現した。

d)被験者 055S011（1 mg 群に割り付けられたが，薬物濃度が検出されなかった）は有害事象を発現しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.2.7 結論**

エスゾピクロン投与時のエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は日本人と白人とで同様であり、いずれの人種においても反復投与によるエスゾピクロンの累積はほとんど認められなかった。また、日本人及び白人においてエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ概して用量比例性を示した。したがって、薬物動態の面から、日本人で用量を調節する必要はないと考えられた。

エスゾピクロンは、日本人及び白人のいずれにおいても良好な忍容性を示し、安全性プロファイルに人種間で明らかな差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.3 外国 190-005 試験 [健康高齢者を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験]

(添付資料番号 5.3.3.3.2)

## 2.7.6.3.1 試験方法

高齢者を対象に、エスゾピクロンの反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-20 に示した。

表 2.7.6-20 試験方法の概略 (外国 190-005 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目的        | <p>主目的：高齢者にエスゾピクロンを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して検討するとともに、薬物動態プロファイルを調べる。</p> <p>副次目的：高齢者にエスゾピクロンを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの日中の眠気及び精神運動機能に及ぼす影響について、プラセボと比較して検討する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 治験デザイン    | 2 施設共同, 日中投与, 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照, 用量漸増, 反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 対象        | 高齢者 (65～80 歳)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 選択基準      | <p>(1)同意取得時の年齢が 65 歳以上で, 最終観察時の年齢が 80 歳以下の男女</p> <p>(2)自由意思により本治験参加に同意し, 同意文書に署名した者</p> <p>(3)簡便な神経学的検査を含む身体所見において, 臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(4)英語による口頭及び文書による指示に従うことができる者</p> <p>(5)治験薬初回投与前日から治験薬最終投与後 2 日まで, 合計 9 日間実施医療機関に入院できる者</p> <p>(6)BMI が <math>16 \text{ kg/m}^2</math> 以上 <math>30 \text{ kg/m}^2</math> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]</p> <p>(7)治験実施期間を通じ, 激しい運動をしないことに同意した者</p> <p>(8)臨床上問題となる異常所見又は臨床検査値異常がみられない者</p> <p>(9)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> <p>(10)夜間睡眠パターン (睡眠潜時が 1 時間未満, 1 晩あたりの睡眠時間が少なくとも 6.5 時間) が正常である者</p> <p>(11)スクリーニング時及びベースラインの尿中薬物検査が陰性である者</p> <p>(12)1 日あたりのカフェイン摂取量が 180 mg (コーヒー3 杯又はそれに相当するカフェイン含有飲料の摂取) 以下である者</p> <p>(13)女性については, 閉経後 2 年以上経過し, スクリーニング時及びベースラインの妊娠検査が陰性である者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見, 慢性疾患を有する者。ただし, 変形性関節症, 高コレステロール血症 (ナイアシン速放性製剤又はプラバスタチンでコントロール可能な程度), 又は本態性高血圧 (ACE 阻害薬, 利尿薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬でコントロール可能な程度) を除く。</p> <p>(2)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併する者</p> <p>(3)スクリーニング時の検査で梅毒, HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者, 又は陽性と判明している者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-20 試験方法の概略（外国 190-005 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|--------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|----------------------------|
| 除外基準                | <p>(4)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(5)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往のある者, 臨床上問題となる肝臓, 腎臓の異常のある者, 薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良, 消化管手術の既往のある者</p> <p>(6)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(7)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞, 薬物／アルコール乱用又は依存症を含む）を有する者, 又は既往のある者</p> <p>(8)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(9)治験薬投与前の 12 ヶ月以内に喫煙していた者, スクリーニング時又はベースラインのコチニン検査が陽性である者</p> <p>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品, 治験実施計画書で禁止された薬剤（タバコ又は禁煙補助のためのニコチン製剤を含む）を服用した者, 又は治験期間中に併用禁止薬剤の使用が予測される者</p> <p>(11)治験薬投与前の 1 ヶ月以内に肝薬物代謝酵素を誘導又は阻害する薬物を使用した者</p> <p>(12)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者又は献血を行った者</p> <p>(13)治験薬投与前の 60 日以内に治験薬を使用した者</p> <p>(14)治験薬投与前の 6 ヶ月以内に交代勤務等の 6 時間を超える睡眠時間帯の変更を伴う業務を経験した者</p> <p>(15)呼吸器系, 心血管系, 肝臓・腎臓異常の既往がある者</p> <p>(16)睡眠障害（睡眠時無呼吸, ナルコレプシー等）と診断された症状を有する者</p> |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 使用薬剤                | <p>エスゾピクロン 0.5 mg/mL（液剤）</p> <p>プラセボ（液剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>被験者を下表のとおり 4 群（各群 9 例）に割り付け, エスゾピクロン（1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 7 日間反復投与した。被験者は約 10 時間の絶食の後, 125 mL のオレンジジュースとともに治験薬を服用した。血漿中濃度を測定する試験 1 日, 7 日では投与後 4 時間まで水を除き絶食とした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>薬剤割付</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg 群</td><td>エスゾピクロン 1 mg 6 例, プラセボ 3 例</td></tr> <tr> <td>2 mg 群</td><td>エスゾピクロン 2 mg 6 例, プラセボ 3 例</td></tr> <tr> <td>3 mg 群</td><td>エスゾピクロン 3 mg 6 例, プラセボ 3 例</td></tr> <tr> <td>5 mg 群</td><td>エスゾピクロン 5 mg 6 例, プラセボ 3 例</td></tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                              | 投与群 | 薬剤割付 | 1 mg 群 | エスゾピクロン 1 mg 6 例, プラセボ 3 例 | 2 mg 群 | エスゾピクロン 2 mg 6 例, プラセボ 3 例 | 3 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg 6 例, プラセボ 3 例 | 5 mg 群 | エスゾピクロン 5 mg 6 例, プラセボ 3 例 |
| 投与群                 | 薬剤割付                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 1 mg 群              | エスゾピクロン 1 mg 6 例, プラセボ 3 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 2 mg 群              | エスゾピクロン 2 mg 6 例, プラセボ 3 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 3 mg 群              | エスゾピクロン 3 mg 6 例, プラセボ 3 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |
| 5 mg 群              | エスゾピクロン 5 mg 6 例, プラセボ 3 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |        |                            |        |                            |        |                            |        |                            |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-20 試験方法の概略（外国 190-005 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-21 参照                                                     |
| 評価項目                      | 薬物動態：<br>エスゾピクロン， (S)-脱メチルゾピクロン，ゾピクロン N-オキシドの血漿中<br>及び尿中薬物動態パラメータ |
|                           | 薬力学的効果：<br>DSST, SSS                                              |
|                           | 安全性：<br>バイタルサイン，体重変化，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見，有害事象                      |
| 症例数の<br>設定根拠              | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                               |
| 目標症例数                     | 36 例                                                              |
| 実施施設                      | 2 施設（米国）                                                          |
| 実施期間                      | 20 年 月～20 年 月                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-21 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-005 試験）

| 観察・検査項目     | Visit 1 | Visit 2         |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 時期          | スクリーニング | ベースライン          | 1               | 2～6             | 7               | 8               | 9               |
| 同意取得        | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 既往歴         | ○       | ○ <sup>a)</sup> |                 |                 |                 |                 |                 |
| 精神医学的病歴     | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 身体所見        | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 | ○               |
| ロンベルグ神経学的検査 | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 | ○               |
| つま先・かかと歩き試験 | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 | ○               |
| 12誘導心電図     | ○       |                 | ○               |                 | ○               |                 | ○               |
| 臨床検査        | ○       | ○               | ○               |                 | ○               |                 | ○               |
| B型・C型肝炎検査   | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 妊娠検査        | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 尿中薬物検査      | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 尿中コチニン検査    | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 血漿中濃度測定用採血  |         |                 | ○ <sup>c)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>e)</sup> | ○ <sup>f)</sup> | ○ <sup>g)</sup> |
| 尿中濃度測定用採尿   |         |                 | ○ <sup>h)</sup> |                 | ○ <sup>h)</sup> |                 |                 |
| 治験薬投与       |         |                 | ○               | ○               | ○               |                 |                 |
| バイタルサイン     | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 血圧への姿勢の影響検査 | ○       |                 | ○               | ○               | ○               |                 |                 |
| 有害事象        |         |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| DSST        |         | ○ <sup>b)</sup> | ○               |                 | ○               |                 |                 |
| SSS         |         |                 | ○               |                 | ○               |                 |                 |
| 退院          |         |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |

a)中間検査

b)練習のみ

c)投与前及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 時間

d)投与前のみ

e)投与前及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 時間

f)試験 7 日投与後 24, 30, 36 時間

g)試験 7 日投与後 48 時間

h)投与前, 投与後 0～6 時間, 及び投与後 6～24 時間

**2.7.6.3.2 症例の内訳**

治験薬を服用した 36 例全例が、治験を完了した。

治験薬を服用した 36 例の被験者のうち、全例を安全性の解析対象集団及び薬力学的効果の解析対象集団とした。更に 36 例のうち、血漿中エスゾピクロン濃度が評価可能であった 24 例を薬物動態の解析対象集団とした。

**2.7.6.3.3 被験者背景**

治験薬を服用した 36 例の被験者背景を表 2.7.6-22 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-22 被験者背景 (外国 190-005 試験)

| 被験者                         |    | プラセボ群<br>(N=12)             | 1 mg 群<br>(N=6)            | 2 mg 群<br>(N=6)            | 3 mg 群<br>(N=6)            | 5 mg 群<br>(N=6)             |
|-----------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 人種                          | 白人 | 12 (100.0)                  | 6 (100.0)                  | 6 (100.0)                  | 6 (100.0)                  | 6 (100.0)                   |
| 性別                          | 女  | 6 (50.0)                    | 2 (33.3)                   | 0                          | 5 (83.3)                   | 4 (66.7)                    |
|                             | 男  | 6 (50.0)                    | 4 (66.7)                   | 6 (100.0)                  | 1 (16.7)                   | 2 (33.3)                    |
| 年齢<br>(歳)                   |    | 70.2 ± 3.6<br>(65 - 77)     | 69.2 ± 3.5<br>(65 - 75)    | 68.5 ± 3.4<br>(65 - 73)    | 73.8 ± 4.7<br>(67 - 79)    | 72.2 ± 4.4<br>(68 - 78)     |
| 身長<br>(cm)                  |    | 168.7 ± 10.6<br>(147 - 180) | 173.6 ± 8.9<br>(163 - 183) | 176.3 ± 2.7<br>(173 - 180) | 163.4 ± 6.5<br>(154 - 173) | 167.6 ± 10.1<br>(158 - 180) |
| 体重<br>(kg)                  |    | 75.5 ± 14.2<br>(47 - 94)    | 79.4 ± 12.1<br>(66 - 96)   | 86.6 ± 7.8<br>(74 - 95)    | 69.3 ± 9.4<br>(57 - 84)    | 67.6 ± 12.5<br>(54 - 83)    |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |    | 26.2 ± 2.5<br>(22 - 31)     | 26.2 ± 2.3<br>(23 - 29)    | 27.9 ± 2.6<br>(24 - 30)    | 26.0 ± 3.6<br>(22 - 30)    | 23.8 ± 1.8<br>(22 - 26)     |

(添付資料番号 5.3.3.3.2 の表 11.2-1)

人種, 性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重及び BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.3.4 薬物動態の結果

高齢者にエスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの, 投与 7 日目のエスゾピクロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-7 に示した。また, エスゾピクロン, (S)-脱メチルゾピクロン及びゾピクロン N-オキシドの投与 1 日目及び 7 日目の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6-23, 表 2.7.6-24 及び表 2.7.6-25 に示した。更に, エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの, 投与 1 日目及び 7 日目のエスゾピクロンの用量比例性の検討結果を表 2.7.6-26 に示した。

エスゾピクロンの血漿中濃度は, 投与後約 1 時間 (範囲: 0.50~2.03 時間) で  $C_{max}$  に達し, その後速やかに消失した。定常状態におけるエスゾピクロンの  $C_{max}$  は 11.97 ng/mL (1 mg 投与時) ~50.28 ng/mL (5 mg 投与時) で,  $AUC_{0-\tau}$  は 95.77 ng•hr/mL (1 mg 投与時) ~447.31 ng•hr/mL (5 mg 投与時) であった。ゾピクロン N-オキシド及び(S)-脱メチルゾピクロンの  $AUC_{0-\tau}$  は, エスゾピクロンの  $AUC_{0-\tau}$  のそれぞれ 1/2~1/3 及び 1/3~1/5 であった。

投与 1 日目及び 7 日目において, エスゾピクロンの  $C_{max}$  及び AUC は 1 mg~5 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。

エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンは, 平均及び被験者ごとのトラフ濃度の推移から, ほとんどの被験者で初回投与後 24~48 時間以内にほぼ定常状態に達していると考えられた。

1 日目投与後の  $C_{max}$  に対する 7 日目投与後の  $C_{max}$  の比, あるいは 1 日目投与後の  $AUC_{0-24}$  に対する 7 日目投与後の  $AUC_{0-\tau}$  の比として算出したエスゾピクロンと(S)-脱メチルゾピクロンの反復投与時の累積係数は, エスゾピクロンの  $C_{max}$  で 1.06~1.30, AUC で 1.32~1.52, (S)-脱メチルゾピクロンの  $C_{max}$  で 1.31~1.48, AUC で 1.40~1.50 であった。

投与 7 日目において, エスゾピクロンの投与量の約 10%が尿中に未変化体として排泄され, エスゾピクロンの腎クリアランス ( $CL_R$ ) は 0.61~1.10 L/hr であったことから, エスゾピクロンの主な消失経路は肝代謝であることが示唆された。

エスゾピクロン投与後の(R)-ゾピクロンの血漿中濃度は定量下限値未満であったことから, S 体から R 体への変換は起こらないことが確認された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

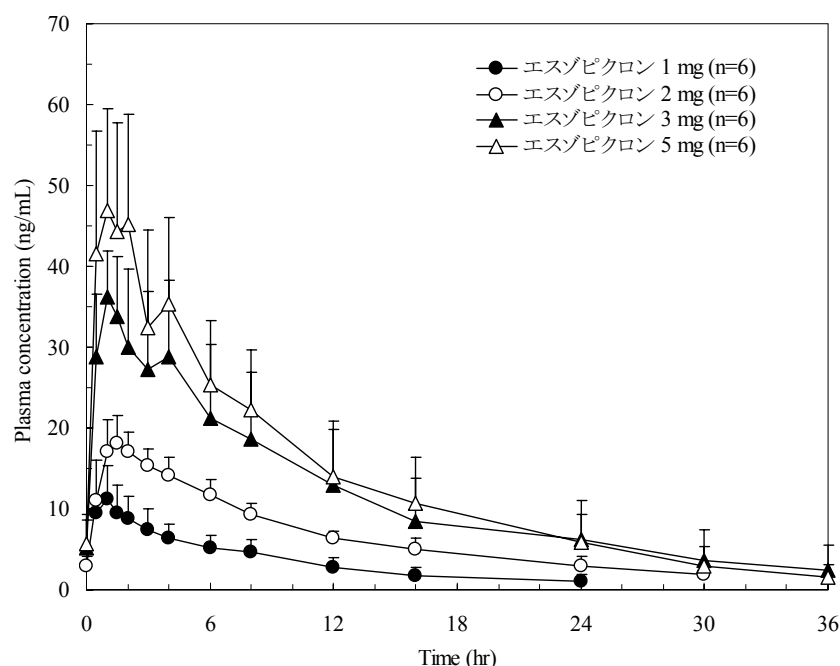


図 2.7.6-7 高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（投与7日目）（外国 190-005 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.3.2 の図 11.4.3.1.1-2 を改変）  
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-23 高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（投与1日目及び7日目）（外国 190-005 試験）

| 薬物動態パラメータ                         |                           | 1 mg (n=6)          | 2 mg (n=6)         | 3 mg (n=6)          | 5 mg (n=6)          |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 1<br>日<br>目                       | $C_{max}$ (ng/mL)         | $10.58 \pm 1.76$    | $15.32 \pm 3.37$   | $29.50 \pm 8.20$    | $46.98 \pm 11.52$   |
|                                   | $t_{max}^a$ (hr)          | 0.75 (0.50 – 1.00)  | 1.25 (0.50 – 2.03) | 1.00 (0.50 – 2.00)  | 1.00 (0.50 – 1.53)  |
|                                   | $AUC_{0-24}$ (ng•hr/mL)   | $75.90 \pm 12.79^b$ | $126.67 \pm 18.04$ | $243.74 \pm 67.15$  | $337.93 \pm 122.37$ |
|                                   | $AUC_{0-inf}$ (ng•hr/mL)  | $75.90 \pm 24.19$   | $149.31 \pm 22.86$ | $296.02 \pm 103.72$ | $374.86 \pm 156.15$ |
|                                   | $t_{1/2}$ (hr)            | $6.40 \pm 2.02$     | $8.97 \pm 1.86$    | $9.05 \pm 2.39$     | $6.56 \pm 1.30$     |
|                                   | $CL_R$ (L/hr)             | $1.26 \pm 0.82^b$   | $1.06 \pm 0.24$    | $0.85 \pm 0.34$     | $0.91 \pm 0.40$     |
|                                   | 尿中回収率 (%)                 | $6.95 \pm 5.59$     | $6.71 \pm 1.62$    | $6.93 \pm 3.25$     | $5.98 \pm 2.76$     |
| 7<br>日<br>目                       | $C_{max}$ (ng/mL)         | $11.97 \pm 3.49$    | $18.67 \pm 2.98$   | $37.60 \pm 6.11$    | $50.28 \pm 12.47$   |
|                                   | $t_{max}^a$ (hr)          | 0.75 (0.50 – 1.00)  | 1.50 (0.50 – 2.00) | 1.00 (0.50 – 2.00)  | 1.00 (0.50 – 2.03)  |
|                                   | $AUC_{0-\tau}$ (ng•hr/mL) | $95.77 \pm 27.89^c$ | $192.17 \pm 29.94$ | $368.79 \pm 161.13$ | $447.31 \pm 142.50$ |
|                                   | $t_{1/2}$ (hr)            | $7.83 \pm 1.57$     | $9.85 \pm 2.48$    | $9.55 \pm 2.82$     | $7.52 \pm 1.67$     |
|                                   | $CL_R$ (L/hr)             | $0.92 \pm 0.15^c$   | $1.10 \pm 0.17$    | $0.67 \pm 0.19$     | $0.61 \pm 0.07$     |
|                                   | 尿中回収率 (%)                 | $7.97 \pm 3.17$     | $10.68 \pm 2.90$   | $7.65 \pm 1.89$     | $5.52 \pm 2.08$     |
| $R_{Cmax}$ (7日目/1日目)              |                           | 110.8               | 123.2              | 130.1               | 106.4               |
| 90%信頼区間                           |                           | [98.1, 125.2]       | [106.5, 142.6]     | [105.9, 159.8]      | [86.6, 130.9]       |
| $R_{AUC}$ (7日目/1日目) <sup>d)</sup> |                           | 137.2               | 151.6              | 145.3               | 131.9               |
| 90%信頼区間                           |                           | [104.5, 180.1]      | [139.4, 164.9]     | [125.3, 168.7]      | [111.1, 156.6]      |

平均値±標準偏差を示す。（添付資料番号 5.3.3.3.2 の表 11.4.3.1.3-1 と表 11.4.3.1.3-3 から抜粋し改変）

a)  $t_{max}$  については、中央値（最小値-最大値）を示す。

b) n=4, c) n=5, d)  $AUC_{0-\tau} / AUC_{0-24}$

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-24 高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの  
(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (投与1日目及び7日目) (外国 190-005 試験)

| 薬物動態パラメータ                   |                                     | 1 mg (n=6)                       | 2 mg (n=6)                  | 3 mg (n=6)                 | 5 mg (n=6)         |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| 1<br>日<br>目                 | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 1.31 ± 0.23 <sup>b)</sup>        | 1.66 ± 0.39                 | 3.00 ± 0.86                | 4.98 ± 1.23        |
|                             | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 2.50 (1.00 – 6.00) <sup>b)</sup> | 7.02 (2.00 – 12.00)         | 8.04 (3.05 – 12.00)        | 3.00 (1.00 – 6.00) |
|                             | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng•hr/mL)   | NC <sup>c)</sup>                 | 31.20 ± 5.65 <sup>d)</sup>  | 52.47 ± 10.12              | 79.83 ± 24.92      |
|                             | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>c)</sup>                 | 22.75 ± 1.92 <sup>e)</sup>  | 20.69 ± 2.56 <sup>b)</sup> | 14.92 ± 4.72       |
|                             |                                     |                                  |                             |                            |                    |
| 7<br>日<br>目                 | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 1.88 ± 0.60 <sup>d)</sup>        | 2.41 ± 0.24                 | 4.10 ± 1.21                | 6.44 ± 1.33        |
|                             | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 6.00 (1.00 – 8.00) <sup>d)</sup> | 5.00 (3.00 – 8.00)          | 8.00 (4.00 – 12.00)        | 5.00 (4.00 – 8.00) |
|                             | AUC <sub>0-τ</sub> (ng•hr/mL)       | 27.93 ± 7.04 <sup>e)</sup>       | 43.55 ± 2.79                | 73.47 ± 13.92              | 116.46 ± 27.28     |
|                             | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>c)</sup>                 | 39.22 ± 17.69 <sup>d)</sup> | 26.83 ± 7.36               | 16.80 ± 3.73       |
|                             |                                     |                                  |                             |                            |                    |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目/1日目) |                                     | 141.3                            | 147.9                       | 137.0                      | 130.6              |
| 90%信頼区間                     |                                     | [101.4, 197.0]                   | [129.3, 169.1]              | [124.2, 151.3]             | [112.5, 151.5]     |
| R <sub>AUC</sub> (7日目/1日目)  |                                     | NC                               | 142.4                       | 140.0                      | 149.7              |
| 90%信頼区間                     |                                     | NC                               | [126.2, 160.7]              | [127.4, 153.9]             | [124.8, 179.6]     |

平均値±標準偏差を示す。(添付資料番号 5.3.3.3.2 の表 11.4.3.2.3-1 と表 11.4.3.2.3-3 から抜粋し改変)

NC：評価可能な例数が3例未満であったため算出しなかった。

a)t<sub>max</sub>については、中央値（最小値-最大値）を示す。 b)n=4, c)n=1, d)n=5, e)n=3

表 2.7.6-25 高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの  
ゾピクロン N-オキシドの薬物動態パラメータ (投与1日目及び7日目) (外国 190-005 試験)

| 薬物動態パラメータ                   |                                     | 1 mg (n=6)                       | 2 mg (n=6)                  | 3 mg (n=6)                   | 5 mg (n=6)                   |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1<br>日<br>目                 | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 6.03 ± 0.82 <sup>b)</sup>        | 7.75 ± 2.29                 | 10.67 ± 0.95 <sup>e)</sup>   | 23.30 ± 6.59                 |
|                             | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 0.75 (0.50 – 1.50) <sup>b)</sup> | 1.25 (0.50 – 2.03)          | 1.00 (0.50 – 4.08)           | 1.00 (0.50 – 3.00)           |
|                             | AUC <sub>0-24</sub> (ng•hr/mL)      | NC <sup>c)</sup>                 | NC <sup>d)</sup>            | 94.98 ± 13.06 <sup>b)</sup>  | 181.61 ± 32.56 <sup>f)</sup> |
|                             | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>d)</sup>                 | NC <sup>d)</sup>            | 17.54 ± 4.10 <sup>e)</sup>   | 9.98 ± 4.15 <sup>e)</sup>    |
|                             |                                     |                                  |                             |                              |                              |
| 7<br>日<br>目                 | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 5.45 ± 0.79 <sup>b)</sup>        | 8.98 ± 2.00                 | 11.38 ± 0.99 <sup>d)</sup>   | 17.65 ± 3.78                 |
|                             | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.00 (0.50 – 1.00) <sup>b)</sup> | 1.75 (0.50 – 3.00)          | 2.00 (0.57 – 2.02)           | 1.00 (0.50 – 4.00)           |
|                             | AUC <sub>0-τ</sub> (ng•hr/mL)       | NC <sup>g)</sup>                 | 94.88 ± 14.25 <sup>b)</sup> | 108.61 ± 16.74 <sup>b)</sup> | 139.94 ± 52.40 <sup>b)</sup> |
|                             | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>g)</sup>                 | 27.12 ± 12.53 <sup>f)</sup> | 20.43 ± 7.83 <sup>e)</sup>   | 13.35 ± 4.56 <sup>e)</sup>   |
|                             |                                     |                                  |                             |                              |                              |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目/1日目) |                                     | 90.2                             | 117.9                       | 106.7                        | 76.8                         |
| 90%信頼区間                     |                                     | [73.6, 110.5]                    | [97.0, 143.3]               | [94.5, 120.5]                | [69.0, 85.5]                 |
| R <sub>AUC</sub> (7日目/1日目)  |                                     | NC                               | NC                          | 114.2                        | 91.4                         |
| 90%信頼区間                     |                                     | NC                               | NC                          | [94.5, 137.9]                | [73.9, 113.1]                |

平均値±標準偏差を示す。(添付資料番号 5.3.3.3.2 の表 11.4.3.3.2-1 と表 11.4.3.3.2-3 から抜粋し改変)

NC：評価可能な例数が3例未満であったため算出しなかった。

a)t<sub>max</sub>については、中央値（最小値-最大値）を示す。 b)n=4, c)n=0, d)n=2, e)n=5, f)n=3, g)n=1

表 2.7.6-26 高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときのエスゾピクロンの  
用量比例性の検討 (外国 190-005 試験)

|           | C <sub>max</sub> (ng/mL) |              | AUC <sub>0-τ</sub> (ng•hr/mL) |              |
|-----------|--------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
|           | 1日目                      | 7日目          | 1日目                           | 7日目          |
| βの点推定値    | 0.95                     | 0.94         | 0.95                          | 0.99         |
| βの90%信頼区間 | [0.77, 1.13]             | [0.77, 1.12] | [0.76, 1.15]                  | [0.74, 1.24] |

(添付資料番号 5.3.3.3.2 の表 11.4.3.1.3-2 を改変)

投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-τ</sub> を Y として以下のモデルにより, β の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。  
log(Y) = α + β × log(X); α は切片, β は傾きを表す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.3.5 薬力学的効果の結果**

投与1日目において、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg を日中投与した際、DSST スコアに及ぼす影響はほとんど認められなかった。エスゾピクロン 1, 2 mg 反復投与時においても明らかな DSST スコアの減少はみられなかったが、エスゾピクロン 3 mg の反復投与時においてわずかな減少はあったが統計学的に有意な影響が認められた。エスゾピクロン 5 mg では DSST スコアが明らかに減少し、その影響は投与後 2 時間で最大となった後、投与後 8 時間までに徐々に投与前値まで回復した。DSST スコアへの影響が最大となる時間は  $t_{\max}$  と比較してわずかに遅れていた。また、DSST の薬力学パラメータである  $AUC_{DSST}$  及び  $E_{\max}$  と薬物動態パラメータである  $AUC_{0-8}$  及び  $C_{\max}$  との関係を検討した結果、 $E_{\max}$  と  $C_{\max}$ 、 $AUC_{DSST}$  と  $AUC_{0-8}$  の間には逆相関が認められた。しかしながら、DSST の薬力学パラメータは用量依存的に増加する傾向はあったものの、エスゾピクロン 5 mg 未満の用量では臨床的に意義のある結果が得られなかった。

SSS におけるエスゾピクロン 1 mg の作用は単回及び反復投与時ともにプラセボと類似していた。しかし、エスゾピクロン 2 mg 及び 3 mg において、眠気に対して用量依存的な増加が認められた。SSS に対するエスゾピクロンの効果は、投与後 1 時間ですぐに最大となり、その後 4 時間まで持続した。すべての投与量で、SSS は投与後 8~10 時間までに概ね投与前値まで回復した。

**2.7.6.3.6 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-27 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-11 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-12 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。エスゾピクロン 5 mg 群は他の投与群と比べて、中枢神経系の有害事象が多く発現する傾向が認められた。

高頻度に認められた有害事象は、神経系の浮動性めまい及び傾眠であった。これらの有害事象はプラセボ群よりもエスゾピクロン群で多く認められた。また、予想されたとおり、浮動性めまい及び傾眠の頻度及び重症度は投与量の増加に伴って高くなった。高齢者の至適用量 (2 mg) の 2.5 倍にあたるエスゾピクロン 5 mg 群では、会話障害及び錯乱が認められた (2 例, 33.3%)。

エスゾピクロン 5 mg 群の 1 例の被験者において、顕著に頻発する有害事象が報告された。71 歳の女性被験者において、血漿中濃度の高いと考えられる時間帯に局限して幻視及び幻聴が発現した。これらの有害事象は治験薬投与終了後に自然消失した。

身体所見結果より、エスゾピクロンは身体機能に影響を及ぼさなかった。エスゾピクロン 5 mg 群における体位性低血圧を除き、エスゾピクロンは概してバイタルサインに影響を与えなかった。体位性低血圧は健康な高齢者において一般的にみられるものであり、本治験のプラセボ群においても 42% の頻度で発現した。ただし、5 mg 群の 1 例では体位性低血圧に伴った浮動性めまいが発現した。なお、転倒はみられなかった。エスゾピクロンは心電図パラメータに影響を与えなかった。

以上のように、高齢者において、エスゾピクロン 1, 2, 3, 5 mg は良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-27 有害事象及び副作用（外国 190-005 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群    |          | エスゾピクロン  |          |           |           |           |           |          |          |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                                       |          |          | 1 mg 群   |          | 2 mg 群    |           | 3 mg 群    |           | 5 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                                | 12       |          | 6        |          | 6         |           | 6         |           | 6        |          |
| 合計                                    | 8 (66.7) | 6 (50.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 2 (16.7) | 1 (8.3)  | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 3 (50.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                        | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位出血（Injection site hemorrhage）     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 不整脈（Arrhythmia）                       | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 便秘（Constipation）                      | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                       | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) |
| 異常歩行（Abnormal gait）                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 錯乱（Confusion）                         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 2 (33.3) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-10 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-27 有害事象及び副作用（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群    |          | エスゾピクロン  |          |           |           |           |           |          |          |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                                       |          |          | 1 mg 群   |          | 2 mg 群    |           | 3 mg 群    |           | 5 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                                | 12       |          | 6        |          | 6         |           | 6         |           | 6        |          |
| 合計                                    | 8 (66.7) | 6 (50.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) |
| 多幸症（Euphoria）                         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 傾眠（Somnolence）                        | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3)  | 5 (83.3)  | 5 (83.3) | 5 (83.3) |
| 会話障害（Speech disorder）                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| 昏迷（Stupor）                            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 思考異常（Thinking abnormal）               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 3 (25.0) | 1 (8.3)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）                 | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                          | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 視覚異常（Abnormal vision）                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 複視（Diplopia）                          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 耳痛（Ear pain）                          | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (50.0)  | 3 (50.0)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-10 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.3.7 結論**

高齢者におけるエスゾピクロンの投与は、本治験で検討された 5 mg まで安全で、かつ良好な忍容性を示した。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。エスゾピクロン 5 mg 群は他の投与群に比較して神経系の有害事象が多く発現する傾向が認められた。エスゾピクロン群で高頻度に認められた有害事象は神経系に関連した有害事象に限られており、主なものは傾眠及び浮動性めまいで、エスゾピクロンの薬理作用から予測されるものであった。これらの結果は健康成人を対象とした治験（190-002 試験）の結果と類似していた。高齢者の至適用量（2 mg）の 2.5 倍にあたるエスゾピクロン 5 mg では、会話障害及び錯乱が認められた（2 例，33.3%）。

高齢者における薬物動態を検討した結果、エスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び AUC は検討を行った 1 ～5 mg の投与量範囲で概ね用量比例性を示した。反復投与によるエスゾピクロンと(S)-脱メチルゾピクロンの明らかな薬物動態の変化は認められなかった。

SSS 検査において、2 mg 以上の用量で眠気の増加がみられたが、DSST スコアにおいては 5 mg 群のみ影響がみられた。

高齢者に反復投与したときの AUC は健康成人の AUC（190-002 試験）より約 50%高かった。このため高齢者における臨床推奨用量は減量すべきと考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.4 国内 190-101 試験 [日本人健康高齢者を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験]

(添付資料番号 5.3.3.3.1)

## 2.7.6.4.1 試験方法

日本人高齢者を対象に、エスゾピクロンの反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-28 に示した。

表 2.7.6-28 試験方法の概略 (国内 190-101 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 目的        | 主目的：日本人高齢者におけるエスゾピクロンの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討する。<br>副次目的：日本人高齢者における(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態プロファイルを検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象        | 日本人高齢者 (65～85 歳)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 選択基準      | (1)治験実施計画書を理解し、遵守することが可能な者。被験者の秘密が保全される旨を含め、同意文書に署名した者。<br>(2)同意取得時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下の男女<br>(3)スクリーニング時の身体所見 (臨床的に問題となる所見がないことを確認)、既往歴、心電図、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査) により健康であると判断された者<br>(4)スクリーニング時の臨床検査において、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、血清クレアチニンの値が施設基準値の上限を超えなかった者<br>(5)BMI が 17.6 kg/m <sup>2</sup> 以上 29.0 kg/m <sup>2</sup> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(6)体重が 40 kg 以上の者                                                                                                                                                      |
| 除外基準      | (1)临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、消化器系、呼吸器系、神経系、精神系、血液系、アレルギー系、肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)何らかの睡眠障害の診断と一致する徴候が認められる者<br>(3)悪性腫瘍 (非メラノーマ性の皮膚癌は除く) の現病又は既往 (治癒後 5 年未満) を有する者<br>(4)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者<br>(5)HIV の血清反応が陽性である者<br>(6)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良、消化管手術等) を有する者<br>(7)スクリーニング時前の 90 日以内に治験に参加した者、又は治験に参加している者<br>(8)登録前の 2 年未満に薬物/アルコール乱用歴がある者<br>(9)1 日あたり 50 g 以上 (ビール 1 L 分、酒又はワイン 360 mL 分に相当) のアルコールを摂取する者<br>(10)薬物検査 (バルビツール、ベンゾジアゼピン、コカイン、大麻、覚醒剤又は麻薬性薬物の検査等) で陽性の者、又は飲酒検知器による検査で陽性の者 |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-28 試験方法の概略（国内 190-101 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(11)エスゾピクロン、ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症の既往のある者</p> <p>(12)スクリーニング時前の 12 ヶ月以内にタバコ又はニコチン依存症（パイプ、葉巻、パッチ、噛みタバコ、スプレー、吸入器、ガムなど）の既往のある者</p> <p>(13)1 日あたり 10 本を超えてタバコを喫煙する者、又は入院中に喫煙を控えることができない者</p> <p>(14)治験薬投与前 30 日以内に医療用医薬品を使用した者、又は 14 日以内に一般用医薬品（局所用薬剤を除く）又はハーブ療法を使用した者</p> <p>(15)治験薬投与前 48 時間以内にアルコール、カフェイン、キサンチン含有製品を使用した者</p> <p>(16)治験薬投与前 48 時間以内にビタミン又はミネラルのサプリメントを使用した者</p> <p>(17)スクリーニング時前の 90 日以内に重大な出血（400 mL を超える）、又は献血を行った者</p> <p>(18)治験薬投与前 72 時間以内に血漿献血を行った者</p> <p>(19)スクリーニング時前の 90 日以内に経口での抗凝固療法を行った者</p> <p>(20)本治験の治験実施計画書を遵守できない者又は遵守する意思がない者、医師又はその指名者の指示に従えない者</p> <p>(21)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg（錠剤）<br>プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>各投与群（1 mg, 2 mg, 3 mg）において、8 例の被験者を実薬：プラセボ=3：1 の割合にて無作為に割り付け、エスゾピクロン（1 mg, 2 mg, 3 mg）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 7 日間反復投与した。</p> <p>被験者は 8 時間以上絶食後の朝に 150 mL の水とともに治験薬を服用した。血漿中薬物濃度測定のための採血を実施する試験 1 日、7 日の投与後 4 時間は水を除き絶食とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-29 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 評価項目                  | <p>薬物動態：</p> <p>主要評価項目：定常状態（試験 7 日）におけるエスゾピクロンの <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-24}</math></p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・定常状態（試験 7 日）における(S)-脱メチルゾピクロンの <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-24}</math></li> <li>・試験 1 日におけるエスゾピクロンと(S)-脱メチルゾピクロンの <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-24}</math></li> <li>・エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの <math>AUC_{0-last}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>R_{Cmax}</math>, <math>R_{AUC}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math></li> </ul> <p>安全性：</p> <p>バイタルサイン（臥位血圧、立位血圧、心拍数、呼吸数、腋窩体温）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、身体所見（簡便な神経学的検査を含む）、有害事象</p>  |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-28 試験方法の概略（国内 190-101 試験）（続き）

| 項 目      | 内 容                 |
|----------|---------------------|
| 症例数の設定根拠 | 統計的な面から症例数は設定しなかった。 |
| 目標症例数    | 24 例                |
| 実施施設     | 1 施設（日本）            |
| 実施期間     | 20 年 月～20 年 月       |

表 2.7.6-29 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-101 試験）

| 観察・検査項目                  | スクリーニング | 来院              | 入院期間                |                 |                     |                 |                 |                 |
|--------------------------|---------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                          | Visit 1 | Visit 2         |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 時期（日）                    | -28     | 0               | 1                   | 2～6             | 7                   | 8               | 9               | 10<br>又は治験中止    |
| 同意取得                     | ○       |                 |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 選択基準・除外基準の確認             | ○       | ○               |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 既往歴                      | ○       |                 |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 身体所見 <sup>a)</sup>       | ○       |                 |                     |                 |                     |                 |                 | ○               |
| バイタルサイン                  | ○       | ○               | ○ <sup>b), c)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b), c)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○               |
| 身長, 体重                   | ○       | ○ <sup>d)</sup> |                     |                 |                     |                 |                 | ○ <sup>d)</sup> |
| 臨床検査                     | ○       | ○               |                     |                 | ○ <sup>e)</sup>     |                 |                 | ○               |
| 尿中薬物検査                   | ○       | ○               |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 飲酒検知器による検査               | ○       | ○               |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| B 型・C 型肝炎検査,<br>HIV 検査   | ○       |                 |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 血漿中濃度測定用採血 <sup>f)</sup> |         |                 | ○                   | ○               | ○                   | ○               | ○               | ○               |
| 12 誘導心電図                 | ○       | ○               | ○ <sup>e)</sup>     |                 | ○ <sup>e)</sup>     |                 |                 | ○               |
| 有害事象                     |         | ○               | ○                   | ○               | ○                   | ○               | ○               | ○               |
| 併用薬剤                     | ○       | ○               | ○                   | ○               | ○                   | ○               | ○               | ○               |
| 治験薬投与                    |         |                 | ○                   | ○               | ○                   |                 |                 |                 |
| 入院                       |         | ○               |                     |                 |                     |                 |                 |                 |
| 退院                       |         |                 |                     |                 |                     |                 |                 | ○               |

a)簡便な神経学的検査を含む

b)投与前又は朝食前（治験薬非投与日）に実施

c)血圧及び脈拍数のみ投与後 1, 2, 4, 6, 10, 16 時間に測定

d)体重のみを測定

e)投与後 1 時間に実施

f)試験 1 日：投与前 30 分及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 時間に実施

試験 2～6 日：朝投与直前に実施

試験 7 日：朝投与前及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 時間に実施

試験 8 日：試験 7 日における最終投与後 24, 30, 36 時間に実施

試験 9 日：試験 7 日における最終投与後 48 時間に実施

試験 10 日：試験 7 日における最終投与後 72 時間に実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.4.2 症例の内訳

治験薬を服用した 24 例全例が、治験を完了した。治験薬を服用した 24 例の被験者のうち、全例を安全性解析対象集団とした。また、実薬を服用した 18 例を薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.4.3 被験者背景

治験薬を服用した 24 例の被験者背景を表 2.7.6-30 に示した。

表 2.7.6-30 被験者背景（国内 190-101 試験）

|                                    | プラセボ群<br>(n=6) | 1 mg 群<br>(n=6) | 2 mg 群<br>(n=6) | 3 mg 群<br>(n=6) |
|------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 年齢（歳）                              |                |                 |                 |                 |
| 平均値（標準偏差）                          | 71.0 (2.97)    | 68.7 (4.84)     | 70.8 (3.76)     | 68.7 (3.27)     |
| 最小値, 最大値                           | 67, 75         | 65, 77          | 66, 76          | 65, 73          |
| 性別；例数（%）                           |                |                 |                 |                 |
| 男性                                 | 3 (50.0)       | 3 (50.0)        | 3 (50.0)        | 3 (50.0)        |
| 女性                                 | 3 (50.0)       | 3 (50.0)        | 3 (50.0)        | 3 (50.0)        |
| 身長（cm）                             |                |                 |                 |                 |
| 平均値（標準偏差）                          | 154.9 (3.80)   | 156.2 (6.67)    | 158.6 (7.36)    | 158.4 (4.07)    |
| 体重（kg）                             |                |                 |                 |                 |
| 平均値（標準偏差）                          | 55.2 (4.25)    | 58.5 (10.50)    | 60.9 (8.52)     | 60.6 (5.48)     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )；平均値（標準偏差） |                |                 |                 |                 |
| 男性                                 | 22.8 (1.23)    | 22.2 (3.54)     | 24.9 (1.34)     | 23.7 (1.52)     |
| 女性                                 | 23.3 (2.12)    | 25.6 (3.17)     | 23.3 (1.73)     | 24.6 (2.57)     |
| 全被験者                               | 23.0 (1.57)    | 23.9 (3.51)     | 24.1 (1.63)     | 24.1 (1.95)     |

（添付資料番号 5.3.3.3.1 の表 11.2-1）

## 2.7.6.4.4 薬物動態の結果

日本人高齢者にエスゾピクロン 1 日 1 回 1, 2 又は 3 mg を 7 日間反復投与したときの、投与 7 日目の平均血漿中エスゾピクロン濃度推移を図 2.7.6-8 に、投与 1 日目及び 7 日目のエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-31, 表 2.7.6-32 に示した。また、エスゾピクロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> について用量比例性を検討した結果を表 2.7.6-33 に示した。

エスゾピクロンは経口投与後速やかに吸収され、全身循環系で検出された。反復投与によるエスゾピクロンの累積はほとんど認められなかった。

エスゾピクロンの反復投与による(S)-脱メチルゾピクロンの累積はほとんど認められなかった。また、反復投与後の定常状態において、代謝物である(S)-脱メチルゾピクロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、未変化体と比べておよそ 1/11～1/5 であった。

エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの t<sub>max</sub> は用量の違いによって影響を受けなかった。

投与 7 日目のエスゾピクロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> について用量比例性を検討した結果から、エスゾピクロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> に用量比例性が認められた。また、用量比例性における性別の影響を探索的に検討した結果、性別の影響は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

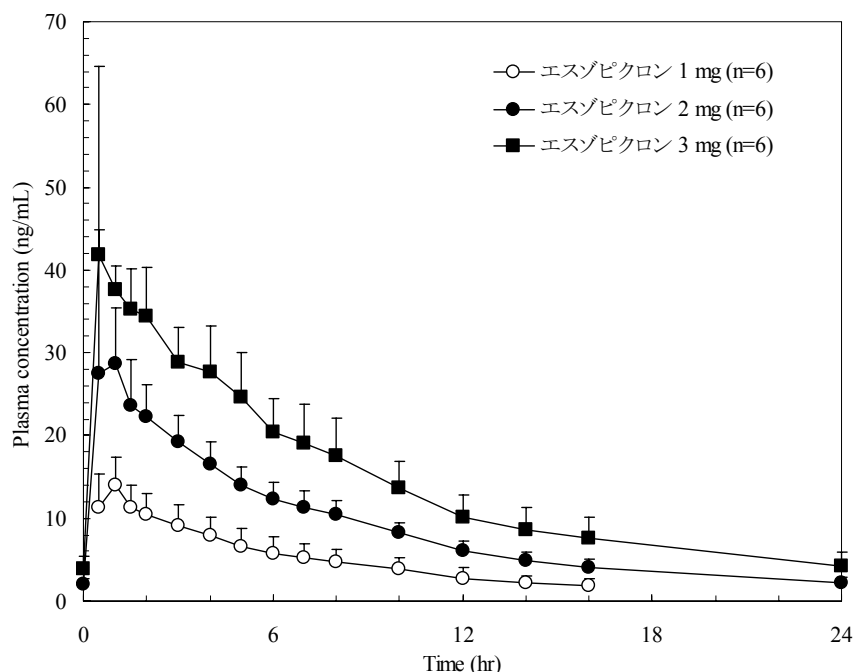


図 2.7.6-8 日本人高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（投与7日目）（国内 190-101 試験）

[添付資料5.3.3.3.1の図11.4.1.1-2を改変（表14.2.1を参照）]

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-31 日本人高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときのエスゾピクロンの薬物動態パラメータ（投与1日目及び7日目）（国内 190-101 試験）

| 薬物動態パラメータ                 |                           | エスゾピクロン投与量                  |                    |                    |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
|                           |                           | 1 mg (n=6)                  | 2 mg (n=6)         | 3 mg (n=6)         |
| 1<br>日<br>目               | $C_{max}$ (ng/mL)         | 16.38 ± 3.45                | 34.98 ± 4.86       | 51.73 ± 16.13      |
|                           | $t_{max}^a$ (hr)          | 0.50 (0.50 - 1.00)          | 0.50 (0.50 - 0.50) | 0.50 (0.50 - 1.50) |
|                           | $AUC_{0-24}$ (ng • hr/mL) | 114.67 ± 2.52 <sup>b)</sup> | 204.17 ± 44.91     | 304.67 ± 71.09     |
| 7<br>日<br>目               | $C_{max}$ (ng/mL)         | 15.00 ± 3.41                | 33.50 ± 13.02      | 49.68 ± 12.98      |
|                           | $t_{max}^a$ (hr)          | 1.00 (0.50 - 1.00)          | 1.00 (0.50 - 1.00) | 0.75 (0.50 - 2.00) |
|                           | $AUC_{0-24}$ (ng • hr/mL) | 125.67 ± 8.50 <sup>b)</sup> | 213.33 ± 44.51     | 350.33 ± 71.09     |
|                           | $t_{1/2}$ (hr)            | 6.49 ± 1.35                 | 7.59 ± 0.93        | 8.48 ± 0.98        |
| $R_{C_{max}}$ (7日目 / 1日目) |                           | 0.92 ± 0.16                 | 0.94 ± 0.27        | 1.01 ± 0.28        |
| $R_{AUC}$ (7日目 / 1日目)     |                           | 1.10 ± 0.08 <sup>b)</sup>   | 1.05 ± 0.08        | 1.16 ± 0.07        |

(添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.2.2, 表 14.2.5 を改変)

平均値±標準偏差を示す。

a)  $t_{max}$  については, 中央値 (最小値-最大値) を示す。

b) n=3; 最終採血時点の血漿中濃度が定量下限値未満となり,  $AUC_{0-24}$  を算出できなかった被験者が存在したため

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-32 日本人高齢者にエスゾピクロンを1日1回7日間反復投与したときの(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (投与1日目及び7日目) (国内190-101試験)

| 薬物動態パラメータ                     |                                     | エスゾピクロン投与量       |                    |                            |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|----------------------------|
|                               |                                     | 1 mg (n=6)       | 2 mg (n=6)         | 3 mg (n=6)                 |
| 1<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | NC <sup>c)</sup> | 2.19 ± 0.40        | 4.11 ± 1.77                |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | NC <sup>c)</sup> | 4.00 (0.50 – 5.00) | 4.50 (0.50 – 8.00)         |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>d)</sup> | NC <sup>d)</sup>   | 56.37 ± 10.85              |
| 7<br>日<br>目                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)            | NC <sup>e)</sup> | 3.02 ± 0.38        | 4.80 ± 1.11                |
|                               | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | NC <sup>e)</sup> | 1.25 (0.50 – 4.00) | 1.25 (0.50 – 5.00)         |
|                               | AUC <sub>0-24</sub> (ng • hr/mL)    | NC <sup>d)</sup> | NC <sup>d)</sup>   | 71.68 ± 8.09 <sup>b)</sup> |
|                               | t <sub>1/2</sub> (hr)               | NC <sup>e)</sup> | 10.05 ± 2.06       | 11.55 ± 3.30 <sup>b)</sup> |
| R <sub>Cmax</sub> (7日目 / 1日目) |                                     | NC <sup>c)</sup> | 1.42 ± 0.30        | 1.25 ± 0.32                |
| R <sub>AUC</sub> (7日目 / 1日目)  |                                     | NC <sup>d)</sup> | NC <sup>d)</sup>   | 1.23 ± 0.18 <sup>b)</sup>  |

(添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.2.2, 表 14.2.5 を改変)

平均値±標準偏差を示す。

a)t<sub>max</sub>については、中央値（最小値-最大値）を示す。

b)n=5, c)n=1, d)n=0, e)n=2

NC：評価可能な例数が3例未満であったため算出しなかった。

表 2.7.6-33 反復投与後のエスゾピクロンの用量比例性の検討 (国内190-101試験)

|           | 解析方法 <sup>a)</sup> | 統計量       | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub> <sup>b)</sup> (ng • hr/mL) |
|-----------|--------------------|-----------|--------------------------|------------------------------------------------|
| 投与<br>1日目 | 1                  | βの点推定値    | 1.03                     | 0.87                                           |
|           |                    | βの90%信頼区間 | [0.81, 1.25]             | [0.65, 1.10]                                   |
|           | 2                  | βの点推定値    | 1.03                     | 0.87                                           |
|           |                    | βの90%信頼区間 | [0.81, 1.25]             | [0.63, 1.10]                                   |
|           |                    | 性別効果 p 値  | 0.3113                   | 0.8310                                         |
| 投与<br>7日目 | 1                  | βの点推定値    | 1.09                     | 0.93                                           |
|           |                    | βの90%信頼区間 | [0.82, 1.36]             | [0.71, 1.14]                                   |
|           | 2                  | βの点推定値    | 1.09                     | 0.93                                           |
|           |                    | βの90%信頼区間 | [0.81, 1.36]             | [0.70, 1.16]                                   |
|           |                    | 性別効果 p 値  | 0.7066                   | 0.7919                                         |

各投与群、各パラメータにつき n=6

(添付資料 5.3.3.3.1 の表 11.4.1.2-2 を改変)

a)解析方法1：

投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-24</sub> を Y として以下の線形回帰モデルにより、βの点推定値及びその90%信頼区間を算出した。 $\log(Y) = \alpha + \beta \times \log(X)$  ; αは切片, βは傾きを表す。

解析方法2：

投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-24</sub> を Y として以下の線形回帰モデルにより、βの点推定値及びその90%信頼区間を算出した。暴露の性差を検討するため、gender を性別変数とした (0：男性, 1：女性)。 $\log(Y) = \alpha + \beta \times \log(X) + \gamma \times \text{gender}$  ; αは切片, βは傾き, γは性別の影響を表す。

b)1 mg 群については n=3

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.4.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-34 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-14 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-15 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を投与された被験者において, 投与期間中の有害事象は 1 件も発現しなかった。一方, エスゾピクロン 3 mg 群の 6 例中 5 例 (83.3%) 及びプラセボ群の 6 例中 1 例 (16.7%) は, 少なくとも 1 件の有害事象を発現した。発現頻度の高かった有害事象は, 傾眠及び味覚異常であった。有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

心電図パラメータ (QT<sub>c</sub>F 間隔を含む), 臨床検査値, 身体所見及びバイタルサイン (低血圧の評価を含む) の臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-34 有害事象及び副作用（国内 190-101 試験）

| 器官別大分類<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | プラセボ群    |                   | エスゾピクロン |                   |         |                   |          |                   |
|---------------------------------------------------------------|----------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|----------|-------------------|
|                                                               |          |                   | 1 mg 群  |                   | 2 mg 群  |                   | 3 mg 群   |                   |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                        | 有害事象     | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象    | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象    | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象     | 副作用 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                                                        | 6        |                   | 6       |                   | 6       |                   | 6        |                   |
| 合計                                                            | 1 (16.7) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 5 (83.3) | －                 |
| <u>全身障害および投与局所様態</u>                                          |          |                   |         |                   |         |                   |          |                   |
| <u>（General disorders and administration site conditions）</u> | 1 (16.7) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0)  | －                 |
| 無力症（Asthenia）                                                 | 1 (16.7) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0)  | －                 |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                        | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 4 (66.7) | －                 |
| 傾眠（Somnolence）                                                | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 3 (50.0) | －                 |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                               | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 2 (33.3) | －                 |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                            | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 1 (16.7) | －                 |
| 不眠症（Insomnia）                                                 | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 1 (16.7) | －                 |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u>                                          |          |                   |         |                   |         |                   |          |                   |
| <u>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u>      | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 1 (16.7) | －                 |
| 咳嗽（Cough）                                                     | 0 (0.0)  | －                 | 0 (0.0) | －                 | 0 (0.0) | －                 | 1 (16.7) | －                 |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（％）

（付表 2.7.6-13 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていない。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.4.6 結論**

エスゾピクロン 1 mg～3 mg を日本人の高齢者に投与したところ、エスゾピクロンの  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  に用量比例性が認められた。また、反復投与による累積はほとんど認められなかった。更に、日本人高齢者において、良好な忍容性が示された。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.5 国内 190-102 試験 [日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験]**

(添付資料番号 5.3.1.2.8)

**2.7.6.5.1 試験方法**

日本人健康成人男性を対象に、エスゾピクロン 1 mg 錠 3 錠及び 3 mg 錠 1 錠の製剤間の生物学的同等性の検証、また、エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-35 に示した。

表 2.7.6-35 試験方法の概略 (国内 190-102 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-102                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目的        | 日本人健康成人男性を対象として、エスゾピクロン 1 mg 錠 3 錠及び 3 mg 錠 1 錠を単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性を検証する。また、3 mg 錠 1 錠を摂食後に単回経口投与し、エスゾピクロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、非盲検、単回投与試験<br>本治験は 2 期クロスオーバー法により生物学的同等性を検証する I 期及び II 期と、食事の影響を検討する III 期の計 3 期から成る (図 2.7.6-9 参照)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象        | 日本人健康成人男性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 選択基準      | (1)スクリーニング開始前、本治験の目的及び内容について十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に文書で同意した者<br>(2)日本人健康成人男性<br>(3)文書同意取得日の年齢が 20 歳以上 55 歳未満の者<br>(4)BMI が 18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満の者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 除外基準      | (1)薬物又は食物アレルギーの現病又は既往を有する者、季節性アレルギーの現病を有する者<br>(2)薬物動態に影響を与えるような消化器等の外科的治療歴 (例えば肝、腎又は消化管等の切除等) を有する者<br>(3)I 期治験薬投与前 4 週間以内に治療を要するような感染症を罹患した者<br>(4)I 期治験薬投与前 4 週間以内に消化器、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、精神系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、薬物の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を罹患した者<br>(5)自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、心電図又は臨床検査値の測定により、治療を要するような臨床所見又は臓器機能障害が認められる者<br>(6)スクリーニングから I 期治験薬投与前日までに 10%を超える体重変化があった者<br>(7)12 誘導心電図測定において、QTc>450 ms に該当する者<br>(8)アルコール又は薬物の乱用の既往がある者、又は乱用が疑われる者、あるいは尿中薬物検査が陽性である者<br>(9)HBs 抗原、HCV 抗体又は梅毒定性反応が陽性の者<br>(10)後天性免疫不全症候群 (AIDS) の者、又は HIV 抗体陽性の者<br>(11)I 期治験薬投与前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物 (コーヒー、お茶、チョコレート、コーラ等) を摂取した者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-35 試験方法の概略（国内 190-102 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(12)I 期治験薬投与前 72 時間以内にアルコールを摂取した者</p> <p>(13)I 期治験薬投与前 1 週間以内にグレープフルーツを含有する飲食物を摂取した者</p> <p>(14)I 期治験薬投与前 4 週間以内に喫煙した者、又はニコチン含有物を摂取した者</p> <p>(15)I 期治験薬投与前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者</p> <p>(16)I 期治験薬投与前 2 週間以内に一般用医薬品、栄養剤、ビタミン剤、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）を使用した者。ただし、ハーブを含有する製剤のうち、チトクローム P450 代謝酵素を誘導すると知られているセントジョーンズワート含有製剤に関しては、I 期治験薬投与前 4 週間以内に使用した者</p> <p>(17)I 期治験薬投与前 16 週間以内に他の治験薬あるいは治験医療機器を使用した者</p> <p>(18)I 期治験薬投与前 12 週間以内に輸血を受けた者、又は 12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 2 週間以内に成分採血を行った者</p> <p>(19)I 期治験薬投与前 2 週間以内に激しい運動又は重労働を実施した者</p> <p>(20)事後検査終了までの期間、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者</p> <p>(21)本治験の条件を遵守する意思がない者又は遵守できない者</p> <p>(22)治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 1 mg, 3 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>[A 群 I 期, B 群 II 期]</p> <p>投与量 : エスゾピクロン 3 mg (3 mg 錠 1 錠)</p> <p>投与方法 : 10 時間以上の絶食の後、朝 200 mL の水とともに経口投与した。</p> <p>[A 群 II 期, B 群 I 期]</p> <p>投与量 : エスゾピクロン 3 mg (1 mg 錠 3 錠)</p> <p>投与方法 : 10 時間以上の絶食の後、朝 200 mL の水とともに経口投与した。</p> <p>治験薬投与前の摂水を除き、治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間までの間、被験者は水を除くすべての飲食物を摂取してはならないこととした。また、治験薬投与前の摂水を除き、治験薬投与前 1 時間から投与後 1 時間までの期間は摂水も禁止した。</p> <p>[III 期]</p> <p>投与量 : エスゾピクロン 3 mg (3 mg 錠 1 錠)</p> <p>投与方法 : 朝食開始 30 分後に、200 mL の水とともに経口投与した。なお、朝食は普通食（総カロリー：約 800 kcal, 脂肪：約 28%）とした。</p> <p>朝食摂取時の飲食物及び治験薬投与前の摂水を除き、治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間までの間、被験者は水を除くすべての飲食物を摂取してはならないこととした。また、朝食摂取時の飲食物及び治験薬投与前の摂水を除き、治験薬投与前 1 時間から投与後 1 時間までの期間は摂水も禁止した。</p>                           |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

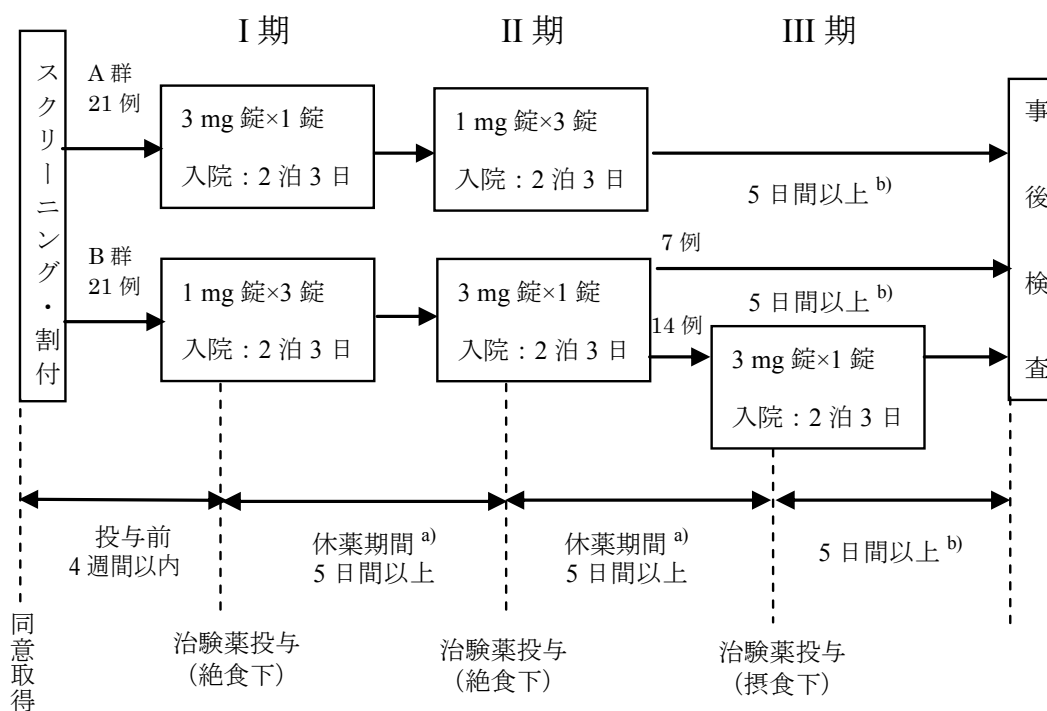
表 2.7.6-35 試験方法の概略（国内 190-102 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-36 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 評価項目                      | <p>薬物動態：<br/>血漿中エスゾピクロン未変化体に関する下記の薬物動態パラメータ<br/>           &lt;主要評価項目&gt;<br/>           ・ <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-24}</math><br/>           &lt;副次評価項目&gt;<br/>           ・ <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>\lambda_z</math>, <math>t_{1/2}</math><br/>           なお、脱メチル体についても上記の薬物動態パラメータを算出した。</p> <p>安全性：<br/>自覚症状・他覚所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 症例数の<br>設定根拠              | <p>生物学的同等性の検証をする I 期、II 期の被験者数は、米国において実施された生物学的同等性試験（外国 190-011 試験）を参照した。外国 190-011 試験は、外国治験用製剤 1 mg 錠と外国市販製剤 2 mg 錠及び外国治験用製剤 1.5 mg 錠と外国市販製剤 3 mg 錠の各々の生物学的同等性を検証した治験であり、外国治験用製剤 1 mg 錠と本治験で使用する 1 mg 錠は同じ製剤である。</p> <p>本治験の I 期、II 期の治験薬投与時は絶食下であり胃内は酸性と想定されている。また、in vitro 溶出試験の結果から、酸性条件下においては各錠剤間（1 mg 錠、2 mg 錠及び 3 mg 錠）で生物学的に同等と判定された。したがって、外国治験用製剤(c) 1 mg 錠と外国市販製剤(m) 2 mg 錠の結果を推定値として被験者数を算出した。</p> <p>上記試験の結果、<math>C_{max}</math> について計算すると、得られた残差分散の推定値が常用対数スケールで 0.00555739, <math>\Delta (= \log (\mu_m / \mu_c))</math> の推定値が <math>\log (1.108145)</math> であった。目標とする検出力を 90%と設定した場合、1 群 19 例（計 38 例）が必要であった。AUC についても同様に計算すると、残差分散の推定値が常用対数スケールで 0.00318774, <math>\Delta (= \log (\mu_m / \mu_c))</math> の推定値が <math>\log (1.050084)</math> であり、目標とする検出力を 90%と設定した場合、1 群 6 例（計 12 例）が必要であった。</p> <p>したがって、試験途中で被験者が中止に至る等の理由により、薬物動態解析対象からの除外例があった場合を想定した上で、生物学的同等性を検証するのに十分な被験者数として、本治験の被験者数を 1 群 21 例（計 42 例）とした。ただし、本治験において生物学的同等性が検証できず、例数追加試験を実施する必要性が生じた場合には、本治験のデータをもとに上記の被験者数算出方法と同様の方法で追加被験者数を設定し、例数追加試験を実施することとした。</p> <p>また、食事の影響を検討する III 期の被験者数については、米国 FDA によるガイダンス「Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies」において、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する際には 12 例以上の被験者数とすることが推奨されていることを参考に、試験途中で被験者が中止に至る等の理由により、薬物動態解析対象からの除外例があった場合を想定した上で、食事の影響を検討するのに十分な被験者数として、III 期に移行する被験者は 14 例とした。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-35 試験方法の概略（国内 190-102 試験）（続き）

| 項 目   | 内 容                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目標症例数 | I 期及び II 期：42 例（A 群 21 例，B 群 21 例）<br>III 期：14 例<br>（A 群，B 群の割付け時に B 群から III 期への移行を決定する被験者数） |
| 実施施設  | 1 施設（日本）                                                                                     |
| 実施期間  | 20 年 月～20 年 月                                                                                |



a)休薬期間には、治験薬投与日を含めない。

b)治験薬投与日を含めないで 5 日間以上とする。

図 2.7.6-9 試験デザイン（国内 190-102 試験）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-36 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-102 試験）

| 観察・検査項目                 | スクリーニング<br>(治験薬投与前<br>4週間以内) | I 期, II 期, III 期 |                        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 | 事後検査 <sup>b)</sup> | 中止時 |
|-------------------------|------------------------------|------------------|------------------------|-------|-----|---|-----|---|---|---|---|---|----|-----------------|--------------------|-----|
|                         |                              | 投与前日<br>(Day 0)  | 治験薬投与日<br>(Day 1)      |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | 投与翌日<br>(Day 2) |                    |     |
| 投与後の時間 (時間)             |                              |                  | 投与<br>直前 <sup>a)</sup> | 0     | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24              |                    |     |
| 入院・退院・来院                | 来院                           | 入院               | (2泊3日)                 |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | 退院              | 来院                 |     |
| 文書同意取得                  | ○                            |                  |                        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 食事                      |                              | ○ <sup>c)</sup>  | ○ <sup>d)</sup>        |       |     |   |     |   |   | ○ |   | ○ |    | ○               |                    |     |
| 治験薬投与 <sup>e)</sup>     |                              |                  |                        | ○     |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 被験者特性                   | ○                            | ○ <sup>f)</sup>  |                        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 選択／除外基準の確認              | ○                            | ○ <sup>g)</sup>  | ○ <sup>g)</sup>        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 禁止／制限事項の確認              |                              | ○ <sup>h)</sup>  | ○ <sup>h)</sup>        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 免疫学的検査                  | ○                            |                  |                        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 尿中薬物検査                  | ○                            | ○                |                        |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    |     |
| 自覚症状・他覚所見               | ○                            | ○                | ○                      |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | ○               | ○                  | ○   |
| 臨床検査                    | ○                            |                  | ○                      |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | ○               | ○                  | ○   |
| バイタルサイン                 | ○                            | ○                | ○                      |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | ○               | ○                  | ○   |
| 12誘導心電図                 | ○                            |                  | ○                      |       |     |   |     |   |   |   |   |   |    | ○               | ○                  | ○   |
| 有害事象                    |                              |                  |                        | ← ○ → |     |   |     |   |   |   |   |   |    |                 |                    | ○   |
| 薬物濃度測定用採血 <sup>i)</sup> |                              |                  | ○                      |       | ○   | ○ | ○   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○               |                    |     |

a) 治験薬投与前 3 時間から治験薬投与までの間に実施する。

b) 事後検査は、II 期で治験が終了する被験者は II 期の治験薬投与日を 1 日目として 7 日目以降に、III 期で治験が終了する被験者は III 期の治験薬投与日を 1 日目として 7 日目以降にそれぞれ実施する。

c) 治験薬投与開始予定時刻の 10 時間以上前までに済ませる。

d) III 期のみ実施し、治験薬投与前 30 分に朝食摂取を開始し、20 分以内に終了する。

e) II 期及び III 期の治験薬投与は、I 期及び II 期の治験薬投与日を 1 日目として、7 日目以降に実施する。

f) I 期のみ実施し、調査項目は、体重、BMI 及び現病歴とする。

g) I 期のみ実施する。

h) II 期及び III 期のみ実施する。

i) 薬物濃度測定用採血の許容時間は、投与直前は-3 時間、投与後 0.5～8 時間までは±3 分、投与後 12～24 時間までは±5 分とする。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.5.2 症例の内訳**

I 期, II 期ではクロスオーバー法により生物学的同等性を検証するため, I 期治験薬投与前に, 本治験への参加が「適」と判定された 42 例の被験者を A 群, B 群 (各 21 例) の 2 つの群に無作為に割り付けた。本治験の I 期投与例は 42 例であった。I 期投与例 42 例のうち 41 例は I 期中止せず II 期治験薬を投与された。I 期中止例は 1 例であり, 中止理由は有害事象が発現したためであった。なお, I 期中止例 1 例は A 群に割付けられていたため, エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠は単回投与されたが, II 期に投与予定であった 1 mg 錠 3 錠は投与されなかった。II 期投与例 41 例は全例が II 期を完了した。

生物学的同等性試験では, I 期投与例 42 例のうち, 41 例を薬物動態解析対象集団 (生物学的同等性) に採用し, 42 例を安全性解析対象集団 (生物学的同等性) に採用した。薬物解析対象集団 (生物学的同等性) から除外された症例は 1 例であり, その除外理由は, 治験中止に伴い II 期の薬物動態パラメータを全く算出できないためであった。

エスゾピクロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため, 摂食下でエスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠を投与する III 期には, 絶食下で 3 mg 錠 1 錠を投与する II 期の B 群から, 14 例の被験者を移行させる計画とした。なお, III 期に移行する 14 例は, 入院の早い順 (治験薬投与開始予定日の早い順) で, I 期治験薬投与前の割付け時に決定した。III 期移行予定であった 14 例は全例が II 期治験薬を投与され, II 期を完了し, III 期治験薬を投与された。III 期投与例 14 例は全例が III 期を完了した。

食事の影響試験では, 摂食後投与された III 期投与例は 14 例であり, 14 例全例を薬物動態解析対象集団 (食事の影響) 及び安全性解析対象集団 (食事の影響) に採用した。

**2.7.6.5.3 被験者背景**

薬物動態解析対象集団 (生物学的同等性) 41 例及び薬物動態解析対象集団 (食事の影響) 14 例の被験者背景を表 2.7.6-37 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-37 被験者背景（国内 190-102 試験）  
 [生物学的同等性試験] [食事の影響試験]

|                          |      | 薬物動態解析対象集団<br>(生物学的同等性)<br>(n=41) | 薬物動態解析対象集団<br>(食事の影響)<br>(n=14) |
|--------------------------|------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 年齢 (歳)                   | 平均値  | 31.2                              | 35.5                            |
|                          | 標準偏差 | 8.0                               | 9.2                             |
|                          | 中央値  | 28.0                              | 40.0                            |
|                          | 最小値  | 21                                | 22                              |
|                          | 最大値  | 49                                | 49                              |
| 身長 (cm)                  | 平均値  | 172.88                            | 174.02                          |
|                          | 標準偏差 | 6.90                              | 7.11                            |
|                          | 中央値  | 173.50                            | 173.25                          |
|                          | 最小値  | 156.6                             | 165.7                           |
|                          | 最大値  | 190.0                             | 190.0                           |
| 体重 (kg)                  | 平均値  | 64.74                             | 66.11                           |
|                          | 標準偏差 | 7.43                              | 7.46                            |
|                          | 中央値  | 64.10                             | 64.95                           |
|                          | 最小値  | 50.0                              | 52.9                            |
|                          | 最大値  | 83.7                              | 83.7                            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値  | 21.62                             | 21.78                           |
|                          | 標準偏差 | 1.62                              | 1.41                            |
|                          | 中央値  | 21.50                             | 21.90                           |
|                          | 最小値  | 18.6                              | 19.2                            |
|                          | 最大値  | 24.9                              | 24.8                            |

(添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 11-1)

## 2.7.6.5.4 薬物動態の結果

健康成人男性 41 例にエスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠及び 1 mg 錠 3 錠をクロスオーバー法にて絶食下单回経口投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移を図 2.7.6-10 に示した。また、血漿中エスゾピクロン濃度から算出したエスゾピクロンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6-38 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠及び 1 mg 錠 3 錠投与後の血漿中エスゾピクロン濃度はいずれも投与後 0.50 時間（中央値）で最高値に達し、5.57±1.14 及び 5.60±0.87 時間（平均値±標準偏差）の半減期で消失し、類似した血漿中濃度推移を示した。

また、血漿中エスゾピクロン濃度から算出した  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数変換値をもとに、エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠と 1 mg 錠 3 錠の生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.6-39 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠投与時に対する 1 mg 錠 3 錠投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、 $C_{\max}$  で 98%及び 89～108%， $AUC_{0-24}$  で 99%及び 96～102%であった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

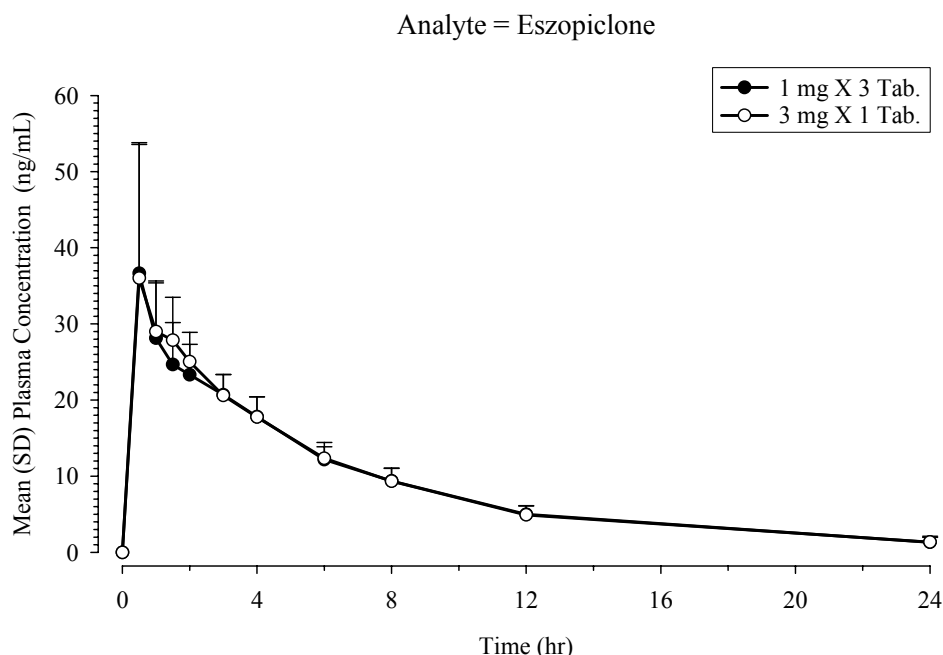


図 2.7.6-10 エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠及び 1 mg 錠 3 錠を投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（国内 190-102 試験）

（添付資料番号 5.3.1.2.8 の図 11-2）

n=41, 図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-38 エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠及び 1 mg 錠 3 錠を投与したときのエスゾピクロンの薬物動態パラメータ（国内 190-102 試験）

| 薬物動態パラメータ               | 3 mg 錠 1 錠         | 1 mg 錠 3 錠         |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)       | 40.80 ± 12.39      | 40.21 ± 11.72      |
| $AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL) | 212.59 ± 34.18     | 210.03 ± 31.77     |
| $t_{max}$ (hr)          | 0.50 (0.50 – 2.00) | 0.50 (0.50 – 4.00) |
| $t_{1/2}$ (hr)          | 5.57 ± 1.14        | 5.60 ± 0.87        |

（添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 11-2）

値は平均値±標準偏差を示す。

ただし,  $t_{max}$  は中央値（最小値-最大値）を示す。

n=41

表 2.7.6-39 エスゾピクロンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（国内 190-102 試験）

| 薬物動態パラメータ    | 幾何平均値の比(%)<br>(1 mg 錠 3 錠/3 mg 錠 1 錠) | 幾何平均値の比の 90%信頼区間(%) |     |
|--------------|---------------------------------------|---------------------|-----|
|              |                                       | 下限値                 | 上限値 |
| $C_{max}$    | 98                                    | 89                  | 108 |
| $AUC_{0-24}$ | 99                                    | 96                  | 102 |

n=41

（添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 11-3）

一方, 健康成人男性 14 例にエスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠を絶食下及び摂食下にて単回経口投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移を図 2.7.6-11 に示した。また, エスゾピクロ



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ン 3 mg 錠 1 錠を絶食下及び摂食下投与したときのエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6-40 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠を摂食下单回経口投与した際、絶食下投与と比較して、エスゾピクロン、(S)-脱メチルゾピクロンともに  $t_{max}$  が遅延し、 $C_{max}$  は低下した。

また、血漿中エスゾピクロン濃度及び(S)-脱メチルゾピクロン濃度からモデルインディペンデント解析により算出した  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  の対数変換値をもとに、絶食下投与に対する摂食下投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間の算出結果を表 2.7.6-41 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠絶食下投与時に対する摂食下投与時のエスゾピクロンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、 $C_{max}$  で 70%及び 60~82%,  $AUC_{0-24}$  で 98%及び 88~110%であった。 $t_{max}$  は、絶食下及び摂食下でそれぞれ 0.50 及び 3.00 時間（中央値）であった。このことから、食事によりエスゾピクロンの  $t_{max}$  は遅延し、 $C_{max}$  は 70%に低下するが、 $AUC_{0-24}$  はほとんど変化しなかった。また、(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、 $C_{max}$  で 86%及び 74~99%,  $AUC_{0-24}$  で 87%及び 72~106%であった。このことから、食事により(S)-脱メチルゾピクロンの  $C_{max}$  は 86%に低下し、 $AUC_{0-24}$  は 87%に減少した。なお、 $AUC_{0-24}$  については 90%信頼区間が 100%を含んでおり、統計的に有意な差ではなかった。

Analyte = Eszopiclone

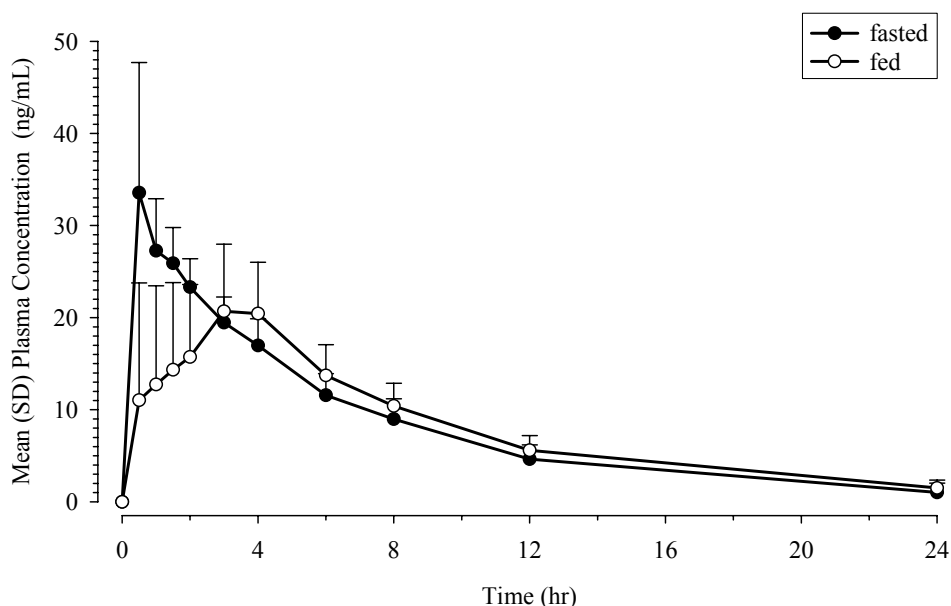


図 2.7.6-11 エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠を絶食下及び摂食後に単回経口投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（国内 190-102 試験）

（添付資料番号 5.3.1.2.8 の図 11-4）

n=14, 図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-40 エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠を絶食下及び摂食下单回経口投与した際のエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (国内 190-102 試験)

|               | 薬物動態パラメータ                      | 絶食下                | 摂食下                |
|---------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| エスゾピクロン       | C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 37.59 ± 8.70       | 26.56 ± 6.75       |
|               | AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL) | 199.17 ± 38.00     | 194.53 ± 29.58     |
|               | t <sub>max</sub> (hr)          | 0.50 (0.50 – 1.50) | 3.00 (0.50 – 4.00) |
|               | t <sub>1/2</sub> (hr)          | 5.09 ± 1.37        | 5.71 ± 0.99        |
| (S)-脱メチルゾピクロン | C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 2.32 ± 0.74        | 1.96 ± 0.48        |
|               | AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL) | 27.21 ± 8.00       | 23.52 ± 5.75       |
|               | t <sub>max</sub> (hr)          | 1.50 (0.50 – 8.00) | 4.00 (1.50 – 8.00) |
|               | t <sub>1/2</sub> (hr)          | 12.83 ± 4.24       | 12.76 ± 5.75       |

(添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 11-4 及び表 11-5 から抜粋)

値は平均値±標準偏差を示す。

ただし, t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値) を示す。

n=14

表 2.7.6-41 血漿中エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間 (国内 190-102 試験)

|               | 薬物動態パラメータ           | 幾何平均値の比(%)<br>(摂食下/絶食下) | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間(%) |     |
|---------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-----|
|               |                     |                         | 下限値                    | 上限値 |
| エスゾピクロン       | C <sub>max</sub>    | 70                      | 60                     | 82  |
|               | AUC <sub>0-24</sub> | 98                      | 88                     | 110 |
| (S)-脱メチルゾピクロン | C <sub>max</sub>    | 86                      | 74                     | 99  |
|               | AUC <sub>0-24</sub> | 87                      | 72                     | 106 |

n=14

(添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 11-6 から抜粋)

## 2.7.6.5.5 安全性の結果

本試験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-42 に示した。また, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-17 に, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-18 に示した。

生物学的同等性試験では, 死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象として, エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠投与時の 1 例に蕁麻疹がみられ, 治験薬との因果関係は否定されなかったが, 回復した (表 2.7.6-43)。

安全性解析対象集団 (生物学的同等性) における有害事象発現率は, エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠投与時で 4.8% (2/42 例), 1 mg 錠 3 錠投与時で 9.8% (4/41 例) であった。副作用 (治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象) 発現率は有害事象発現率と同じであった。3 mg 錠 1 錠投与時にみられた有害事象は, 味覚異常及び蕁麻疹 各 2.4% (1/42 例) であり, 1 mg 錠 3 錠投与時にみられた有害事象は, 味覚異常 7.3% (3/41 例), 発熱 2.4% (1/41 例) であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。有害事象の重症度では, 3 mg 錠 1 錠投与時の 1 例にみられた蕁麻疹は中等度と判定されたが, その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

食事の影響試験では, 死亡例, 重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

安全性解析対象集団（食事の影響）における有害事象発現率は、エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠絶食下投与時では 0.0% (0/14 例) であり、3 mg 錠 1 錠摂食下投与時で 7.1% (1/14 例) であった。副作用発現率は有害事象発現率と同じであった。3 mg 錠 1 錠摂食下投与時にみられた有害事象は、味覚異常 7.1% (1/14 例) であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度と判定された。

臨床検査値及び 12 誘導心電図に関して、臨床的に問題となる事象はみられなかった。バイタルサインに関して、上述した発熱以外に臨床的に問題となる事象はみられなかった。

表 2.7.6-42 有害事象及び副作用（国内 190-102 試験）

[生物学的同等性試験]

| 器官別大分類／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                        | エスゾピクロン    |                   |            |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
|                                                                         | 3 mg 錠 1 錠 |                   | 1 mg 錠 3 錠 |                   |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                  | 有害事象       | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象       | 副作用 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数 <sup>c)</sup>                                                    | 42         |                   | 41         |                   |
| 合計                                                                      | 2 (4.8)    | 2 (4.8)           | 4 (9.8)    | 4 (9.8)           |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                         | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           | 3 (7.3)    | 3 (7.3)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                         | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           | 3 (7.3)    | 3 (7.3)           |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders）                 | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                                                          | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)           |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and administration site conditions） | 0 (0.0)    | 0 (0.0)           | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           |
| 発熱（Pyrexia）                                                             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)           | 1 (2.4)    | 1 (2.4)           |

(付表 2.7.6-16 から抜粋)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J（ver.13.0）に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

c) 解析対象例数は、各製剤を実際に投与された被験者数とした。

[食事の影響試験]

| 器官別大分類／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | エスゾピクロン        |                   |                |                   |
|----------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                                  | 3 mg 錠 1 錠 絶食下 |                   | 3 mg 錠 1 錠 摂食下 |                   |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>           | 有害事象           | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象           | 副作用 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数 <sup>c)</sup>             | 14             |                   | 14             |                   |
| 合計                               | 0 (0.0)        | 0 (0.0)           | 1 (7.1)        | 1 (7.1)           |
| 神経系障害（Nervous system disorders）  | 0 (0.0)        | 0 (0.0)           | 1 (7.1)        | 1 (7.1)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                  | 0 (0.0)        | 0 (0.0)           | 1 (7.1)        | 1 (7.1)           |

(付表 2.7.6-16 から抜粋)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J（ver.13.0）に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

c) 解析対象例数は、絶食下又は摂食下で実際に投与された被験者数とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-43 中止に至った有害事象（国内 190-102 試験）

[生物学的同等性試験]

| 被験者識別コード | 年齢<br>性別 | 投与薬剤<br>発現日 <sup>a)</sup>        | 有害事象                        |             | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>c)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|----------|----------|----------------------------------|-----------------------------|-------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
|          |          |                                  | MedDRA <sup>b)</sup><br>基本語 | 症例報告書<br>記載 |     |                         |     |                |
| 94101053 | 29<br>男  | 3 mg 錠 1 錠<br>4 日 13 時間<br>24 分後 | 蕁麻疹                         | 急性ジン麻疹      | 中等度 | 回復<br>6 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

(添付資料番号 5.3.1.2.8 の表 12-5)

a) 治験薬（3 mg 錠 1 錠）投与開始後の経過時間（投与開始時を 0 として算出）

b) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J（ver.13.0）に基づき基本語への読み替えを行った。

c) 発現後の持続日数（発現日を 0 日後として算出）

## 2.7.6.5.6 結論

本治験において、エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠とエスゾピクロン 1 mg 錠 3 錠の生物学的同等性が検証された。エスゾピクロンの薬物動態に及ぼす食事の影響に関して、エスゾピクロンは食事により  $t_{\max}$  が遅延し、 $C_{\max}$  が 70% に低下することが認められたが、AUC には影響が認められなかった。

エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠及び 1 mg 錠 3 錠を絶食下で単回経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。また、3 mg 錠 1 錠を摂食下で単回経口投与したときの安全性にも問題はなく、忍容性も良好であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.6 外国 190-002 試験 [健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験]

(添付資料番号 5.3.3.1.3)

## 2.7.6.6.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロン反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-44 に示した。

表 2.7.6-44 試験方法の概略 (外国 190-002 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目的        | <p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>健康成人を対象とし、エスゾピクロンを 7 日間反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較して検討する。</li> <li>健康成人にエスゾピクロンを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。</li> </ul> <p>副次目的：健康成人にエスゾピクロンを 7 日間反復投与したときの日中の眠気及び精神運動機能に及ぼす影響について、プラセボと比較して検討する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 治験デザイン    | 2 施設共同, 日中投与, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 選択基準      | <p>(1)同意取得時の年齢が 18 歳以上で、最終来院時の年齢が 45 歳以下の男女</p> <p>(2)自由意志により本治験参加に同意し、同意文書に署名した者</p> <p>(3)簡便な神経学的検査を含む身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(4)英語による口頭及び文書による指示に従うことができる者</p> <p>(5)治験薬投与前日から治験薬最終投与後 2 日以上、実施医療機関に入院できる者</p> <p>(6)BMI が <math>16 \text{ kg/m}^2</math> 以上 <math>30 \text{ kg/m}^2</math> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]</p> <p>(7)治験実施期間を通じ、激しい運動をしないことに合意した者</p> <p>(8)臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者</p> <p>(9)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> <p>(10)夜間睡眠パターン (睡眠潜時が 1 時間未満, 1 晩あたりの睡眠時間が少なくとも 6.5 時間) が正常である者</p> <p>(11)スクリーニング時及びベースラインの尿中薬物検査が陰性である者</p> <p>(12)1 日あたりのカフェイン摂取量が 180 mg (コーヒー 3 杯又はそれに相当するカフェイン含有飲料の摂取) 以下である者</p> <p>(13)妊娠の可能性のある女性は、治験薬投与前の 30 日及び実薬の最終投与から 10 日避妊することが可能である者。更に、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書の内容を理解し、承諾し、同意した者。</p> |
| 除外基準      | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者</p> <p>(2)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併する者</p> <p>(3)スクリーニング時の検査で梅毒、HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者又は陽性と判明している者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-44 試験方法の概略（外国 190-002 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                  | (4) HIV の血清反応が陽性であることが判明している者<br>(5) 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往のある者、臨床上問題となる肝臓、腎臓のある者、薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良、消化管手術の既往のある者<br>(6) 治験開始前の 30 日以内に肝又は腎機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(7) 臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(8) ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者<br>(9) スクリーニング時又は投与前の血清中妊娠検査が陽性の女性、授乳中の女性<br>(10) 治験薬投与前の 12 ヶ月以内に喫煙していた者、スクリーニング時又はベースラインのコチニン検査が陽性である者<br>(11) 治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品、一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）又は治験実施計画書で禁止された薬剤（タバコ又は禁煙補助のためのニコチン製剤を含む）を服用した者又は治験実施期間にこれらの薬剤の服用が予測される者<br>(12) ベースライン前の 1 ヶ月以内に肝酵素を誘導又は阻害する薬剤を使用した者<br>(13) 治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者、又は献血を行った者<br>(14) 治験薬投与前の 60 日以内に治験薬を使用した者<br>(15) 治験薬投与前の 6 ヶ月以内に交代勤務等の 6 時間を超える睡眠スケジュールの変更を伴う業務を経験した者<br>(16) 呼吸器系、心血管系、肝臓・腎臓の異常の既往がある者<br>(17) 何らかの睡眠障害（睡眠時無呼吸、ナルコレプシー等）と診断された症状を有する者 |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 0.5 mg/mL（液剤）、プラセボ（液剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 第 1 期：高脂肪食摂食後、エスゾピクロン（1 mg, 3 mg, 6 mg）又はプラセボのいずれかを単回経口投与した。<br>第 2 期：水を除き 9 時間以上絶食後の朝に、第 1 期と同じ投与量であるエスゾピクロン（1 mg, 3 mg, 6 mg）又はプラセボのいずれかを、コップ 1 杯のオレンジジュースとともに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-45（第 1 期）、表 2.7.6-46（第 2 期）参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 評価項目                  | 薬物動態：<br>摂食後及び絶食下におけるエスゾピクロンの単回投与後及び絶食下反復投与後の血漿中エスゾピクロン、(S)-脱メチルゾピクロン及びゾピクロン N-オキシドの薬物動態パラメータ<br>薬力学的効果：<br>DSST, SSS<br>安全性：<br>バイタルサイン、体重変化、12 誘導心電図、臨床検査、身体所見、有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-44 試験方法の概略（外国 190-002 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                 |
|--------------|---------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | 統計的な面から症例数は設定しなかった。 |
| 目標症例数        | 48 例                |
| 実施施設         | 2 施設（米国）            |
| 実施期間         | 19 年 月～20 年 月       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-45 観察・検査項目及び実施スケジュール（第1期）（外国 190-002 試験）

| 観察・検査項目         | スクリー<br>ニング | ベース<br>ライン      | 1 日      |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | 2 日 |    |    | 3 日 |                 |
|-----------------|-------------|-----------------|----------|---|----|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|-----|-----------------|
| 時期              |             |                 | <0       | 0 | 15 | 30 | 60 | 90 | 2         | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 16  | 24 | 30 | 36  | 48              |
|                 |             |                 | 投与後時間（分） |   |    |    |    |    | 投与後時間（時間） |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 同意取得            | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 既往歴             | ○           | ○ <sup>b)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 精神医学的病歴         | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 身体所見            | ○           | ○ <sup>c)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○ <sup>c)</sup> |
| ロンベルグ<br>神経学的検査 | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| つま先・かかと歩<br>き試験 | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| 12 誘導心電図        | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 臨床検査            | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   | ○ |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○               |
| B 型・C 型肝炎検<br>査 | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 梅毒検査            | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| HIV 検査          | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 妊娠検査            | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 尿中薬物検査          | ○           | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 尿中コチニン検査        | ○           |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 血漿中濃度<br>測定用採血  |             |                 | ○        |   |    | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○               |
| 治験薬投与           |             |                 |          | ○ |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| バイタルサイン         | ○           | ○               | ○        |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○               |
| 起立性効果           | ○           |                 |          |   | ○  | ○  | ○  |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |
| 有害事象            |             |                 |          |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○               |
| DSST            |             | ○ <sup>a)</sup> | ○        |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |    |     |                 |
| SSS             |             |                 | ○        |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |    |     |                 |
| 退院              |             |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |                 |

a)練習のみ

b)中間検査

c)簡便な神経学的検査を含む



2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-46 観察・検査項目及び実施スケジュール（第2期）（外国 190-002 試験）

| 観察・検査項目     | ベース<br>ライン      | 1 日      |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | 2～6 日           |
|-------------|-----------------|----------|---|----|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|-----------------|
|             |                 | <0       | 0 | 15 | 30 | 60 | 90 | 2         | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 16 |                 |
| 時期          |                 | 投与後時間（分） |   |    |    |    |    | 投与後時間（時間） |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 既往歴         | ○ <sup>b)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 身体所見        | ○ <sup>c)</sup> |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| ロンベルグ神経学的検査 |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| つま先・かかと歩き試験 |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 12 誘導心電図    | ○               | ○        |   |    |    |    | ○  |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | ○ <sup>d)</sup> |
| 臨床検査        | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   | ○ |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 妊娠検査        | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 尿中薬物検査      | ○               |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 血漿中濃度測定用採血  |                 | ○        |   |    | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○  | ○ <sup>e)</sup> |
| 治験薬投与       |                 |          | ○ |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | ○               |
| バイタルサイン     | ○               | ○        |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○  | ○ <sup>d)</sup> |
| 起立性効果       |                 |          |   | ○  | ○  | ○  |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |
| 有害事象        |                 |          |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  |    | ○  | ○ <sup>d)</sup> |
| DSST        | ○ <sup>a)</sup> | ○        |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |                 |
| SSS         |                 |          |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |                 |
| 退院          |                 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |                 |

a)練習のみ

b)中間検査

c)簡便な神経学的検査を含む

d)治験薬投与後 90 分

e)治験薬投与前

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-46 観察・検査項目及び実施スケジュール（第2期）（外国 190-002 試験）（続き）

| 観察・検査項目     | 7 日      |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | 8 日 |    |    | 9 日 |      |
|-------------|----------|---|----|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|-----|------|
| 時期          | <0       | 0 | 15 | 30 | 60 | 90 | 2         | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 14 | 16  | 24 | 30 | 36  | 48   |
|             | 投与後時間（分） |   |    |    |    |    | 投与後時間（時間） |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 既往歴         |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 身体所見        |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○ a) |
| ロンベルグ神経学的検査 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○    |
| つま先・かかと歩き試験 |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○    |
| 12誘導心電図     |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 臨床検査        |          |   |    |    |    |    |           |   | ○ |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○    |
| 妊娠検査        |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 尿中薬物検査      |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 血漿中濃度測定用採血  | ○        |   |    | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○    |
| 治験薬投与       |          | ○ |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| バイタルサイン     | ○        |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ |   | ○ |   | ○ |   |    |    | ○  |    | ○   | ○  | ○  | ○   | ○    |
| 起立性効果       |          |   | ○  | ○  | ○  |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     |      |
| 有害事象        |          |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  |    |     | ○  | ○  | ○   | ○    |
| DSST        | ○        |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |    |     |      |
| SSS         |          |   |    |    | ○  |    | ○         | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |    |     |      |
| 退院          |          |   |    |    |    |    |           |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |    |     | ○    |

a)簡便な神経学的検査を含む

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.6.2 症例の内訳

治験薬を服用した 48 例のうち、46 例が、治験を完了した。2 例が第 1 期に中止した。

治験薬を服用した 48 例の被験者のうち、全例を安全性解析対象集団及び薬力学的効果解析対象集団とした。治験薬を服用した 48 例の被験者のうち、血漿中エスゾピクロン濃度が評価可能であった 36 例を薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.6.3 被験者背景

治験薬を服用した 48 例の被験者背景を表 2.7.6-47（第 1 期）及び表 2.7.6-48（第 2 期）に示した。

表 2.7.6-47 被験者背景（第 1 期）（外国 190-002 試験）

| 第 1 期 <sup>a)</sup>     |         |       | 1 mg<br>(n=12) | 3 mg<br>(n=12) | 6 mg<br>(n=12) | プラセボ<br>(n=12) |
|-------------------------|---------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 年齢（歳）                   | 平均値     |       | 30.8           | 30.6           | 27.8           | 28.7           |
|                         | 標準偏差    |       | 8.2            | 9.3            | 9.1            | 6.6            |
|                         | 最小値-最大値 |       | 18 - 42        | 19 - 45        | 19 - 46        | 20 - 42        |
| 性別                      | 男性      | 例数（%） | 8 (66.7)       | 9 (75.0)       | 9 (75.0)       | 9 (75.0)       |
|                         | 女性      | 例数（%） | 4 (33.3)       | 3 (25.0)       | 3 (25.0)       | 3 (25.0)       |
| 人種                      | 白人      | 例数（%） | 9 (75.0)       | 10 (83.3)      | 10 (83.3)      | 11 (91.7)      |
|                         | 黒人      | 例数（%） | 1 (8.3)        | 2 (16.7)       | 2 (16.7)       | 1 (8.3)        |
|                         | ヒスパニック  | 例数（%） | 1 (8.3)        | 0              | 0              | 0              |
|                         | その他     | 例数（%） | 1 (8.3)        | 0              | 0              | 0              |
| 身長（cm）                  | 平均値     |       | 171.1          | 176.9          | 177.8          | 179.0          |
|                         | 標準偏差    |       | 10.5           | 8.0            | 6.0            | 7.0            |
|                         | 最小値-最大値 |       | 152 - 185      | 160 - 188      | 168 - 185      | 166 - 187      |
| 体重（kg）                  | 平均値     |       | 80.9           | 74.8           | 77.4           | 81.7           |
|                         | 標準偏差    |       | 14.0           | 12.5           | 12.5           | 10.7           |
|                         | 最小値-最大値 |       | 58 - 98        | 59 - 94        | 59 - 96        | 68 - 100       |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値     |       | 27.5           | 23.8           | 24.5           | 25.4           |
|                         | 標準偏差    |       | 2.5            | 3.1            | 3.6            | 2.4            |
|                         | 最小値-最大値 |       | 23 - 30        | 19 - 29        | 19 - 30        | 22 - 30        |

（添付資料番号 5.3.3.1.3 の表 14.1.2 から抜粋）

a) 高脂肪食摂取後にエスゾピクロンを単回投与した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-48 被験者背景（第2期）（外国 190-002 試験）

| 第2期 <sup>a)</sup>       |         |        | 1 mg<br>(n=11) | 3 mg<br>(n=12) | 6 mg<br>(n=12) | プラセボ<br>(n=11) |
|-------------------------|---------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 年齢（歳）                   | 平均値     |        | 31.8           | 30.6           | 27.8           | 29.5           |
|                         | 標準偏差    |        | 7.7            | 9.3            | 9.1            | 6.3            |
|                         | 最小値-最大値 |        | 18 - 42        | 19 - 45        | 19 - 46        | 21 - 42        |
| 性別                      | 男性      | 例数 (%) | 7 (63.6)       | 9 (75.0)       | 9 (75.0)       | 9 (81.8)       |
|                         | 女性      | 例数 (%) | 4 (36.4)       | 3 (25.0)       | 3 (25.0)       | 2 (18.2)       |
| 人種                      | 白人      | 例数 (%) | 8 (72.7)       | 10 (83.3)      | 10 (83.3)      | 10 (90.9)      |
|                         | 黒人      | 例数 (%) | 1 (9.1)        | 2 (16.7)       | 2 (16.7)       | 1 (9.1)        |
|                         | ヒスパニック  | 例数 (%) | 1 (9.1)        | 0              | 0              | 0              |
|                         | その他     | 例数 (%) | 1 (9.1)        | 0              | 0              | 0              |
| 身長（cm）                  | 平均値     |        | 171.2          | 176.9          | 177.8          | 180.0          |
|                         | 標準偏差    |        | 11.0           | 8.0            | 6.0            | 6.3            |
|                         | 最小値-最大値 |        | 152 - 185      | 160 - 188      | 168 - 185      | 166 - 187      |
| 体重（kg）                  | 平均値     |        | 80.3           | 74.8           | 77.4           | 82.5           |
|                         | 標準偏差    |        | 14.5           | 12.5           | 12.5           | 10.8           |
|                         | 最小値-最大値 |        | 58 - 98        | 59 - 94        | 59 - 96        | 68 - 100       |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値     |        | 27.2           | 23.8           | 24.5           | 25.4           |
|                         | 標準偏差    |        | 2.5            | 3.1            | 3.6            | 2.5            |
|                         | 最小値-最大値 |        | 23 - 30        | 19 - 29        | 19 - 30        | 22 - 30        |

(添付資料番号5.3.3.1.3の表14.1.2から抜粋)

a)絶食下においてエスゾピクロンを7日間反復投与した。

## 2.7.6.6.4 薬物動態の結果

健康成人にエスゾピクロン 1 mg, 3 mg 又は 6 mg を絶食下及び高脂肪食摂食後に単回投与したときの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-12 に、絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの、投与 1 日目及び 7 日目の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-13 に示した。また、エスゾピクロン、(S)-脱メチルゾピクロン及びゾピクロン N-オキシドの薬物動態パラメータをそれぞれ、表 2.7.6-49（高脂肪食摂食後）及び表 2.7.6-50（絶食下）に示した。更に、エスゾピクロンを絶食下で投与したときの投与 1 日目及び 7 日目のエスゾピクロンの  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  について用量比例性の検討を行った結果を表 2.7.6-51 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

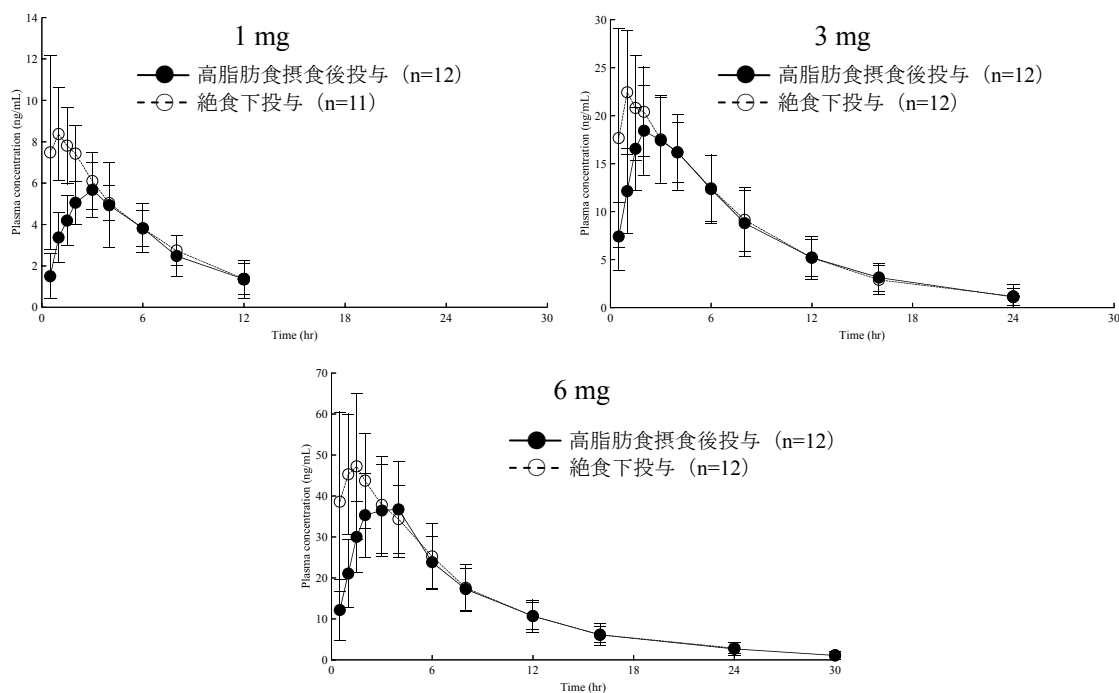


図 2.7.6-12 エスゾピクロンを絶食下及び高脂肪食摂食後に単回経口投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-002 試験）

（添付資料番号 5.3.3.1.3 の図 11.4.1.2-1 を改変，データは表 14.4.1 を参照）  
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

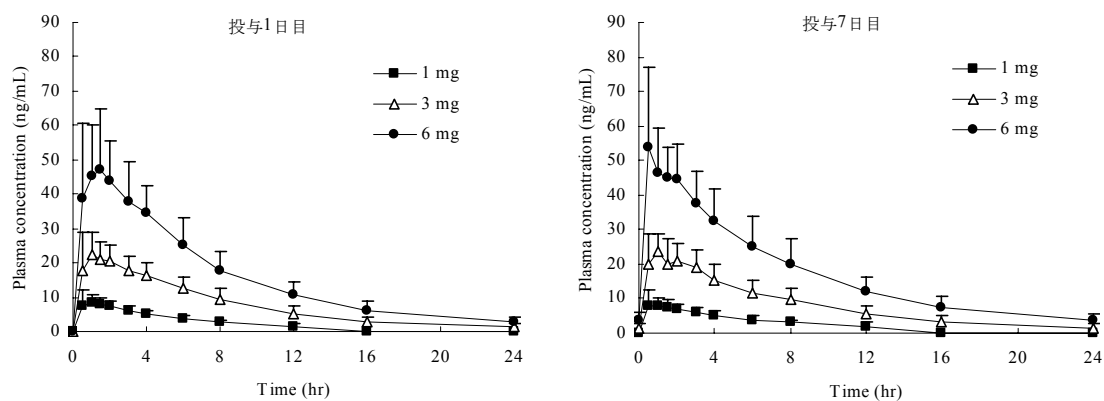


図 2.7.6-13 エスゾピクロンを絶食下で1日1回7日間反復投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（左：投与1日目，右：投与7日目）

（外国 190-002 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.1.3 の図 11.4.1.2-1 を改変，データは表 14.4.1 を参照）  
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-49 エスゾピクロンを高脂肪食摂食後に単回投与したときの  
薬物動態パラメータ（第1期）（外国 190-002 試験）

| 薬物動態<br>パラメータ     |                                   |         | 1 mg      | 3 mg       | 6 mg       |
|-------------------|-----------------------------------|---------|-----------|------------|------------|
| エスゾピクロン           | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | n       | 12        | 12         | 12         |
|                   |                                   | 平均値     | 6.15      | 19.88      | 40.28      |
|                   |                                   | 標準偏差    | 1.12      | 4.14       | 10.83      |
|                   | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | n       | 5         | 12         | 12         |
|                   |                                   | 平均値     | 54.76     | 166.21     | 338.26     |
|                   |                                   | 標準偏差    | 8.06      | 49.03      | 90.10      |
|                   | t <sub>max</sub><br>(hr)          | n       | 12        | 12         | 12         |
|                   |                                   | 中央値     | 3.0       | 2.0        | 3.0        |
|                   |                                   | 最小値-最大値 | 1.5 - 4.0 | 1.5 - 4.0  | 1.5 - 4.0  |
|                   | t <sub>1/2</sub><br>(hr)          | n       | 11        | 12         | 12         |
| 平均値               |                                   | 5.57    | 6.22      | 6.47       |            |
| 標準偏差              |                                   | 2.07    | 1.64      | 1.25       |            |
| (S)-脱メチル<br>ゾピクロン | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | n       | 0         | 11         | 12         |
|                   |                                   | 平均値     | NC        | 1.94       | 4.32       |
|                   |                                   | 標準偏差    |           | 0.34       | 1.81       |
|                   | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | n       | 0         | 6          | 12         |
|                   |                                   | 平均値     | NC        | 28.42      | 55.92      |
|                   |                                   | 標準偏差    |           | 6.95       | 23.30      |
|                   | t <sub>max</sub><br>(hr)          | n       | 0         | 11         | 12         |
|                   |                                   | 中央値     | NC        | 6.0        | 6.0        |
|                   |                                   | 最小値-最大値 |           | 4.0 - 12.0 | 4.0 - 12.0 |
|                   | t <sub>1/2</sub><br>(hr)          | n       | 0         | 3          | 6          |
| 平均値               |                                   | NC      | 16.82     | 12.23      |            |
| 標準偏差              |                                   |         | 1.24      | 2.87       |            |
| ゾピクロン<br>N-オキシド   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | n       | 5         | 11         | 12         |
|                   |                                   | 平均値     | 6.01      | 12.80      | 28.31      |
|                   |                                   | 標準偏差    | 2.41      | 7.30       | 21.86      |
|                   | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・hr/mL) | n       | 0         | 4          | 10         |
|                   |                                   | 平均値     | NC        | 125.69     | 200.18     |
|                   |                                   | 標準偏差    |           | 47.69      | 76.82      |
|                   | t <sub>max</sub><br>(hr)          | n       | 5         | 11         | 12         |
|                   |                                   | 中央値     | 4.0       | 2.0        | 3.0        |
|                   |                                   | 最小値-最大値 | 3.0 - 4.0 | 1.0 - 4.0  | 2.0 - 8.0  |
|                   | t <sub>1/2</sub><br>(hr)          | n       | 0         | 9          | 8          |
| 平均値               |                                   | NC      | 6.07      | 5.49       |            |
| 標準偏差              |                                   |         | 4.79      | 1.77       |            |

NC：算出不可

(添付資料番号5.3.3.1.3の表14.4.2から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-50 エスゾピクロンを絶食下で反復投与したときの  
薬物動態パラメータ（第2期）（外国 190-002 試験）

| 薬物動態<br>パラメータ         |                            |         | 投与 1 日目   |            |           | 投与 7 日目   |           |           |
|-----------------------|----------------------------|---------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                       |                            |         | 1 mg      | 3 mg       | 6 mg      | 1 mg      | 3 mg      | 6 mg      |
| エスゾピク<br>ロン           | $C_{\max}$<br>(ng/mL)      | n       | 11        | 12         | 12        | 11        | 12        | 12        |
|                       |                            | 平均値     | 10.29     | 25.48      | 54.68     | 9.58      | 26.18     | 59.63     |
|                       |                            | 標準偏差    | 2.69      | 7.08       | 19.14     | 1.79      | 6.56      | 19.23     |
|                       | $AUC_{0-24}$<br>(ng・hr/mL) | n       | 6         | 11         | 12        | 7         | 12        | 12        |
|                       |                            | 平均値     | 62.96     | 187.76     | 379.04    | 66.05     | 191.07    | 409.31    |
|                       |                            | 標準偏差    | 8.42      | 49.75      | 110.25    | 7.90      | 60.88     | 116.85    |
|                       | $t_{\max}$<br>(hr)         | n       | 11        | 12         | 12        | 11        | 12        | 12        |
|                       |                            | 中央値     | 1.0       | 1.0        | 1.5       | 0.5       | 1.0       | 1.0       |
|                       |                            | 最小値-最大値 | 0.5 - 2.0 | 0.5 - 4.0  | 0.5 - 4.0 | 0.5 - 2.0 | 0.5 - 2.0 | 0.5 - 2.0 |
|                       | $t_{1/2}$<br>(hr)          | n       | 11        | 12         | 12        | 8         | 12        | 12        |
|                       |                            | 平均値     | 4.75      | 5.80       | 6.09      | 6.53      | 7.03      | 7.47      |
|                       |                            | 標準偏差    | 1.12      | 1.72       | 1.07      | 1.90      | 4.00      | 2.44      |
| (S)-脱メチ<br>ルゾピクロ<br>ン | $C_{\max}$<br>(ng/mL)      | n       | 2         | 11         | 12        | 3         | 12        | 12        |
|                       |                            | 平均値     | NC        | 2.74       | 4.93      | 1.64      | 2.78      | 5.83      |
|                       |                            | 標準偏差    |           | 0.55       | 1.36      | 0.20      | 0.57      | 1.44      |
|                       | $AUC_{0-24}$<br>(ng・hr/mL) | n       | 0         | 8          | 12        | 1         | 9         | 12        |
|                       |                            | 平均値     | NC        | 34.46      | 63.73     | NC        | 38.66     | 86.67     |
|                       |                            | 標準偏差    |           | 8.84       | 18.44     |           | 8.09      | 15.08     |
|                       | $t_{\max}$<br>(hr)         | n       | 2         | 11         | 12        | 3         | 12        | 12        |
|                       |                            | 中央値     | NC        | 6.0        | 4.0       | 4.0       | 4.0       | 4.0       |
|                       |                            | 最小値-最大値 |           | 1.5 - 16.0 | 2.0 - 8.0 | 1.5 - 6.0 | 2.0 - 8.0 | 0.5 - 8.0 |
|                       | $t_{1/2}$<br>(hr)          | n       | 1         | 6          | 9         | 1         | 5         | 9         |
|                       |                            | 平均値     | NC        | 8.34       | 10.85     | NC        | 15.92     | 14.25     |
|                       |                            | 標準偏差    |           | 2.32       | 3.95      |           | 12.48     | 8.00      |
| ゾピクロン<br>N-オキシド       | $C_{\max}$<br>(ng/mL)      | n       | 6         | 12         | 12        | 6         | 11        | 12        |
|                       |                            | 平均値     | 10.31     | 10.20      | 25.04     | 15.92     | 12.12     | 23.52     |
|                       |                            | 標準偏差    | 8.81      | 3.43       | 9.38      | 25.77     | 5.14      | 9.73      |
|                       | $AUC_{0-24}$<br>(ng・hr/mL) | n       | 0         | 1          | 3         | 0         | 1         | 4         |
|                       |                            | 平均値     | NC        | NC         | 230.90    | NC        | NC        | 206.10    |
|                       |                            | 標準偏差    |           |            | 68.79     |           |           | 81.89     |
|                       | $t_{\max}$<br>(hr)         | n       | 6         | 12         | 12        | 6         | 11        | 12        |
|                       |                            | 中央値     | 0.75      | 1.25       | 1.25      | 1.5       | 2.0       | 1.5       |
|                       |                            | 最小値-最大値 | 0.5 - 4.0 | 0.5 - 4.0  | 0.5 - 3.0 | 0.5 - 2.0 | 0.5 - 2.0 | 0.5 - 4.0 |
|                       | $t_{1/2}$<br>(hr)          | n       | 2         | 7          | 10        | 1         | 7         | 10        |
|                       |                            | 平均値     | NC        | 6.29       | 3.84      | NC        | 3.07      | 3.55      |
|                       |                            | 標準偏差    |           | 5.48       | 1.87      |           | 1.12      | 0.99      |

(添付資料番号 5.3.3.1.3 の表 14.4.2 から抜粋)

NC：評価可能なデータの数でなかったため算出不可とした。(n&lt;3 のときは平均値及び標準偏差を算出不可とした。)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-51 エスゾピクロンを絶食下で投与したときのエスゾピクロンの用量比例性の検討 (外国 190-002 試験)

|      | 薬物動態パラメータ<br>(単位)              | b の点推定値 | b の 95%信頼区間 |
|------|--------------------------------|---------|-------------|
| 1 日目 | C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 0.91    | 0.78 – 1.05 |
|      | AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL) | 0.98    | 0.84 – 1.13 |
| 7 日目 | C <sub>max</sub> (ng/mL)       | 1.00    | 0.87 – 1.12 |
|      | AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL) | 1.00    | 0.85 – 1.15 |

(添付資料番号 5.3.3.1.3 の表 11.4.1.5-1 から抜粋)

投与量を X, C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-24</sub> を Y として以下のモデルにより, b の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。

$\log(Y) = a + b \times \log(X)$  ; a は切片, b は傾きを表す。

エスゾピクロンを絶食下又は高脂肪食摂食後に単回経口投与した際, エスゾピクロンの平均血漿中濃度はそれぞれ 1.0~1.5 時間 (絶食下), 2.0~3.0 時間 (高脂肪食摂食後) で C<sub>max</sub> に達し, その後速やかに消失した。被験者ごと及び平均のトラフ血漿中濃度推移の検討より, 最初の投与から 24~48 時間以内に血漿中エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロン濃度はほぼ定常状態に達していた。反復投与時のゾピクロン N-オキシドのトラフ濃度は概して定量出来なかった。

エスゾピクロンを単回及び反復投与したときの, エスゾピクロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は用量比例性を示した。また, エスゾピクロンを反復投与した際, エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロン, ゾピクロン N-オキシドにほとんど累積は認められなかった。エスゾピクロンの R<sub>AUC</sub> 及び R<sub>Cmax</sub> は用量間で同程度であり, 用量による影響は認められなかった (R<sub>AUC</sub> : p=0.930, R<sub>Cmax</sub> : p=0.388 ; 分散分析)。

エスゾピクロン 1 mg, 3 mg, 及び 6 mg を高脂肪食摂食後及び絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6-52 に示した。

高脂肪食の摂取により, エスゾピクロンの AUC<sub>0-24</sub> は 8~11%, AUC<sub>0-inf</sub> は 4~9%減少し, AUC はほとんど変化しなかったが, C<sub>max</sub> は 21~39%とやや低下した。3 mg 投与時のエスゾピクロンのパラメータの比 (摂食下投与時/絶食下投与時) は, AUC<sub>0-24</sub> では 91.5% (90%信頼区間 : 82.4~101.8%), AUC<sub>0-inf</sub> では 95.5% (90%信頼区間 : 87.1~104.8%), C<sub>max</sub> では 78.6% (90%信頼区間 : 67.7~91.3%) であった。エスゾピクロンの t<sub>max</sub> の中央値は絶食下投与では 1.0~1.5 時間であったのに対し, 摂食下投与では 1.0~1.5 時間遅延し, この差はすべての用量で統計学的に有意であった (1 mg : p<0.001, 3 mg : p=0.004, 6 mg : p=0.02, Wilcoxon の符号付き検定)。一方で, 最終相消失半減期は 6~14%延長したものの, 明らかな違いはみられなかった。

高脂肪食の摂取により, (S)-脱メチルゾピクロンの C<sub>max</sub> は平均 15~29%低下し, AUC<sub>0-24</sub> は平均 14~17%減少した。ゾピクロン N-オキシドについては, 得られた薬物動態パラメータが限られており, またばらつきが大きく, 食事の影響について結論は出なかった。

血漿中(R)-ゾピクロン濃度は 1 検体を除いてすべて定量下限未満であったことから, エスゾピクロンを単回及び反復投与した際, エスゾピクロンから(R)-ゾピクロンへの相互変換は起こらないことが確認された。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-52 エスゾピクロンを高脂肪食摂食後及び絶食下で単回投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間  
(外国 190-002 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ        | 1 mg            |                       | 3 mg            |                       | 6 mg            |                       |
|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|                      | 比 <sup>a)</sup> | 90%信頼区間 <sup>b)</sup> | 比 <sup>a)</sup> | 90%信頼区間 <sup>b)</sup> | 比 <sup>a)</sup> | 90%信頼区間 <sup>b)</sup> |
| C <sub>max</sub>     | 60.6            | 52.4 – 70.1           | 78.6            | 67.7 – 91.3           | 74.9            | 63.5 – 88.4           |
| AUC <sub>0-24</sub>  | NC              | NC                    | 91.5            | 82.4 – 101.8          | 89.3            | 82.5 – 96.6           |
| AUC <sub>0-inf</sub> | 90.6            | 79.8 – 102.9          | 95.5            | 87.1 – 104.8          | 90.7            | 84.1 – 97.8           |
| t <sub>1/2</sub>     | 114.1           | 96.4 – 135.0          | 108.9           | 94.4 – 125.5          | 106.4           | 96.5 – 117.3          |

(添付資料番号 5.3.3.1.3 の表 11.4.1.6-1 から抜粋)

a)幾何平均値の比 (%，高脂肪食摂食後／絶食下)

b)幾何平均値の比 (%，高脂肪食摂食後／絶食下) の 90%信頼区間

NC：統計解析可能なデータが不足していたため算出不可とした。

### 2.7.6.6.5 薬力学的効果の結果

エスゾピクロンを 3 mg 及び 6 mg 投与した際、ベースラインの値からの DSST スコアの変化 (DSST スコアの変化量) は用量に依存した傾向が認められた。DSST スコアの変化量は投与後 1～3 時間で減少幅が最大となり、その後徐々に投与前値まで回復した。エスゾピクロン群において、6 mg 投与時の反復投与 7 日目を除き、投与後 8 時間以降の DSST スコアの減少はみられなかった。各用量群内では、投与方法 (摂食後投与と絶食下投与、反復投与と単回投与でそれぞれ比較) により、DSST スコアの変化量に顕著な差はみられなかった。

投与後 8 時間までの DSST スコアの変化量から算出した薬力学パラメータを表 2.7.6-53 に示した。エスゾピクロンを 1 mg 投与した際の E<sub>max</sub> はプラセボとほぼ同様であったが、エスゾピクロンを 3 mg 及び 6 mg 投与した際の E<sub>max</sub> は用量依存的に上昇した。各投与量で、E<sub>max</sub>、AUC<sub>DSST</sub>、t<sub>E<sub>max</sub></sub> とエスゾピクロン薬物動態パラメータ C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-8</sub>、t<sub>max</sub> の間には統計上意味のある相関関係は認められなかった (Pearson の相関係数)。

プラセボと比較して、エスゾピクロンはどの用量においても SSS スコアに対して影響を与えず、摂食後及び絶食下投与、単回及び反復投与の違いによる影響も認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-53 エスゾピクロン又はプラセボを投与したときの DSST スコアの変化量から算出した薬力学パラメータ (外国 190-002 試験)

| パラメータ                                |                                       | 第1期, 投与1日目 (摂食) |        |        |        | 第2期, 投与1日目 (絶食) |        |        |        | 第2期, 投与7日目 (絶食) |        |        |        |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|
|                                      |                                       | プラセボ            | 1.0 mg | 3.0 mg | 6.0 mg | プラセボ            | 1.0 mg | 3.0 mg | 6.0 mg | プラセボ            | 1.0 mg | 3.0 mg | 6.0 mg |
| E <sub>max</sub>                     | N                                     | 12              | 12     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     |
|                                      | 平均値                                   | -3.2            | -2.8   | -9.9   | -17.3  | -4.7            | -4.7   | -12.3  | -19.6  | -6.4            | -9.2   | -16.4  | -20.4  |
|                                      | 標準偏差                                  | 7.4             | 7.4    | 5.6    | 10.1   | 4.6             | 6.4    | 8.3    | 9.0    | 5.5             | 7.6    | 8.5    | 9.4    |
|                                      | C <sub>max</sub> との相関 <sup>a)</sup>   | —               | -0.03  | -0.05  | 0.20   | —               | 0.30   | 0.35   | -0.12  | —               | -0.23  | -0.62  | 0.35   |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub><br>(hr) | N                                     | 12              | 12     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     |
|                                      | 中央値                                   | 4               | 3      | 3      | 2      | 4               | 3      | 1      | 1      | 4               | 2      | 3      | 2      |
|                                      | [最小値, 最大値]                            | [1, 8]          | [1, 7] | [1, 7] | [1, 6] | [1, 6]          | [1, 7] | [1, 5] | [1, 3] | [1, 8]          | [1, 5] | [1, 8] | [1, 8] |
|                                      | t <sub>max</sub> との相関 <sup>a)</sup>   | —               | -0.01  | -0.29  | -0.19  | —               | -0.15  | 0.04   | 0.37   | —               | 0.42   | 0.60   | -0.09  |
| AUC <sub>DSST</sub>                  | N                                     | 12              | 12     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     | 11              | 11     | 12     | 12     |
|                                      | 平均値                                   | 36.2            | 25.5   | -14.2  | -51.6  | 16.6            | 12.5   | -12.6  | -61.7  | -0.5            | -16.3  | -18.2  | -62.5  |
|                                      | 標準偏差                                  | 50.6            | 43.0   | 36.8   | 57.0   | 26.7            | 45.0   | 47.0   | 57.9   | 36.1            | 48.0   | 41.2   | 46.9   |
|                                      | AUC <sub>0-8</sub> との相関 <sup>a)</sup> | —               | 0.12   | 0.10   | 0.30   | —               | 0.01   | 0.34   | 0.04   | —               | -0.08  | -0.08  | -0.25  |

(添付資料番号 5.3.3.1.3 の表 11.4.2.1-2)

a) Pearson の相関係数

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.6.6 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象を表 2.7.6-54（第 1 期：摂食下投与）及び表 2.7.6-55（第 2 期：絶食下投与）に示した。第 1 期（摂食下投与）及び第 2 期（絶食下投与）の重症度別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.6-21, 付表 2.7.6-22 に示し、因果関係別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.6-23, 付表 2.7.6-24 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

第 1 期において, エスゾピクロン群の 14 例 (39%), プラセボ群の 4 例 (33%) に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。第 2 期において, エスゾピクロン群の 16 例 (44%), プラセボ群の 1 例 (9%) に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。プラセボ群で最も頻度の高い有害事象は, 第 1 期では傾眠 (2 例), 第 2 期では頭痛 (1 例) であった。エスゾピクロン群で最も頻度の高い有害事象は, 第 1 期 (13 例, 36%) 及び 2 期 (11 例, 31%) とともに傾眠であり, エスゾピクロンの日中投与に起因し予測された結果であった。

第 1 期及び第 2 期ともに重症度が高度の有害事象はなかった。第 1 期では 18 例 (38%), 第 2 期では 17 例 (35%) の被験者において軽度又は中等度の有害事象が発現した。治験薬と「おそらく関連あり」と判断された有害事象が最も多かった (第 1 期の全被験者の 31%, 第 2 期の全被験者の 27%)。

7 例の被験者が体位性低血圧を発現した。第 1 期では 2 例 (いずれもエスゾピクロン群), 第 2 期では 5 例 (1 例はプラセボ群, 4 例はエスゾピクロン群) であった。すべての体位性低血圧は, 散発的なものであり, 自然寛解した。また, 用量依存的ではなく,  $t_{\max}$  と一致していなかった。

被験者ごとの臨床検査の値において臨床上問題となる変化は認められなかった。血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査の大部分の値は, ベースライン及び治験薬投与後において正常であった。

いずれの被験者においてもスクリーニング時及び治験薬投与後において異常な身体所見及び臨床上問題となる心電図の異常は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-54 有害事象（第1期：摂食下投与）（外国 190-002 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                     |          | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                              | 12       | 12       | 12       | 12       |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>               | 4 (33.3) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 6 (50.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>         | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 頭痛（Headache）                        | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位炎症（Injection site inflammation） | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位反応（Injection site reaction）     | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  |
| 下痢（Diarrhea）                        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 悪心（Nausea）                          | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
| 嘔吐（Vomiting）                        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                   | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                      | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>             | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 膀胱炎（Cystitis）                       | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-19 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-55 有害事象（第2期：絶食下投与）（外国 190-002 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------|---------|----------|----------|----------|
|                                 |         | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          | 11      | 11       | 12       | 12       |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>           | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 6 (50.0) | 7 (58.3) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 1 (9.1) | 1 (9.1)  | 3 (25.0) | 2 (16.7) |
| 無力症（Asthenia）                   | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                    | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 疼痛（Pain）                        | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0)  | 3 (25.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 悪心（Nausea）                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 異常便（Abnormal stools）            | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 5 (41.7) | 7 (58.3) |
| 健忘（Amnesia）                     | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯乱（Confusion）                   | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 3 (25.0) | 4 (33.3) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 不眠症（Insomnia）                   | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 神経過敏（Nervousness）               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 5 (41.7) | 5 (41.7) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-20 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-55 有害事象（第2期：絶食下投与）（外国 190-002 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------------|---------|----------|----------|----------|
|                                       |         | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                                | 11      | 11       | 12       | 12       |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                 | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 6 (50.0) | 7 (58.3) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
| 鼻出血（Epistaxis）                        | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| しゃっくり（Hiccup）                         | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 1 (8.3)  | 2 (16.7) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 1 (8.3)  | 2 (16.7) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-20 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.6.7 結論**

エスゾピクロン 1 mg, 3 mg, 6 mg を単回及び反復投与したとき, エスゾピクロンの AUC 及び  $C_{\max}$  は用量比例性を示した。高脂肪食の摂取により, エスゾピクロンの  $C_{\max}$  はわずかに低下し, AUC はほとんど変化しなかった。反復投与後, エスゾピクロンは累積性を示さなかった。

DSST を指標としたエスゾピクロンの薬力学的効果は食事により影響を受けなかった。

エスゾピクロンを単回及び反復投与したとき, 本治験の最高用量である 6 mg まで安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.7 外国 190-010 試験 [エスゾピクロンの錠剤・液剤及びゾピクロン錠剤の相対的なバイオアベイラビリティを検討した試験]

(添付資料番号 5.3.1.2.1)

## 2.7.6.7.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの錠剤・液剤及びゾピクロン錠剤の相対的なバイオアベイラビリティの検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-56 に示した。

表 2.7.6-56 試験方法の概略 (外国 190-010 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 目的        | エスゾピクロンの液剤 3.5 mg, 錠剤 3.5 mg 及びゾピクロンの錠剤 (Imovane) 7.5 mg を経口投与した際のエスゾピクロン及び代謝物の薬物動態プロファイルと比較する。エスゾピクロンの液剤 3.5 mg 及び錠剤 3.5 mg を単回投与した際の相対的な生物学的同等性を検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 治験デザイン    | 単施設, 日中投与, 無作為化, 非盲検, 3 期クロスオーバー, 単回及び反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 選択基準      | (1) 年齢が 21 歳以上 45 歳以下の男女<br>(2) 治験の目的を理解し, 入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を示す同意文書に署名した者<br>(3) 妊娠の可能性のある女性は, 広く受け入れられる避妊法により避妊を行うことができ, 妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経 (少なくとも 1 年間は無月経である) 後, 1 年以上経過した者。<br>(4) 簡便な神経学的検査を含む身体所見にて, 臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5) 治験薬投与前日から治験薬投与後 6 日まで, 実施医療機関に入院できる者<br>(6) BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7) スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者, 肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(8) 臨床上問題となる心電図異常がみられない者<br>(9) 実施医療機関に入院中に激しい運動をしないことに合意した者<br>(10) 尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1) 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見, 慢性疾患を有する者, 又は心血管系, 呼吸器系, 肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2) 1 期の試験 1 日の治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3) 薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往を有する者, 臨床上問題となる肝又は腎臓の異常を有する者, 薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良, 消化管手術の既往を有する者<br>(4) 治験開始前の 30 日以内に肝又は腎機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5) 臨床上問題となる精神障害 (精神遅滞, 薬物/アルコールの乱用又は依存症を含む) を有する者, 又は既往のある者<br>(6) スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者                                                                                                                                                                                             |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-56 試験方法の概略（外国 190-010 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (7)HIV の血清反応が陽性である者<br>(8)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者<br>(9)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者<br>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者, 又は献血を行った者<br>(12)1 期の試験 1 日の治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者<br>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者, スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者<br>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者, 同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者 |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン (液剤)<br>エスゾピクロン 1 mg, 1.5 mg (錠剤)<br>ゾピクロン 7.5 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 18 例の被験者を 6 とおりの投与群 (ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA) に 3 例ずつ割り付けた。3 つの投与方法を以下に示した。<br>A : エスゾピクロン液剤 3.5 mg, 単回経口投与<br>B : エスゾピクロン錠剤 3.5 mg (1 mg 錠 2 錠及び 1.5 mg 錠 1 錠), 1 日 1 回 4 日間反復経口投与<br>C : ゾピクロン錠剤 7.5 mg, 1 日 1 回 4 日間反復経口投与<br><br>被験者は, 約 10 時間の絶食後, 125 mL のオレンジジュースとともに治験薬を服用した。治験薬投与前 24 時間及び入院期間中はアルコールの摂取を禁止した。また, 治験薬投与期間中は 1 週間に 5 杯以上のアルコールの摂取を禁止した。                                                                                                                          |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-57 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 評価項目                  | 薬物動態 :<br>・血漿中エスゾピクロン, (S)-脱メチルゾピクロン及びゾピクロン N-オキシド濃度<br>・(R)-ゾピクロン及び(R)-脱メチルゾピクロン濃度<br>・薬物動態パラメータ<br><br>安全性 :<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象, 身体所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 症例数の<br>設定根拠          | AUC <sub>0-last</sub> の平均値の比を 0.95, 比較製剤の AUC <sub>0-last</sub> の変動係数を 20%と仮定した場合, 18 例であれば検出力 80%で平均値の比の 90%信頼区間が 80~125%に収まると推定された。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目標症例数                 | 18 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 実施施設                  | 1 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施期間                  | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-57 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-010 試験）

| 観察・検査項目                                                       | Visit 1    | 1 期<br>Visit 2 |   |                 |   |   |   |                 | 休薬<br>5～9 日 | 2 期<br>Visit 3 |   |                 |   |   |   |                 | 休薬<br>5～9 日 | 3 期<br>Visit 4 |   |                   |   |   |   |                 |
|---------------------------------------------------------------|------------|----------------|---|-----------------|---|---|---|-----------------|-------------|----------------|---|-----------------|---|---|---|-----------------|-------------|----------------|---|-------------------|---|---|---|-----------------|
| 時期（日）                                                         | -21～<br>-1 | -1             | 1 | 2 <sup>b)</sup> | 3 | 4 | 5 | 6 <sup>c)</sup> |             | -1             | 1 | 2 <sup>b)</sup> | 3 | 4 | 5 | 6 <sup>c)</sup> |             | -1             | 1 | 2 <sup>b)</sup>   | 3 | 4 | 5 | 6 <sup>c)</sup> |
| 同意取得                                                          | ○          |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                   |   |   |   |                 |
| 既往歴及び精神医学的病歴                                                  | ○          |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                   |   |   |   |                 |
| バイタルサイン                                                       | ○          | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                   |   |   |   |                 |
| -45 min, +24 hr                                               |            |                | ○ | ○               | ○ | ○ | ○ | ○               |             |                | ○ | ○               | ○ | ○ | ○ | ○               |             |                | ○ | ○                 | ○ | ○ | ○ | ○               |
| +60 min                                                       |            |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○                 | ○ | ○ |   |                 |
| 併用薬剤                                                          | ○          | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                   |   |   |   |                 |
| 12 誘導心電図                                                      | ○          | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   | ○ <sup>d)</sup>   |   |   |   | ○               |
| 身体所見（身長及び体重を含む）                                               | ○          | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   | ○ <sup>d)</sup>   |   |   |   | ○               |
| ロンベルグ試験<br>つま先・かかと歩き試験                                        | ○          |                |   | ○ <sub>b)</sub> |   |   |   | ○               |             |                |   | ○ <sub>b)</sub> |   |   |   | ○               |             |                |   | ○ <sup>d)</sup>   |   |   |   | ○               |
| B 型・C 型肝炎検査                                                   | ○          |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                   |   |   |   |                 |
| 臨床検査                                                          | ○          |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   | ○ <sup>d)</sup>   |   |   |   | ○               |
| 尿中薬物検査及びコチニン検査                                                | ○          | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                   |   |   |   |                 |
| 血清中妊娠検査                                                       | ○          |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   |                 |   |   |   |                 |             |                |   | ○ <sup>d)</sup>   |   |   |   | ○               |
| 尿中妊娠検査                                                        |            |                |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                   |   |   |   |                 |
| 有害事象                                                          |            | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                 |   |   |   |                 |             | ○              |   |                   |   |   |   |                 |
| -45 min, +24 hr                                               |            |                | ○ | ○               | ○ | ○ | ○ | ○               |             |                | ○ | ○               | ○ | ○ | ○ | ○               |             |                | ○ | ○                 | ○ | ○ | ○ | ○               |
| +60 min                                                       |            |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○                 | ○ | ○ |   |                 |
| +6 hr                                                         |            |                | ○ |                 |   |   |   |                 |             |                | ○ |                 |   |   |   |                 |             |                | ○ |                   |   |   |   |                 |
| 血漿中濃度測定用採血<br>（-15 min, +24 hr）                               |            |                |   | ○               | ○ |   |   | ○               |             |                |   | ○               | ○ |   |   | ○               |             |                |   | ○                 | ○ |   |   | ○               |
| 血漿中濃度測定用採血（-15, +30, 60,<br>90 min, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 hr） |            |                | ○ |                 |   | ○ |   |                 |             |                | ○ |                 |   | ○ |   |                 |             |                | ○ |                   |   | ○ |   |                 |
| 血漿中濃度測定用採血（+24, 30, 36<br>hr）                                 |            |                |   |                 |   |   | ○ |                 |             |                |   |                 |   |   | ○ |                 |             |                |   |                   |   |   | ○ |                 |
| 治験薬投与                                                         |            |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○               | ○ | ○ |   |                 |             |                | ○ | ○                 | ○ | ○ |   |                 |
| 退院                                                            |            |                |   | ○ <sub>b)</sub> |   |   |   | ○               |             |                |   | ○ <sub>b)</sub> |   |   |   | ○               |             |                |   | ○ <sub>b)d)</sub> |   |   |   | ○               |

a) 休薬：エスゾピクロン液剤：被験者は、退院から 9 日後の次投与期の試験 0 日に来院する。エスゾピクロン錠剤及びゾピクロン錠剤：被験者は、退院から 5 日後の次期投与時の試験 0 日に来院する。

b) 試験 2 日：該当時期にエスゾピクロン液剤を投与された被験者は、-15 min の評価（バイタルサイン、血漿中濃度測定用採血、有害事象等）終了後退院する。ロンベルグ試験及びつま先・かかと歩き試験はエスゾピクロン液剤を投与された被験者のみ実施する。

c) 試験 6 日にエスゾピクロン錠剤及びゾピクロン錠を投与された被験者に対して実施する。

d) 3 期（治験終了）にエスゾピクロン液剤を投与された被験者のみ実施する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.7.2 症例の内訳

治験薬を服用した 18 例のうち、15 例が、治験を完了した。中止例の内訳は、ゾピクロン錠剤投与の 2 例及びエスゾピクロン液剤投与の 1 例であった。治験薬を服用した 18 例全例を安全性解析対象集団とした。また、治験薬を服用した 18 例のうち、エスゾピクロン液剤、エスゾピクロン錠剤及びゾピクロン錠剤の薬物動態解析は、それぞれ 16 例、16 例、17 例を対象に行った。

## 2.7.6.7.3 被験者背景

治験薬を服用した 18 例の被験者背景を表 2.7.6-58 に示した。

表 2.7.6-58 被験者背景（外国 190-010 試験）

| 人種<br>(n=例数, %)                                                                             | 性別<br>(n=例数, %)                     | 年齢 (歳)                  | 身長 (cm)                  | 体重 (kg)                  | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 白人 (n=9, 50%)<br>黒人 (n=6, 33%)<br>アジア人<br>(n=1, 6%)<br>ヒスパニック<br>(n=1, 6%)<br>その他 (n=1, 6%) | 男<br>(n=13, 72%)<br>女<br>(n=5, 28%) | 30.4 ± 7.8<br>(21 – 44) | 174 ± 9.3<br>(153 – 187) | 75.8 ± 13.4<br>(45 – 96) | 24.9 ± 3.2<br>(19 – 31)     |

(添付資料5.3.1.2.1の表11.2-1から抜粋)

年齢, 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.7.4 薬物動態の結果

エスゾピクロン又はゾピクロンを単回投与若しくは反復投与したときの各投与群の平均血漿中エスゾピクロン濃度推移を図 2.7.6-14 及び図 2.7.6-15 に示し, エスゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-59 に示した。更に, エスゾピクロン液剤 3.5 mg 及びエスゾピクロン錠剤 3.5 mg を単回経口投与した際のエスゾピクロンの生物学的同等性の評価を表 2.7.6-60 に示し, エスゾピクロン錠剤 3.5 mg 及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を反復経口投与したときのエスゾピクロンの生物学的同等性の評価を表 2.7.6-61 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

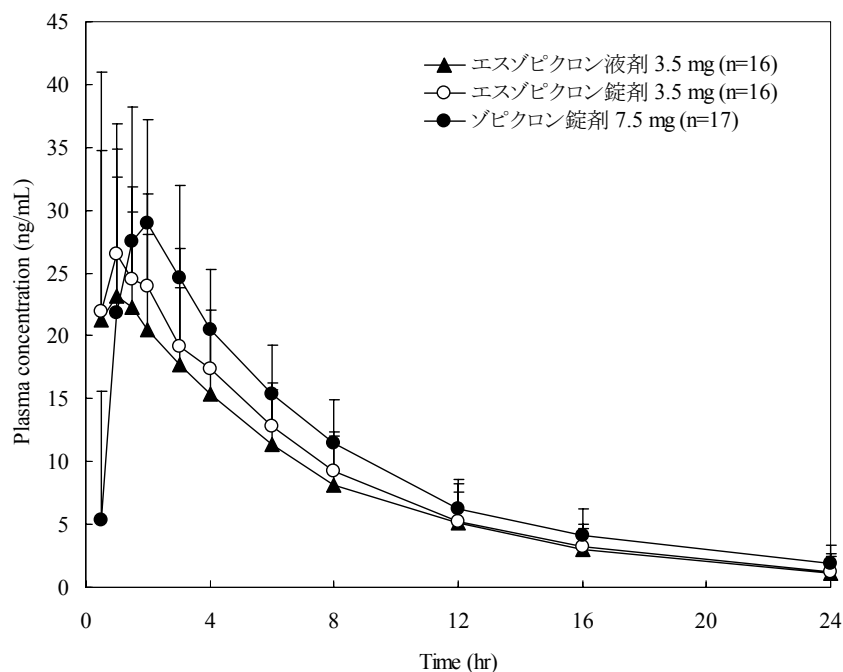


図 2.7.6-14 エスゾピクロン又はゾピクロンを単回投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（1日目）（外国 190-010 試験）

[添付資料5.3.1.2.1の図11.4.2.1.1-1改変（表14.2.1を参照）]

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

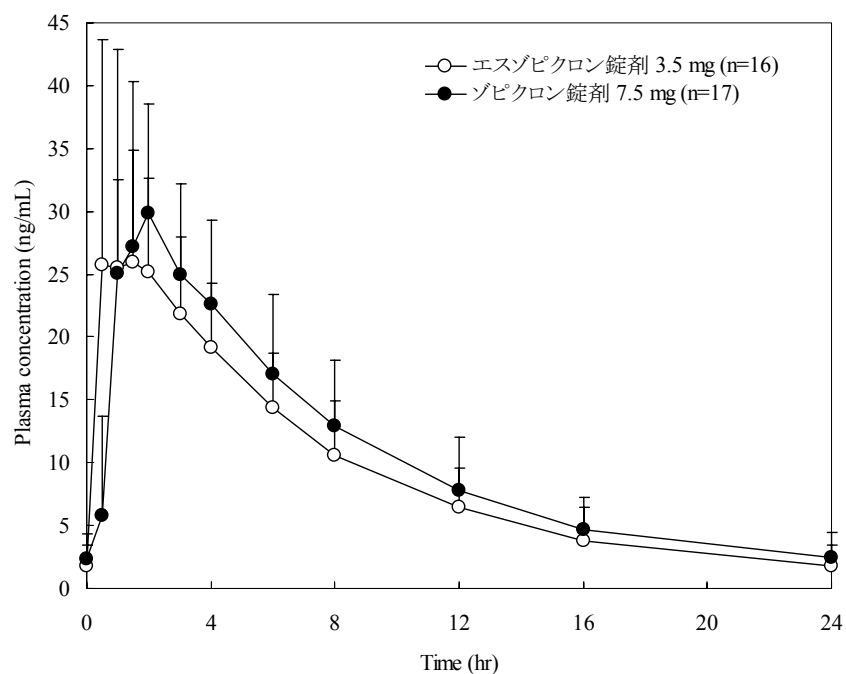


図 2.7.6-15 エスゾピクロン又はゾピクロンを反復経口投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（4日目）（外国 190-010 試験）

[添付資料5.3.1.2.1の図11.4.2.1.1-2改変（表14.2.1を参照）]

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-59 エスゾピクロン 3.5 mg 液剤, 錠剤及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータ (外国 190-010 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ                | エスゾピクロン             |                     |                                 | ゾピクロン               |                     |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
|                              | 液剤 3.5 mg           | 錠剤 3.5 mg           |                                 | 錠剤 7.5 mg           |                     |
|                              | 1 日目<br>(n=15)      | 1 日目<br>(n=16)      | 4 日目<br>(n=16)                  | 1 日目<br>(n=17)      | 4 日目<br>(n=17)      |
| $C_{max}$<br>(ng/mL)         | 29.57<br>± 9.02     | 32.94<br>± 13.62    | 33.39<br>± 14.56                | 33.78<br>± 7.61     | 35.58<br>± 9.70     |
| $AUC_{0-\tau}$<br>(ng•hr/mL) | 190.18<br>± 49.41   | 196.61<br>± 69.54   | 227.40<br>± 80.07 <sup>a)</sup> | 225.79<br>± 60.95   | 252.41<br>± 97.95   |
| $t_{1/2}$<br>(hr)            | 6.27<br>± 1.91      | 5.86<br>± 1.76      | 7.02<br>± 2.35                  | 6.76<br>± 1.78      | 8.27<br>± 4.00      |
| $t_{max}$<br>(hr)            | 1.00<br>0.50 – 1.53 | 1.00<br>0.50 – 3.00 | 1.00<br>0.50 – 3.00             | 1.50<br>1.00 – 4.00 | 1.50<br>1.00 – 3.00 |
| $R_{Cmax}$                   | —                   | —                   | 1.09<br>± 0.49                  | —                   | 1.12<br>± 0.47      |
| $R_{AUC}$                    | —                   | —                   | 1.15<br>± 0.11 <sup>a)</sup>    | —                   | 1.10<br>± 0.16      |

(添付資料5.3.1.2.1の表11.4.2.1.2-1から抜粋)

表中の各値は投与量補正を行っていない。

平均値±標準偏差を示す。 $t_{max}$  は上段に中央値, 下段に最小値-最大値を示す。

a)n=15

表 2.7.6-60 エスゾピクロン液剤 3.5 mg 及び錠剤 3.5 mg を単回経口投与したときの  
エスゾピクロンの生物学的同等性の評価 (外国 190-010 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ           | 幾何平均値の<br>比 (%) <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比 (%) <sup>a)</sup><br>の 90%信頼区間 |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)       | 108.35                        | [94.3 , 124.5]                         |
| $AUC_{0-24}$ (ng•hr/mL) | 100.69                        | [92.5 , 109.6]                         |

(添付資料番号 5.3.1.2.1 の表 14.2.4 から抜粋)

a)錠剤／液剤

表 2.7.6-61 エスゾピクロン錠剤 3.5 mg 及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を反復経口投与したとき  
のエスゾピクロンの生物学的同等性の評価 (4 日目) (外国 190-010 試験)

| 薬物動態<br>パラメータ             | 幾何平均値の<br>比 (%) <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比 (%) <sup>a)</sup><br>の 90%信頼区間 |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 99.00                         | [86.9 , 112.8]                         |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng•hr/mL) | 99.49                         | [90.7 , 109.1]                         |

(添付資料番号 5.3.1.2.1 の表 14.2.3 から抜粋)

 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  はエスゾピクロン 3.75 mg 投与として用量補正した。

a)エスゾピクロン錠剤 3.5 mg／ゾピクロン錠剤 7.5 mg

エスゾピクロン 3.5 mg を液剤及び錠剤で単回投与したところ, 両製剤のエスゾピクロンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比 (錠剤／液剤) は 108.4% (90%信頼区間: 94.3~124.5%),  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 (錠剤／液剤) は 100.7% (90%信頼区間: 92.5~109.6%) であり, 両製剤間の生

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

物学的同等性が示された。

また、エスゾピクロン錠剤とゾピクロン錠剤の生物学的同等性について、エスゾピクロンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  をエスゾピクロン錠剤とゾピクロン錠剤の投与量で補正し、検討を行った。エスゾピクロン錠剤 3.5 mg 及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した際の、4 日目における両製剤のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  の幾何平均値の比（エスゾピクロン錠剤／ゾピクロン錠剤）は 99.0%（90%信頼区間：86.9～112.8%）， $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比（エスゾピクロン錠剤／ゾピクロン錠剤）は 99.5%（90%信頼区間：90.7～109.1%）であり、生物学的同等性が示された。

エスゾピクロン液剤、エスゾピクロン錠剤及びゾピクロン錠剤を単回又は反復投与したときのエスゾピクロンの平均  $t_{1/2}$  は、エスゾピクロン液剤の単回投与時は 6.3 時間、エスゾピクロン錠剤の単回投与時は 5.9 時間、反復投与時は 7.0 時間、ゾピクロン錠剤の単回投与時は 6.8 時間、反復投与時は 8.3 時間であり、同様であった。

エスゾピクロンの  $t_{\max}$  の中央値は、エスゾピクロン液剤単回投与時、エスゾピクロン錠剤単回投与時及び反復投与時はそれぞれ 1.0 時間であり同様であった。一方、ゾピクロン錠剤単回投与時及び反復投与時はそれぞれ 1.5 時間であり、エスゾピクロン錠剤とゾピクロン錠剤の反復投与時の  $t_{\max}$  には差が認められたが有意ではなかった（ $p=0.059$ ；分散分析）。

エスゾピクロン錠剤及びゾピクロン錠剤 1 日 1 回 2 日間投与後には、血漿中エスゾピクロン濃度はほぼ定常状態となっていた。また、エスゾピクロン錠剤を投与したときの  $R_{C_{\max}}$  及び  $R_{AUC}$  の結果から、エスゾピクロンの累積は認められなかった。

エスゾピクロン液剤又はエスゾピクロン錠剤を投与した際の血漿中(R)-ゾピクロン濃度はすべて定量下限未満であり、エスゾピクロンから(R)-ゾピクロンへの相互変換は認められなかった。

#### 2.7.6.7.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-62 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-26 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-27 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロン液剤、エスゾピクロン錠剤、ゾピクロン錠剤を投与された被験者の有害事象の発現率は 94%，100%，94%であった。最も頻度の高い有害事象は、浮動性めまい、傾眠（中枢神経系の有害事象）及び味覚異常（不快な味）であった。すべての浮動性めまい、傾眠は日中の治験薬投与後 3.5 時間以内に発現したことから、治験薬投与に起因した有害事象であると考えられた。重症度が高度な有害事象は発現しなかった。

因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、エスゾピクロン錠剤（100%）及びゾピクロン錠剤（94%）で同様であったが、エスゾピクロン液剤（81%）ではわずかに低かった。

身体所見、バイタルサイン及び心電図に関して、エスゾピクロン液剤、エスゾピクロン錠剤、ゾピクロン錠剤間で差は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-62 有害事象及び副作用（外国 190-010 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） |           | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） |            | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |           |
|--------------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|------------|-----------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象                    | 副作用       | 有害事象                    | 副作用        | 有害事象                  | 副作用       |
| 解析対象例数                                     | 16                      |           | 16                      |            | 17                    |           |
| 合計                                         | 15 (93.8)               | 13 (81.3) | 16 (100.0)              | 16 (100.0) | 16 (94.1)             | 16 (94.1) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 4 (25.0)                | 2 (12.5)  | 5 (31.3)                | 4 (25.0)   | 5 (29.4)              | 3 (17.6)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）             | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 2 (12.5)                | 1 (6.3)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 頭痛（Headache）                               | 3 (18.8)                | 2 (12.5)  | 3 (18.8)                | 3 (18.8)   | 2 (11.8)              | 2 (11.8)  |
| 注射部位反応<br>（Injection site reaction）        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 2 (11.8)              | 0 (0.0)   |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>          | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 3 (18.8)                | 0 (0.0)    | 4 (23.5)              | 4 (23.5)  |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 2 (11.8)              | 2 (11.8)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 3 (17.6)              | 3 (17.6)  |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 悪心・嘔吐<br>（Nausea and vomiting）             | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 舌障害（Tongue disorder）                       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 斑状出血（Ecchymosis）                           | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 2 (12.5)                | 1 (6.3)   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)    | 2 (11.8)              | 0 (0.0)   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                           | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 0 (0.0)   |
| 攣縮（Twitching）                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 12 (75.0)               | 10 (62.5) | 16 (100.0)              | 16 (100.0) | 15 (88.2)             | 15 (88.2) |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 錯乱（Confusion）                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 2 (12.5)                | 2 (12.5)  | 5 (31.3)                | 5 (31.3)   | 4 (23.5)              | 4 (23.5)  |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）              | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 2 (12.5)                | 2 (12.5)   | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 多幸症（Euphoria）                              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |

（付表 2.7.6-25 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-62 有害事象及び副作用（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） |           | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） |            | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |           |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|------------|-----------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象                    | 副作用       | 有害事象                    | 副作用        | 有害事象                  | 副作用       |
| 解析対象例数                              | 16                      |           | 16                      |            | 17                    |           |
| 合計                                  | 15 (93.8)               | 13 (81.3) | 16 (100.0)              | 16 (100.0) | 16 (94.1)             | 16 (94.1) |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 運動障害<br>（Movement disorder）         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                      | 10 (62.5)               | 9 (56.3)  | 13 (81.3)               | 13 (81.3)  | 15 (88.2)             | 15 (88.2) |
| 会話障害（Speech disorder）               | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 2 (12.5)                | 1 (6.3)    | 1 (5.9)               | 0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 0 (0.0)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 2 (12.5)                | 1 (6.3)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 脂漏（Seborrhea）                       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 6 (37.5)                | 6 (37.5)  | 5 (31.3)                | 5 (31.3)   | 7 (41.2)              | 7 (41.2)  |
| 中耳炎（Otitis media）                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 6 (37.5)                | 6 (37.5)  | 5 (31.3)                | 5 (31.3)   | 7 (41.2)              | 7 (41.2)  |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)   |
| 多尿（Polyuria）                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 1 (5.9)               | 1 (5.9)   |

（付表 2.7.6-25 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6.7.6 結論

エスゾピクロン 3.5 mg を液剤及び錠剤で単回投与したところ，両製剤間の生物学的同等性が示された。1 日 1 回 4 日間反復投与したときの，エスゾピクロン錠剤（3.5 mg）及びゾピクロン錠剤（7.5 mg）の製剤間にも，生物学的同等性が示された。このことから，エスゾピクロンをラセミ体及び S 体のみのいずれの製剤で投与しても，ヒトにおいて同様の AUC 及び C<sub>max</sub> を示すことが確認された。

エスゾピクロンの液剤 3.5 mg 及び錠剤 3.5 mg は，安全かつ良好な忍容性を示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.8 外国 190-011 試験 [エスゾピクロンの外国治験用錠剤及び外国市販用錠剤間の生物学的同等性試験]**

(添付資料番号 5.3.1.2.2)

**2.7.6.8.1 試験方法**

健康成人を対象に、エスゾピクロンの治験用錠剤及び市販用錠剤間の生物学的同等性の検討を目的として本治験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-63 に示した。

表 2.7.6-63 試験方法の概略（外国 190-011 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目的        | エスゾピクロンの治験用錠剤 2 mg 及び市販用錠剤 2 mg の生物学的同等性を検証する。<br>エスゾピクロンの治験用錠剤 3 mg 及び市販用錠剤 3 mg の生物学的同等性を検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 治験デザイン    | 2 施設共同, 無作為化, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 選択基準      | (1)年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し, 入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意旨がある旨を示す同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は, 妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。閉経後の女性, 身体的に妊娠する能力のない女性, 又は広く受け入れられる避妊法 (IUD, ホルモン療法, 避妊用ペッサリー, 殺精子剤, 禁欲) により避妊を行うことができる女性。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経 (少なくとも 1 年間は無月経である) 後, 1 年以上経過した者。<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて, 臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)各投与期において, 治験薬投与前日から治験薬投与後 24 時間以上実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者, 肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(8)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)実施医療機関に入院中に激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)実施医療機関における各入院による治験薬投与期間中, 過度に激しい運動をしないことに同意した者<br>(11)Visit 1 のスクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見, 慢性疾患を有する者, 又は心血管系, 呼吸器系, 肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収, 分布, 代謝及び排泄を妨げるような障害又は既往を有する者, 臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者, 薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良, 消化管手術の既往を有する者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-63 試験方法の概略（外国 190-011 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (4)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5)临床上問題となる精神障害（精神遅滞，薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者，又は既往のある者<br>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の者<br>(7) HIV の血清反応が陽性である者<br>(8)エスゾピクロン，鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者<br>(9)妊婦，授乳中，出産後 6 ヶ月以内の者<br>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品，一般用医薬品（アセトアミノフェン，殺精子剤，避妊用のホルモン剤を除く），治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者，又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者又は献血を行った者<br>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者<br>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又はニコチン含有製剤を使用した者<br>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤，散剤，エキス剤，チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者，同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者 |
| 使用薬剤                  | 治験用錠剤：エスゾピクロン 1 mg, 1.5 mg<br>市販用錠剤：エスゾピクロン 2 mg, 3 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 被験者は無作為化クロスオーバー法により，以下の 2 群に割り付け，投与期ごとに治験薬を服用した。<br>A 群：治験用錠剤 2 mg（2×1 mg 錠）及び市販用錠剤 2 mg（1×2 mg 錠）<br>B 群：治験用錠剤 3 mg（2×1.5 mg 錠）及び市販用錠剤 3 mg（1×3 mg 錠）<br>被験者は，Visit 2 及び 3 の試験 1 日の朝 7:00 頃，10 時間の絶食後，240 mL の水とともに治験薬を服用した。投与後 4 時間は絶食とした。各入院期間の間の休薬期間は 5 日間とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-64 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 評価項目                  | 薬物動態：<br>主要評価項目：AUC <sub>0-last</sub> ，C <sub>max</sub><br>副次評価項目：AUC <sub>0-inf</sub> ，t <sub>max</sub> ，t <sub>1/2</sub><br>安全性：<br>バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見，有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 症例数の<br>設定根拠          | 外国 190-010 試験の結果から C <sub>max</sub> の個体内変動の変動係数を 25%，両製剤の平均値の比を 0.95 と仮定し，検出力 90%にて平均値の比の 90%信頼区間が 80～125%に収まる被験者数を計算した結果，38 例が必要であった。2 例の脱落を考慮し，生物学的同等性を検証するのに十分な被験者数として，本治験の被験者数を 1 群 40 例とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-63 試験方法の概略（外国 190-011 試験）（続き）

| 項 目   | 内 容           |
|-------|---------------|
| 目標症例数 | 80 例          |
| 実施施設  | 2 施設（米国）      |
| 実施期間  | 20 年 月～20 年 月 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-64 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-011 試験）

| 観察・検査項目                   | Visit 1<br>スクリー<br>ニング | Visit 2 |                                                       |      | 休薬<br>5日間 | Visit 3 |                                                       |      |
|---------------------------|------------------------|---------|-------------------------------------------------------|------|-----------|---------|-------------------------------------------------------|------|
| 時期（日）                     | -21~-1                 | -1      | 1                                                     | 2    |           | -1      | 1                                                     | 2    |
| 同意取得                      | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       |      |
| 既往歴及び精神医学的病<br>歴          | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       |      |
| バイタルサイン                   | ○                      | ○       | 投与前,<br>1hr                                           | 24hr |           | ○       | 投与前,<br>1hr                                           | 24hr |
| 併用薬剤                      | ○                      | ○       |                                                       |      |           | ○       |                                                       |      |
| 12誘導心電図                   | ○                      | ○       | 投与前,<br>1.5hr                                         |      |           |         | 投与前,<br>1.5hr                                         | ○    |
| 神経学的検査                    | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       | ○    |
| 身体所見                      | ○                      | ○       |                                                       |      |           |         |                                                       | ○    |
| 身長                        | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       |      |
| 体重                        | ○                      | ○       |                                                       |      |           |         |                                                       | ○    |
| B型・C型肝炎検査,<br>甲状腺刺激ホルモン検査 | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       |      |
| 臨床検査                      | ○                      | ○       |                                                       |      |           |         |                                                       | ○    |
| 尿中薬物検査                    | ○                      | ○       |                                                       |      |           | ○       |                                                       |      |
| 血清中妊娠検査                   | ○                      |         |                                                       |      |           |         |                                                       |      |
| 尿中妊娠検査                    |                        | ○       |                                                       |      |           | ○       |                                                       | ○    |
| 有害事象                      |                        | ○       | 投与前,<br>1hr                                           | 24hr |           | ○       | 投与前,<br>1hr                                           | 24hr |
| 薬物動態測定用採血                 |                        |         | 投与前,<br>0.5, 1,<br>1.5, 2, 3,<br>4, 6, 8,<br>12, 16hr | 24hr |           |         | 投与前,<br>0.5, 1, 1.5,<br>2, 3, 4,<br>6, 8, 12,<br>16hr | 24hr |
| 治験薬投与                     |                        |         | ○                                                     |      |           |         | ○                                                     |      |
| 退院                        |                        |         |                                                       | ○    |           |         |                                                       | ○    |

休薬：治験薬投与から5日後である次の投与前（Visit 3）の試験-1日に来院した。

## 2.7.6.8.2 症例の内訳

治験薬を服用した79例全例が、治験を完了した。治験薬を服用した79例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.8.3 被験者背景

治験薬を服用した 79 例の被験者背景を表 2.7.6-65 に示した。

表 2.7.6-65 被験者背景（外国 190-011 試験）

|                          |          | 割付順序 <sup>a)</sup> |                    |                  |                  | 全被験者<br>(n=79)     |
|--------------------------|----------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                          |          | I/II<br>(n=20)     | II/I<br>(n=20)     | III/IV<br>(n=20) | IV/III<br>(n=19) |                    |
| 年齢（歳）                    | 平均値      | 42.8               | 39.4               | 42.5             | 30.6             | 38.9               |
|                          | 標準偏差     | 15.3               | 13.0               | 16.9             | 13.7             | 15.3               |
|                          | 最小値, 最大値 | 20,62              | 19,64              | 21,64            | 21,59            | 19,64              |
| 性別                       |          |                    |                    |                  |                  |                    |
| 男                        | 例数 (%)   | 12 (60.0)          | 11 (55.0)          | 9 (45.0)         | 8 (42.1)         | 40 (50.6)          |
| 女                        | 例数 (%)   | 8 (40.0)           | 9 (45.0)           | 11 (55.0)        | 11 (57.9)        | 39 (49.4)          |
| 人種                       |          |                    |                    |                  |                  |                    |
| 白人                       | 例数 (%)   | 16 (80.0)          | 15 (75.0)          | 19 (95.0)        | 18 (94.7)        | 68 (86.1)          |
| 黒人                       | 例数 (%)   | 1 (5.0)            | 0 (0.0)            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 1 (1.3)            |
| アジア人                     | 例数 (%)   | 0 (0.0)            | 2 (10.0)           | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 2 (2.5)            |
| ヒスパニック                   | 例数 (%)   | 3 (15.0)           | 3 (15.0)           | 0 (0.0)          | 1 (5.3)          | 7 (8.9)            |
| その他                      | 例数 (%)   | 0 (0.0)            | 0 (0.0)            | 1 (5.0)          | 0 (0.0)          | 1 (1.3)            |
| 身長 (cm)                  | 平均値      | 172.3              | 174.0              | 171.7            | 171.6            | 172.4              |
|                          | 標準偏差     | 11.7               | 11.5               | 10.4             | 8.8              | 10.5               |
|                          | 最小値, 最大値 | 153,196            | 153,193            | 156,198          | 156,187          | 153,198            |
| 体重 (kg)                  | 平均値      | 75.4               | 74.2 <sup>b)</sup> | 75.8             | 74.7             | 75.0 <sup>c)</sup> |
|                          | 標準偏差     | 13.6               | 14.7               | 13.5             | 12.6             | 13.4               |
|                          | 最小値, 最大値 | 52,104             | 47,98              | 52,103           | 55,101           | 47,104             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値      | 25.2               | 24.4               | 25.6             | 25.3             | 25.2               |
|                          | 標準偏差     | 2.5                | 3.3                | 3.3              | 3.3              | 3.1                |
|                          | 最小値, 最大値 | 20,30              | 19,30              | 20,30            | 19,30            | 19,30              |

(添付資料番号 5.3.1.2.2 の表 11.2-1)

a) I=2 mg(2×1 mg)治験用エスゾピクロン錠剤, II=2 mg(1×2 mg)市販用エスゾピクロン錠剤

III=3 mg(2×1.5 mg)治験用エスゾピクロン錠剤, IV=3 mg(1×3 mg)市販用エスゾピクロン錠剤

b) n=19

c) n=78

## 2.7.6.8.4 薬物動態の結果

治験用錠剤及び市販用錠剤を 2 mg 又は 3 mg 単回投与したときの, エスゾピクロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-16 及び図 2.7.6-17 に示し, 生物学的同等性の評価を表 2.7.6-66 及び表 2.7.6-67 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

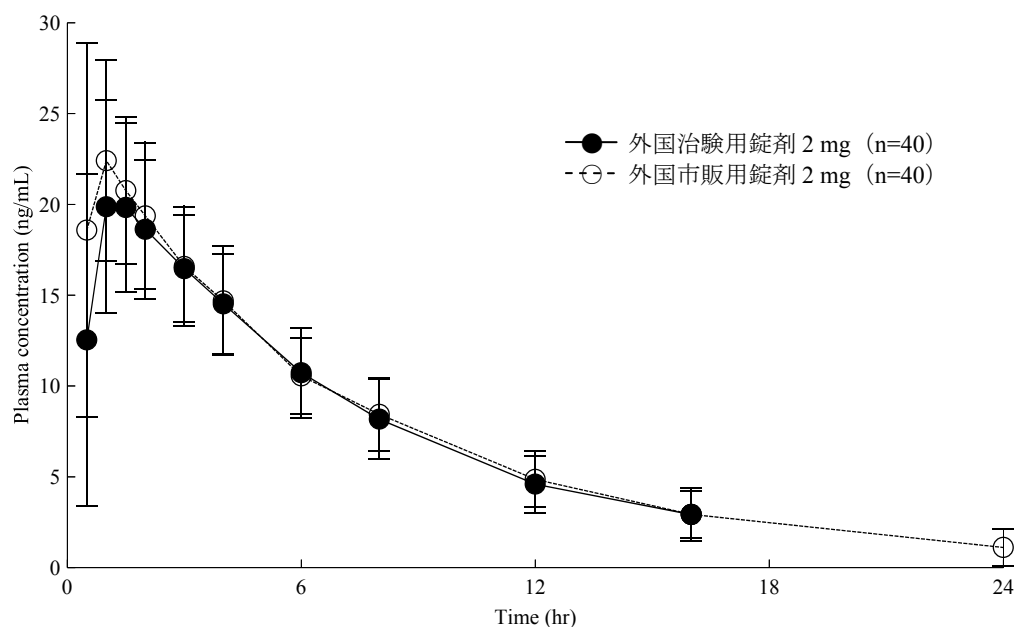


図 2.7.6-16 エスゾピクロン治験用錠剤及び市販用錠剤 2 mg を単回投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移 (平均値±標準偏差) (外国 190-011 試験)  
[添付資料番号 5.3.1.2.2 の図 11.4.1.1-1 を改変 (表 14.2.1 のデータを参照) ]

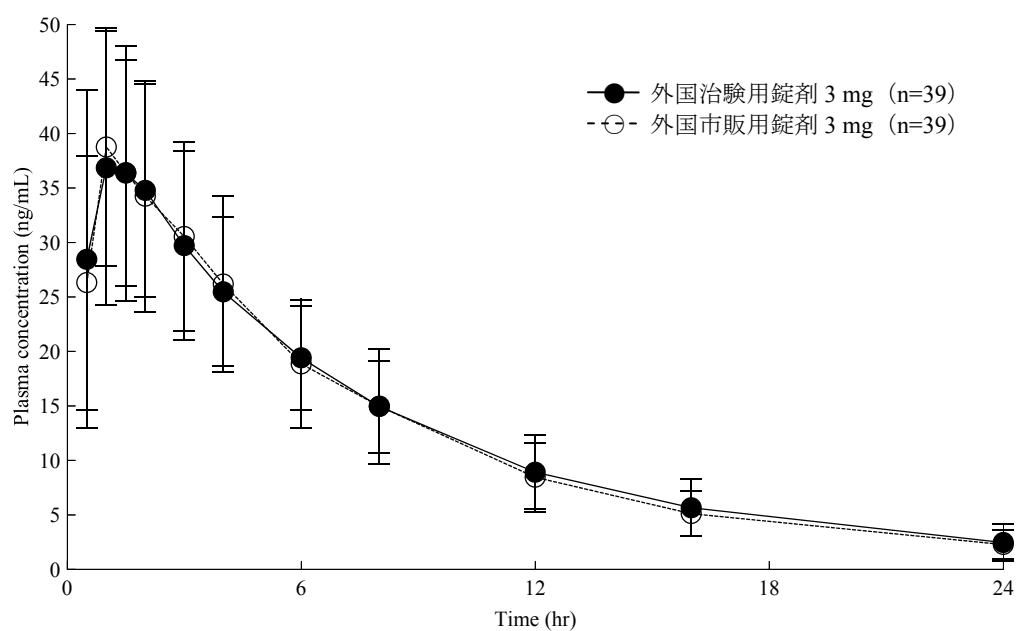


図 2.7.6-17 エスゾピクロン治験用錠剤及び市販用錠剤 3 mg を単回投与したときの  
平均血漿中エスゾピクロン濃度推移 (平均値±標準偏差) (外国 190-011 試験)  
[添付資料番号 5.3.1.2.2 の図 11.4.1.3-1 を改変 (表 14.2.1 のデータを参照) ]

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-66 治験用錠剤及び市販用錠剤 2 mg を単回投与したときの生物学的同等性の評価  
(外国 190-011 試験)

| 薬物動態パラメータ                           | 製剤  | 例数 | 幾何平均値             | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> の 90%信頼区間 |
|-------------------------------------|-----|----|-------------------|-----------------------|---------------------------------|
| $C_{\max}$<br>(ng/mL)               | 市販用 | 40 | 24.2              | 110.8                 | [103.9, 118.2]                  |
|                                     | 治験用 | 40 | 21.9              |                       |                                 |
| $AUC_{0-\text{last}}$<br>(ng•hr/mL) | 市販用 | 40 | 163.4             | 105.0                 | [100.0, 110.3]                  |
|                                     | 治験用 | 40 | 155.6             |                       |                                 |
| $AUC_{0-\text{inf}}$<br>(ng•hr/mL)  | 市販用 | 40 | 178.6             | 105.1                 | [100.5, 109.8]                  |
|                                     | 治験用 | 40 | 170.0             |                       |                                 |
| $t_{1/2}$<br>(hr)                   | 市販用 | 40 | 5.5               | 103.8                 | [99.8, 108.0]                   |
|                                     | 治験用 | 40 | 5.3               |                       |                                 |
| $t_{\max}$<br>(hr)                  | 市販用 | 40 | 1.0 <sup>b)</sup> | —                     | 0.0049 <sup>c)</sup>            |
|                                     | 治験用 | 40 | 1.0 <sup>b)</sup> |                       |                                 |

a)市販用錠剤／治験用錠剤

(添付資料番号 5.3.1.2.2 の表 11.4.1.2-2 を改変)

b)幾何平均値ではなく中央値を示す。

c)分散分析による p 値を示す。

表 2.7.6-67 治験用錠剤及び市販用錠剤 3 mg を単回投与したときの生物学的同等性の評価  
(外国 190-011 試験)

| 薬物動態パラメータ                           | 製剤  | 例数 | 幾何平均値             | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> の 90%信頼区間 |
|-------------------------------------|-----|----|-------------------|-----------------------|---------------------------------|
| $C_{\max}$<br>(ng/mL)               | 市販用 | 39 | 42.1              | 100.1                 | [90.8, 110.2]                   |
|                                     | 治験用 | 39 | 42.1              |                       |                                 |
| $AUC_{0-\text{last}}$<br>(ng•hr/mL) | 市販用 | 39 | 291.1             | 98.7                  | [90.1, 108.1]                   |
|                                     | 治験用 | 39 | 295.0             |                       |                                 |
| $AUC_{0-\text{inf}}$<br>(ng•hr/mL)  | 市販用 | 39 | 313.5             | 98.0                  | [89.3, 107.4]                   |
|                                     | 治験用 | 39 | 320.0             |                       |                                 |
| $t_{1/2}$<br>(hr)                   | 市販用 | 39 | 5.9               | 98.6                  | [95.0, 102.4]                   |
|                                     | 治験用 | 39 | 5.9               |                       |                                 |
| $t_{\max}$<br>(hr)                  | 市販用 | 39 | 1.0 <sup>b)</sup> | —                     | 0.7977 <sup>c)</sup>            |
|                                     | 治験用 | 39 | 1.0 <sup>b)</sup> |                       |                                 |

a)市販用錠剤／治験用錠剤

(添付資料番号 5.3.1.2.2 の表 11.4.1.4-2 を改変)

b)幾何平均値ではなく中央値を示す。

c)分散分析による p 値を示す。

エスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  及び  $C_{\max}$  の幾何平均値の比は 2 mg 及び 3 mg とともに市販用錠剤を試験製剤、治験用錠剤を標準製剤として算出した。2 mg 及び 3 mg のエスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  及び  $C_{\max}$  の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 80～125%の範囲内であった。

2 mg 及び 3 mg の両製剤におけるエスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{inf}}$  の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 80～125%の範囲内であり、2 mg 及び 3 mg の両製剤の薬物動態的な生物学的同等性が示された。2 mg の  $t_{\max}$  に統計学的に有意差がみられたものの ( $p=0.0049$ ; 分散分析),  $t_{\max}$  はいずれの製剤も 1 時間 (中央値) であり,  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  に臨床的に意義のある違いはないと考えられた。

治験用錠剤及び市販用錠剤は、2 mg 及び 3 mg のいずれにおいても生物学的に同等であると考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.8.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-68 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-29 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-30 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。1 名の被験者に治療中に予期しない有害事象が発現したが、本有害事象は治験薬との関連はなかった。

治験用錠剤及び市販用錠剤 2 mg を投与された被験者でみられた有害事象の大部分は軽度であった。治験用錠剤及び市販用錠剤 3 mg を投与された被験者でみられたすべての有害事象は軽度であった。高度の有害事象は筋肉痛（首の筋肉痛）が 1 件発現した。発現時期は、2 mg 治験用錠剤投与及び 2 mg 市販用錠剤投与の間の休薬期間中であった。この高度の有害事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

2 mg 及び 3 mg 投与時の頻度の高い有害事象は味覚異常（不快な味）（20.5～45.0%）及び傾眠（12.5～46.2%）であった。しかし、傾眠は日中のエスゾピクロン投与ということから予想されていた。

治験薬と「関連あり」と判断された有害事象はなかった。治験用錠剤及び市販用錠剤 2 mg を投与された被験者において、治験薬と「おそらく関連あり」と判断された有害事象が多くみられた。治験用錠剤及び市販用錠剤 3 mg を投与された被験者において、治験薬と「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」と判断された有害事象が多くみられた。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床上問題となる変化は認められなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-68 有害事象及び副作用（外国 190-011 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | エスゾピクロン      |           |              |           |              |           |              |           |
|---------------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
|                                 | 治験用錠剤 2 mg 群 |           | 市販用錠剤 2 mg 群 |           | 治験用錠剤 3 mg 群 |           | 市販用錠剤 3 mg 群 |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       |
| 解析対象例数                          | 40           |           | 40           |           | 39           |           | 39           |           |
| 合計                              | 24 (60.0)    | 23 (57.5) | 24 (60.0)    | 24 (60.0) | 27 (69.2)    | 27 (69.2) | 25 (64.1)    | 25 (64.1) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 5 (12.5)     | 2 (5.0)   | 2 (5.1)      | 2 (5.1)   | 2 (5.1)      | 1 (2.6)   |
| 無力症（Asthenia）                   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   |
| 背部痛（Back pain）                  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 3 (7.5)      | 2 (5.0)   | 2 (5.1)      | 2 (5.1)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                        | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.6)      | 0 (0.0)   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 4 (10.0)     | 4 (10.0)  | 2 (5.0)      | 2 (5.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   |
| 下痢（Diarrhea）                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 2 (5.0)      | 2 (5.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 4 (10.0)     | 4 (10.0)  | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 2 (5.0)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 8 (20.0)     | 8 (20.0)  | 15 (37.5)    | 15 (37.5) | 16 (41.0)    | 16 (41.0) | 21 (53.8)    | 21 (53.8) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 2 (5.0)      | 2 (5.0)   | 4 (10.0)     | 4 (10.0)  | 5 (12.8)     | 5 (12.8)  | 3 (7.7)      | 3 (7.7)   |
| 神経過敏（Nervousness）               | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 2 (5.1)      | 2 (5.1)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 5 (12.5)     | 5 (12.5)  | 12 (30.0)    | 12 (30.0) | 14 (35.9)    | 14 (35.9) | 18 (46.2)    | 18 (46.2) |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-28 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-68 有害事象及び副作用（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | エスゾピクロン      |           |              |           |              |           |              |           |
|--------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
|                                                  | 治験用錠剤 2 mg 群 |           | 市販用錠剤 2 mg 群 |           | 治験用錠剤 3 mg 群 |           | 市販用錠剤 3 mg 群 |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                           | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       | 有害事象         | 副作用       |
| 解析対象例数                                           | 40           |           | 40           |           | 39           |           | 39           |           |
| 合計                                               | 24 (60.0)    | 23 (57.5) | 24 (60.0)    | 24 (60.0) | 27 (69.2)    | 27 (69.2) | 25 (64.1)    | 25 (64.1) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 3 (7.5)      | 2 (5.0)   | 3 (7.7)      | 3 (7.7)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   |
| 鼻出血（Epistaxis）                                   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| しゃっくり（Hiccup）                                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 3 (7.7)      | 3 (7.7)   | 1 (2.6)      | 1 (2.6)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 2 (5.0)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                                         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (2.5)      | 1 (2.5)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 17 (42.5)    | 17 (42.5) | 18 (45.0)    | 18 (45.0) | 15 (38.5)    | 15 (38.5) | 8 (20.5)     | 8 (20.5)  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）                     | 17 (42.5)    | 17 (42.5) | 18 (45.0)    | 18 (45.0) | 15 (38.5)    | 15 (38.5) | 8 (20.5)     | 8 (20.5)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-28 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.8.6 結論**

治験用錠剤及び市販用錠剤の生物学的同等性が、2 mg 及び 3 mg のいずれにおいても証明された。

治験用錠剤及び市販用錠剤は、2 mg 及び 3 mg のいずれも安全性に問題がなく、良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.9 外国 190-012 試験 [呼吸機能への影響を検討した臨床薬理試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.1)

## 2.7.6.9.1 試験方法

健康成人男性を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の呼吸機能への影響の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-69 に示した。

表 2.7.6-69 試験方法の概略 (外国 190-012 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 目的        | 健康成人男性を対象にエスゾピクロン 3, 7 mg, 硫酸コデイン 60 mg を単回投与した際の呼吸機能への影響をプラセボと比較する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 治験デザイン    | 単施設, 日中投与, 無作為化, 二重盲検, プラセボ及び硫酸コデイン対照, 4 期クロスオーバー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 対象        | 健康成人男性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 選択基準      | (1)スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下の男性<br>(2)自由意志で同意文書に署名した者<br>(3)簡便な神経学的検査を含む身体所見において, 臨床上問題となる異常所見がみられなかった者<br>(4)英語による口頭及び文書による指示に従うことができる者<br>(5)BMI が 16 kg/m <sup>2</sup> 以上 30 kg/m <sup>2</sup> 以下の者<br>(6)臨床検査にて臨床上問題となる異常がみられない者, 肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(7)臨床上問題となる心電図の所見がみられない者<br>(8)スクリーニング時の肺活量測定量が正常域内にある者, 呼吸障害を示す既往又は症状がない者<br>(9)睡眠障害を示す既往又は症状がない者<br>(10)睡眠障害に起因する自己評価による日中の活動機能が損なわれていない者<br>(11)スクリーニング時及び各投与開始前の尿中薬物検査が陰性である者                                                              |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な所見, 慢性疾患を有する者<br>(2)スクリーニング時前の 2 ヶ月以内に急性疾患 (風邪は除く) を合併した者<br>(3)梅毒, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV が陽性である者, 又は陽性であることが判明している者<br>(4)臨床上問題となる精神障害 (精神遅滞, 薬物/アルコールの乱用又は依存症を含む) を有する者, 又は既往のある者<br>(5)薬物の吸収, 分布, 代謝及び排泄を妨げるような疾患や既往を有する者, 臨床上問題となる肝機能・腎機能の異常を有する者, 又は薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良, 消化管手術の既往を有する者<br>(6)ゾピクロン, コデイン又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者, 又は臨床上問題となるアレルギー反応 (反復性の皮膚炎, 薬剤過敏症, 薬剤アレルギー等) を有する者, 又は既往のある者<br>(7)肺疾患の既往のある者<br>(8)スクリーニング時前の 1 ヶ月以内に治験薬を服用した者<br>(9)心血管系, 肝臓・腎臓について異常の既往がある者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-69 試験方法の概略（外国 190-012 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                  | (10)何らかの睡眠障害（睡眠時無呼吸，ナルコレプシー，周期性四肢運動障害，むずむず脚症候群等）の診断と一致する徴候が認められる者<br>(11)何らかの薬剤を常用している者<br>(12)コデインの鎮痛効果に反応しない者                                                                                                    |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 125 mg/vial, プラセボ（液剤）<br>硫酸コデイン 60 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 被験者は無作為クロスオーバー法により，4 群に割り付け，投与期ごとに以下の治験薬を A→B→D→C, B→C→A→D, C→D→B→A 又は D→A→C→B の順に服用した。<br>A：プラセボ<br>B：硫酸コデイン 60 mg<br>C：エスゾピクロン 3 mg<br>D：エスゾピクロン 7 mg<br>被験者は朝 9:00 頃，4 時間以上の絶食後，治験薬を服用した。各投与期の間の休薬期間は 72 時間とした。 |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-70 参照                                                                                                                                                                                                      |
| 評価項目                  | 薬力学的効果：<br>気道内閉塞圧                                                                                                                                                                                                  |
|                       | 安全性：<br>バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，臨床検査，有害事象                                                                                                                                                                            |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                |
| 目標症例数                 | 14 例                                                                                                                                                                                                               |
| 実施施設                  | 1 施設（米国）                                                                                                                                                                                                           |
| 実施期間                  | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-70 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-012 試験）

| 観察・検査項目         | スクリーニング            | 投与期 <sup>a)</sup> | 投与後 |
|-----------------|--------------------|-------------------|-----|
| 同意取得            | ○                  |                   |     |
| 被験者背景           | ○                  |                   |     |
| 選択基準・除外基準の確認    | ○                  |                   |     |
| 既往歴             | ○                  |                   |     |
| 睡眠歴             | ○                  |                   |     |
| 精神医学的病歴         | ○                  |                   |     |
| バイタルサイン, 体温     | ○                  | ○ <sup>b)</sup>   | ○   |
| 身長, 体重          | ○                  |                   |     |
| 身体所見            | ○                  |                   | ○   |
| 併用薬剤            | ○                  | ○                 |     |
| 簡便な神経学的検査       | ○                  |                   |     |
| つま先・かかと歩き試験     | ○                  | ○ <sup>c)</sup>   |     |
| ロンベルグ神経学的検査     | ○                  | ○ <sup>c)</sup>   |     |
| 臨床検査            | ○                  |                   | ○   |
| 梅毒検査            | ○                  |                   |     |
| B 型・C 型肝炎検査     | ○                  |                   |     |
| 12 誘導心電図        | ○                  | ○ <sup>d)</sup>   | ○   |
| 肺活量測定           | ○ <sup>e, f)</sup> |                   |     |
| 換気反応,<br>気道内閉塞圧 | ○ <sup>f)</sup>    | ○ <sup>b)</sup>   |     |
| 適格性確認           |                    | ○                 |     |
| 無作為化            |                    | ○ <sup>g)</sup>   |     |
| 尿中薬物検査          | ○                  | ○                 |     |
| 有害事象            |                    | ○                 | ○   |
| 医師のコメント         | ○                  | ○                 | ○   |
| 治験薬投与           |                    | ○                 |     |
| 最終確認            |                    |                   | ○   |

a)各投与期 b)投与前 45 分, 投与後 2, 4, 6 時間に測定 c)投与後 8 時間以内に実施

d)投与後 1.5 時間に測定 e)肺機能をスクリーニング時に評価

f)肺活量測定方法に精通した者が測定 g)第 1 期のみ実施

## 2.7.6.9.2 症例の内訳

14 例が本治験に組み入れられ, このうち 1 例が中止し, 13 例が本治験を完了した。中止の理由は 1 回目の硫酸コデイン 60 mg 投与とエスゾピクロン 3 mg 投与の間に尿中薬物検査が陽性を示したためであった。新たな被験者を登録して 4 期の投与を行ったが, 中止例として取り扱った。治験薬を投与された 14 例を解析対象集団として採用した。

## 2.7.6.9.3 被験者背景

本治験に組み入れられた 14 例の被験者背景を表 2.7.6-71 に示した。

全被験者は白人であり, 年齢は 20~43 歳, 平均年齢は 29 歳, BMI の平均値は 26 kg/m<sup>2</sup>であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-71 被験者背景 (外国 190-012 試験)

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 人種            | 年齢<br>(歳)               | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)               | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=14) | 白人 14 (100.0) | 29.1 ± 7.4<br>(20 - 43) | 177.2 ± 8.5<br>(163 - 196) | 81.4 ± 10.5<br>(64 - 98) | 25.9 ± 3.0<br>(20 - 30)     |

(添付資料 5.3.5.4.1 の表 14.1.2 から抜粋)

人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重及び BMI の値は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.9.4 薬力学的効果の結果

2.7.6.9.4.1 CO<sub>2</sub>分圧変化に対する換気反応

投与後 2, 4, 6 時間における各投与群の換気反応の傾きを表 2.7.6-72 に示した。

想定したとおり、硫酸コデイン 60 mg 群はプラセボ群と比べて投与後 2 時間で CO<sub>2</sub> 分圧変化に対する換気反応の傾きに有意差がみられた (p=0.0398) が、投与後 4, 6 時間では有意差はみられなかった (それぞれ p=0.4267, p=0.7498)。エスゾピクロンは 3 mg 群, 7 mg 群ともにいずれの評価時期もプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

表 2.7.6-72 CO<sub>2</sub>分圧変化に対する換気反応 (外国 190-012 試験)

| 評価時期        | 投与群            | 調整後の<br>平均値傾き | 標準偏差 | プラセボ<br>群との差 | 95%<br>信頼区間  | p 値    |
|-------------|----------------|---------------|------|--------------|--------------|--------|
| 投与後<br>2 時間 | プラセボ群          | 3.32          | 1.50 |              |              |        |
|             | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 2.83          | 0.86 | -0.49        | -0.96, -0.02 | 0.0398 |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 3.40          | 1.19 | 0.07         | -0.40, 0.55  | 0.7549 |
|             | エスゾピクロン 7 mg 群 | 3.27          | 1.41 | -0.05        | -0.53, 0.43  | 0.8361 |
| 投与後<br>4 時間 | プラセボ群          | 2.86          | 0.80 |              |              |        |
|             | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 3.08          | 1.25 | 0.22         | -0.33, 0.76  | 0.4267 |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2.92          | 1.22 | 0.05         | -0.50, 0.61  | 0.8454 |
|             | エスゾピクロン 7 mg 群 | 3.10          | 1.40 | 0.24         | -0.31, 0.79  | 0.3864 |
| 投与後<br>6 時間 | プラセボ群          | 2.75          | 0.82 |              |              |        |
|             | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 2.83          | 1.09 | 0.08         | -0.43, 0.60  | 0.7498 |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2.98          | 1.21 | 0.23         | -0.29, 0.76  | 0.3704 |
|             | エスゾピクロン 7 mg 群 | 2.96          | 0.90 | 0.21         | -0.31, 0.74  | 0.4134 |

(添付資料 5.3.5.4.1 の表 11.4.1.1-1)

投与順、時期、投与群、共変量 (対応する測定値の投与前 45 分値) を固定効果、被験者を変量効果として含めた ANCOVA モデルでのプラセボと各投与群の対比較

2.7.6.9.4.2 CO<sub>2</sub>分圧変化に対する気道内閉塞圧反応

投与後 2, 4, 6 時間における各投与群の気道内閉塞圧反応の傾きを表 2.7.6-73 に示した。

エスゾピクロン群はプラセボ群と比べて投与 2, 4 時間で CO<sub>2</sub> 分圧変化に対する気道内閉塞圧反応の傾きに有意差はみられなかった。投与後 6 時間ではエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて気道内閉塞圧反応の傾きの有意な低下がみられた (p=0.0256)。しかしながら、この低下はエスゾピクロンの t<sub>max</sub> (約 1 時間) とは時間差があること、エスゾピクロン 7 mg 群では同様な低下がみられないことから、臨床上問題となるような変化ではないと考えられた。

陽性対照である硫酸コデイン 60 mg 群はいずれの評価時期においてもプラセボ群と比べて気道内閉塞圧反応の傾きの有意な低下がみられなかったが、これは過去の報告から予測されるものであった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-73 CO<sub>2</sub>分圧変化に対する気道内閉塞圧反応（外国 190-012 試験）

| 評価時期       | 投与群            | 調整後の<br>平均値傾き | 標準偏差 | プラセボ<br>群との差 | 95%<br>信頼区間  | p 値    |
|------------|----------------|---------------|------|--------------|--------------|--------|
| 投与<br>2 時間 | プラセボ群          | 1.19          | 0.62 |              |              |        |
|            | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 0.92          | 0.30 | -0.27        | -0.58, 0.04  | 0.0866 |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1.01          | 0.55 | -0.18        | -0.50, 0.15  | 0.2784 |
|            | エスゾピクロン 7 mg 群 | 0.96          | 0.60 | -0.23        | -0.55, 0.09  | 0.1531 |
| 投与<br>4 時間 | プラセボ群          | 1.02          | 0.40 |              |              |        |
|            | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 1.18          | 0.41 | 0.16         | -0.10, 0.41  | 0.2218 |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0.90          | 0.50 | -0.12        | -0.39, 0.14  | 0.3509 |
|            | エスゾピクロン 7 mg 群 | 1.03          | 0.61 | 0.01         | -0.25, 0.28  | 0.9171 |
| 投与<br>6 時間 | プラセボ群          | 1.13          | 0.38 |              |              |        |
|            | 硫酸コデイン 60 mg 群 | 1.02          | 0.42 | -0.11        | -0.32, 0.10  | 0.2777 |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0.88          | 0.32 | -0.25        | -0.47, -0.03 | 0.0256 |
|            | エスゾピクロン 7 mg 群 | 0.93          | 0.43 | -0.20        | -0.41, 0.02  | 0.0733 |

(添付資料 5.3.5.4.1 の表 11.4.1.2-1)

投与順, 時期, 投与群, 共変量 (対応する測定値の投与前 45 分値) を固定効果, 被験者を変量効果として含めた ANCOVA モデルでのプラセボと各投与群の対比較

## 2.7.6.9.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現した有害事象はなかった。

臨床検査項目で临床上問題となる変化がみられた被験者はなく, 血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査のほとんどの項目の検査結果は投与前, 投与後ともに正常域内であった。いずれの評価時期においても心電図で临床上問題となる異常所見がみられた被験者はなかった。投与前, 投与後ともに身体所見で異常所見がみられた被験者はなかった。つま先・かかと歩き試験及びロンベルグ神経学的検査ともにスクリーニング時, 各検査時期において問題なかった。

## 2.7.6.9.6 結論

エスゾピクロン 3 mg 及び 7 mg の投与は, 換気反応の傾きに対し, すべての時点において, プラセボと比較して統計学的に有意, 又は临床上意義のある違いを生じなかった。投与後 2 及び 4 時間の時点においては, いずれの用量についても, 気道内閉塞圧に影響を及ぼさなかったが, 投与後 6 時間では, エスゾピクロン 3 mg 投与時のみ, 気道内閉塞圧反応の傾きにプラセボとの有意差 ( $p=0.0256$ ) が認められた。しかし, 変化の程度の少ないこと, 血漿中濃度の  $t_{\max}$  (約 1 時間) とずれていること, エスゾピクロン 7 mg 投与時で同様の現象がみられなかったことから, 臨床的にはあまり重要ではないと考えられる。

エスゾピクロン 3 mg 及び 7 mg を健康成人男性に投与したところ, 安全かつ忍容性が認められ, また, 临床上問題となる呼吸機能への影響は認められなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.10 外国 190-013 試験〔肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験〕

(添付資料番号 5.3.3.3.3)

## 2.7.6.10.1 試験方法

健康成人及び肝機能障害患者を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-74 に示した。

表 2.7.6-74 試験方法の概略（外国 190-013 試験）

| 項 目       |      | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 |      | 190-013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目的        |      | 健康成人及び肝機能障害患者を対象とし、エスゾピクロン及び代謝物の薬物動態、安全性、忍容性を比較、検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 治験デザイン    |      | 多施設共同、非盲検、単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 対象        |      | 健康成人及び肝機能障害患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 全被験者      | 選択基準 | (1)年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、広く受け入れられる避妊法により避妊を行うことができ、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）した者。<br>(4)肝性脳症の検査を含め、神経学的検査が、正常と判定された者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 6 日まで、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が 16 kg/m <sup>2</sup> 以上 30 kg/m <sup>2</sup> 以下の者<br>(7)治験期間中に激しい運動を控えることに同意した者<br>(8)尿中薬物検査が陰性である者<br>(9)スクリーニング時の検査で、最低でも収縮期血圧 100 mmHg、拡張期血圧 60 mmHg、心拍数 50 bpm 以上を満たす者。スクリーニング時に基準を満たさなかった者は、実施医療機関への入院時に適格な基準を満たさなければならない。 |
|           | 除外基準 | (1)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(2)治験薬投与前の 72 時間以内に発熱性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬剤の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(4)臨床問題となる精神障害（精神遅滞、薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(5)妊婦、授乳中、出産後 6 ヶ月以内の者<br>(6)HIV の血清反応が陽性である者<br>(7)尿中アルコール検査が陽性の者<br>(8)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者、又は献血を行った者<br>(9)頻回な静脈穿刺が不可能な重大な出血体質の者（例：最近、食道静脈瘤による出血を起こした者、血小板数が 5 万未満の者）<br>(10)治験開始前 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-74 試験方法の概略（外国 190-013 試験）（続き）

| 項 目     |              | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 全被験者    | 除外基準<br>(続き) | <p>(11)治験薬投与前 14 日以内に医療用医薬品、一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）、治験実施計画書で制限された薬剤を使用した者、又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は禁煙用ニコチン製品を使用した者又はスクリーニング時のニコチンテストが陽性の者</p> <p>(14)治験薬投与前の 14 日以内にハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）又はハーブ含有製剤を使用した者、及び／又は治験薬投与前の 30 日以内にセントジョーンズワートを使用した者</p> <p>(15)バルビツール、アンフェタミン又は麻薬性薬剤の乱用の既往又はその疑いのある者、及び／又はスクリーニング時又は治験薬投与前日の薬物検査が陽性の者。ただし現在麻薬性鎮痛剤を処方されている者は、医師の判断により登録可能とする。</p> <p>(16)治験薬投与前の 14 日以内にグレープフルーツジュースやグレープフルーツ含有製品を摂取した者</p> <p>(17)治験薬投与前の 30 日以内に肝臓及び／又は消化管の CYP3A4 を誘導又は阻害することが知られている薬剤又は疑いのある薬剤を使用した者</p> <p>(18)治験薬投与前の 24 時間以内に制酸薬を使用した者</p> <p>(19)治験薬投与前の 90 日以内に経口での抗凝固療法を受けた者</p> |
|         | 選択基準         | <p>(1)治験薬投与前の 21 日以内に医師による身体所見を受け、臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(2)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者、肝機能検査の値が正常域内にある者</p> <p>(3)臨床上問題となる 12 誘導心電図の異常がみられない者</p> <p>(4)体重、身長及び年齢が肝機能障害患者の平均値の<math>\pm 30\%</math>以内である者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 健康成人    | 除外基準         | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2)臨床上問題となる既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値の異常を有する者</p> <p>(3)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者</p> <p>(4)エスゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠剤、又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(5)治験開始の 14 日前から治験期間中に禁止された薬剤を使用した者。ただし、スクリーニング時、治験登録前及び治験登録時におけるビタミン剤、アスピリンの摂取は許容される。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|         | 選択基準         | <p>(1)治験薬投与前の 21 日以内に臨床検査を受けることに同意した者。基礎症状に関連する臨床検査値の逸脱は許容する。血清ビリルビン、アルブミン及びプロトロンビン時間は Child-Pugh 分類に従いスコア化し個別に評価する。</p> <p>(2)治験薬投与前の 21 日以内に 12 誘導心電図を受けることに同意した者</p> <p>(3)最近の既往歴から肝疾患の病状が 90 日間継続して安定し、臨床上問題となる変化がないと医師により判断された者</p> <p>(4)Child-Pugh 分類で 5～6 点の軽度肝機能障害患者、7～9 点の中等度肝機能障害患者及び 10～12 点の高度肝機能障害患者</p> <p>(5)基礎疾患の状態及び肝機能障害に関連する病状に対し、本治験実施計画書で使用が制限されている薬剤を除く薬物治療が可能なる者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 肝機能障害患者 | 選択基準         | <p>(1)治験薬投与前の 21 日以内に臨床検査を受けることに同意した者。基礎症状に関連する臨床検査値の逸脱は許容する。血清ビリルビン、アルブミン及びプロトロンビン時間は Child-Pugh 分類に従いスコア化し個別に評価する。</p> <p>(2)治験薬投与前の 21 日以内に 12 誘導心電図を受けることに同意した者</p> <p>(3)最近の既往歴から肝疾患の病状が 90 日間継続して安定し、臨床上問題となる変化がないと医師により判断された者</p> <p>(4)Child-Pugh 分類で 5～6 点の軽度肝機能障害患者、7～9 点の中等度肝機能障害患者及び 10～12 点の高度肝機能障害患者</p> <p>(5)基礎疾患の状態及び肝機能障害に関連する病状に対し、本治験実施計画書で使用が制限されている薬剤を除く薬物治療が可能なる者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-74 試験方法の概略（外国 190-013 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準<br>(続き)          | <p>(6)現在使用している薬剤の投与量や治療レジメンを変更しない者。ただし、流動的な治療レジメンを用いている者でも、医師の判断により肝機能の状態がコントロールでき、治験依頼者や開発業務受託機関の医学専門家の承認が得られた者は登録可能とする。</p> <p>(7)肝機能検査の異常、門脈圧亢進症の診断結果、明確な肝生検（例：肝硬変、門脈圧亢進症、及び／又は肝超音波検査）を含む肝機能障害の過去の診断に用いられた臨床情報に関する資料を提供した者</p> <p>(8)B 型肝炎由来の肝機能障害患者のうち、病状の活動性がみられない者（スクリーニング時の HBs 抗原が陽性の者）</p> <p>(9)アルコール乱用歴のある者のうち、スクリーニング時及び治験薬投与前のアルコール検査においてアルコール検査が陰性の者</p> <p>(10)2 型糖尿病の既往を有する者のうち、糖尿病の病状が安定していることが医師により判断された者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 肝機能障害患者<br>(続き)       | <p>除外基準</p> <p>(1)Child-Pugh 分類のスコアが 13 点以上の者</p> <p>(2)肝性昏睡の現病又は既往を有する者</p> <p>(3)既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値の異常を有し、医師により、被験者の安全性に影響を及ぼす可能性があるとして判断された者。ただし、臨床上問題となる既往歴を有する者でも、治験実施時期の病状が安定している場合は登録可能とする。</p> <p>(4)以下を含む、臨床上問題となる心血管系疾患を有する者</p> <p>1)スクリーニング時前の 6 ヶ月以内に心臓手術又は心筋梗塞の既往を有する者</p> <p>2)不安定な冠動脈疾患を有する者</p> <p>3)クラス 1 以上のうっ血性心不全を有する者</p> <p>4)心不整脈、房室ブロック又は心室細動に起因する伝導障害、失神、めまい又はその他の精神状態を呈する者</p> <p>5)高度の大動脈弁疾患又は僧帽弁膜症を有する者</p> <p>6)中等度の末梢血管障害症状を有する者</p> <p>7)肝臓移植、全身性エリテマトーデス又は肝臓癌を有する者</p> <p>8)中等度から高度のコントロール不良な高血圧（収縮期血圧&gt;200 mmHg 及び／又は拡張期血圧&gt;110 mmHg）を有する者。ただし、少なくとも登録前の 2 ヶ月間、同一の薬剤により中等度の高血圧のコントロールがされている者は登録可能とする。</p> <p>9)その他、医師又は治験依頼者により治験の実施又は結果に影響を及ぼす可能性があるとして判断された病状を有する者</p> <p>(5)アルブミン、カリウム、マグネシウム及び／又はカルシウム濃度が正常域内を超える者。ただし、医師の判断により登録可能とする。</p> <p>(6)治験薬投与前の 15 日以内に穿刺術を受けた者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 肝機能障害患者は食後少なくとも 8 時間後、健康成人は食後少なくとも 10 時間後にエスゾピクロン 2mg を単回経口投与した。また、全被験者において投与後 2 時間は絶食とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-75 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-74 試験方法の概略（外国 190-013 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目         | 薬物動態：<br>$C_{\max}$ , $t_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$ , $AUC_{0-\text{inf}}$ , $t_{1/2}$ , $CL_R$ 及び尿中エスゾピクロン回収率                                                        |
|              | 安全性：<br>有害事象, 臨床検査（血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査）, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 身体所見                                                                                                          |
| 症例数の<br>設定根拠 | $AUC_{0-\text{last}}$ の個体内変動の変動係数を 30%, 健康成人と肝機能障害患者の平均値の比を 1.0 と仮定すると, 被験者数が軽度, 中等度, 重度の肝機能障害患者群で各 8 例, 健康成人 16 例（計 40 例）であれば, 検出力 80%で平均値の比の 90%信頼区間が 67~150%に収まると推定された。 |
| 目標症例数        | 40 例                                                                                                                                                                       |
| 実施施設         | 5 施設（米国）                                                                                                                                                                   |
| 実施期間         | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                            |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-75 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-013 試験）

| 観察・検査項目      | Visit 1         | Visit 2         |                                         |               |          |          |           |                      |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|---------------|----------|----------|-----------|----------------------|
| 時期（日）        | -21~-1          | -1              | 1：投与                                    | 2             | 3        | 4        | 5         | 6                    |
| 同意取得         | ○               |                 |                                         |               |          |          |           |                      |
| 既往歴          | ○               |                 |                                         |               |          |          |           |                      |
| 被験者背景        | ○               |                 |                                         |               |          |          |           |                      |
| 選択基準・除外基準の確認 | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           |                      |
| 身体所見         | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | 投与前, 4 hr                               | 24 hr         | 48 hr    | 72 hr    |           | 120 hr <sup>b)</sup> |
| バイタルサイン      | ○               | ○               | 投与前, 1, 4, 8, 12 hr                     | 24, 30, 36 hr | 48 hr    | 72 hr    | 96 hr     | 120 hr <sup>b)</sup> |
| 12 誘導心電図     | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           | ○ <sup>b)</sup>      |
| 肝機能障害調査      | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           | ○ <sup>b)</sup>      |
| 臨床検査         | ○               | ○ <sup>c)</sup> | 投与前, 4 hr                               | 24 hr         | 48 hr    | 72 hr    |           | 120 hr               |
| B 型・C 型肝炎検査  | ○               |                 |                                         |               |          |          |           |                      |
| 尿中薬物検査       | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           |                      |
| 尿中コチニン検査     | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           |                      |
| 妊娠検査         | ○               | ○               |                                         |               |          |          |           | ○                    |
| 入院           |                 | ○               |                                         |               |          |          |           |                      |
| 治験薬投与        |                 |                 | ○                                       |               |          |          |           |                      |
| 血漿中濃度測定用採血   |                 |                 | 投与前, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 16 hr | 24, 30, 36 hr | 48 hr    | 72 hr    | 96 hr     | 120 hr <sup>b)</sup> |
| 尿中濃度測定用蓄尿    |                 | -8~0 hr         | 0~24 hr                                 | 24~48 hr      | 48~72 hr | 72~96 hr | 96~120 hr |                      |
| 併用薬剤         | ○ <sup>e)</sup> | ○               | ○                                       | ○             | ○        | ○        | ○         | ○ <sup>b)</sup>      |
| 有害事象         |                 | ○               | 1, 4, 8, 12 hr                          | 24, 36 hr     | 48 hr    | 72 hr    | 96 hr     | 120 hr <sup>b)</sup> |
| 退院           |                 |                 |                                         |               |          |          |           | ○ <sup>b)</sup>      |

a)スクリーニング時は身長, 体重, 投与開始前日は体重の測定を含む

b)退院時あるいは早期中止時に実施

c)投与開始前日に肝機能障害患者の臨床検査値を確認

d)血清中妊娠検査はすべての女性に対してスクリーニング時のみ実施し, 尿中妊娠検査は妊娠の可能性のある女性に対して投与開始前日及び投与後 120 時間に実施

e)スクリーニング時 30 日前までの薬剤使用歴を記録

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.10.2 症例の内訳

治験薬を服用した 40 例の被験者（健康成人 16 例，肝機能障害患者 24 例）のうち，全例が治験を完了した。治験薬を服用した 40 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.10.3 被験者背景

治験薬を服用した 40 例（健康成人 16 例，肝機能障害患者 24 例）の被験者背景を表 2.7.6-76 に示した。

表 2.7.6-76 被験者背景（外国 190-013 試験）

| 被験者                      | 健康成人<br>(n=16)           | 肝機能障害患者                   |                          |                           |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                          |                          | 軽度<br>肝機能障害患者<br>(n=8)    | 中等度<br>肝機能障害患者<br>(n=8)  | 高度<br>肝機能障害患者<br>(n=8)    |
| 人種                       |                          |                           |                          |                           |
| 白人                       | 10 (62.5)                | 6 (75.0)                  | 6 (75.0)                 | 4 (50.0)                  |
| 黒人                       | 2 (12.5)                 | 0 (0.0)                   | 1 (12.5)                 | 2 (25.0)                  |
| アジア人                     | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  | 1 (12.5)                  |
| ヒスパニック                   | 2 (12.5)                 | 2 (25.0)                  | 1 (12.5)                 | 1 (12.5)                  |
| その他                      | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                   |
| 性別                       |                          |                           |                          |                           |
| 男                        | 10 (62.5)                | 3 (37.5)                  | 6 (75.0)                 | 5 (62.5)                  |
| 女                        | 6 (37.5)                 | 5 (62.5)                  | 2 (25.0)                 | 3 (37.5)                  |
| 年齢 (歳)                   | 42.1±12.0<br>(23 - 56)   | 47.6±10.5<br>(34 - 66)    | 57.5±6.5<br>(49 - 68)    | 46.6±3.5<br>(41 - 52)     |
| 身長 (cm)                  | 173.1±7.9<br>(153 - 182) | 167.0±10.2<br>(158 - 188) | 174.2±7.6<br>(163 - 183) | 169.6±11.5<br>(155 - 184) |
| 体重 (kg)                  | 78.8±13.2<br>(50 - 101)  | 80.3±10.8<br>(58 - 92)    | 97.8±22.2<br>(69 - 127)  | 73.4±18.0<br>(51 - 94)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 26.2±3.3<br>(20 - 31)    | 28.9±4.2<br>(22 - 33)     | 31.8±4.7<br>(26 - 38)    | 25.2±3.4<br>(21 - 30)     |

(添付資料番号 5.3.3.3.3 の表 14.1.2 から抜粋し改変)

人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.10.4 薬物動態の結果

図 2.7.6-18 に，エスゾピクロン 2 mg を健康成人並びに重症度が軽度（Child-Pugh 分類 5～6 点），中等度（同 7～9 点）及び高度（同 10～12 点）の肝機能障害患者に単回投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移を示した。また，表 2.7.6-77 及び表 2.7.6-78 には，それぞれ，健康成人及び，重症度が軽度，中等度及び高度の肝機能障害患者に単回投与したときのエスゾピクロン及び代謝物の(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータをそれぞれ示した。更に，C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> について健康成人と肝機能障害患者で比較検討（共分散分析）し，表 2.7.6-79 に示した。

肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの t<sub>max</sub>（中央値）は，1.00～1.50 時間であり，肝機能の重症度による影響はなかった。エスゾピクロンの C<sub>max</sub> は，軽度，中等度及び高度の順に，13%，29%及び 25%低下したが，C<sub>max</sub> と Child-Pugh スコアとの間に統計的に有意な相関はなかった（相関係数，R：-0.0852）。軽度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの t<sub>1/2</sub> は，健康成人と比較し，臨床的に意義のある影響はなかった。中等度及び高度の肝機能障害患者では，エスゾピクロンの t<sub>1/2</sub> は，9.6 時間及び 14.3 時間であり，健康成人（6.5 時間）と比較して，それぞれ 3.2 時間及び 7.9 時間の延長がみられた。高度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

$CL_R$  は健康成人と比較し、46%減少した。なお、被験者ごとの  $CL_R$  を見るとばらついており、肝機能の重症度間でオーバーラップしていた。

より重症度の高い中等度及び高度の肝機能障害患者においては、血漿中(S)-脱メチルゾピクロン濃度が定量限界未満であった被験者が多数認められ、薬物濃度が検出された被験者は、それぞれわずか 8 例中 3 例、8 例中 2 例であった。これより、中等度及び高度の肝機能障害患者では、(S)-脱メチルゾピクロンの生成が大幅に減少することが示唆された。(S)-脱メチルゾピクロンの尿中回収率は、軽度の肝機能障害患者では健康成人と同程度であったが、中等度及び高度の肝機能障害患者では健康成人より少なかった。

肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  を健康成人と比較した結果、軽度及び中等度の肝機能障害患者では、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80~125%の範囲外であったものの、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。高度の肝機能障害患者の  $AUC_{0-last}$  は、健康成人と比べ 74%増加した。 $AUC_{0-last}$  は、Child-Pugh スコアに依存して増加する傾向が認められた。一方、(S)-脱メチルゾピクロンでは、Child-Pugh スコアと  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$  又は  $CL_R$  との関係については、パラメータの算出ができた被験者数が少なかったため適切に評価できなかった。

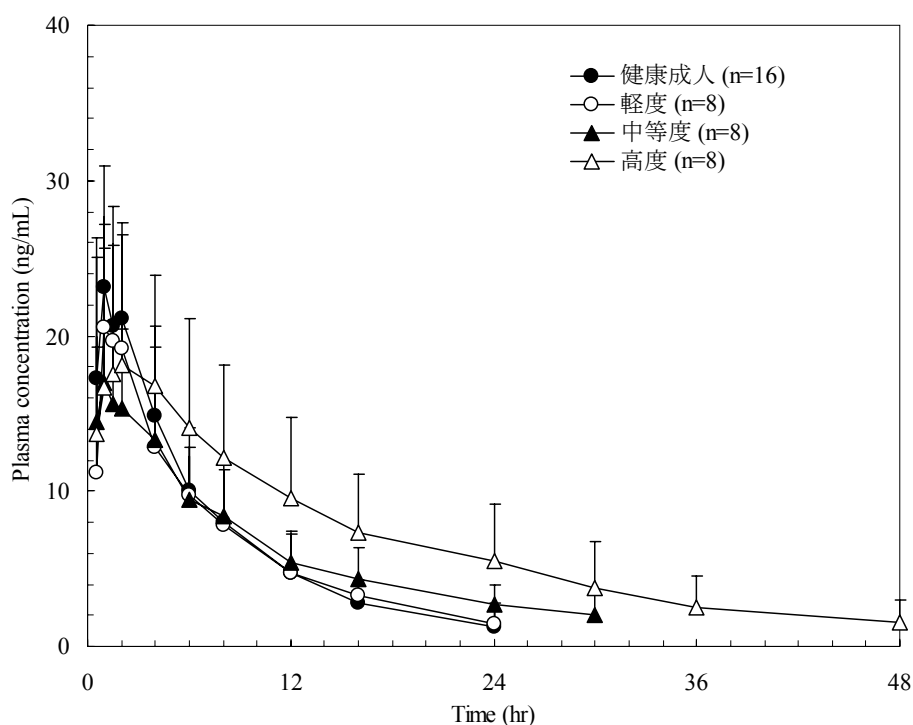


図 2.7.6-18 健康成人及び肝機能障害患者にエスゾピクロン 2 mg を単回投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移 (外国 190-013 試験)

(添付資料番号 5.3.3.3.3 の図 11.4.1.1-1 を改変)

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-77 エスゾピクロンを健康成人及び肝機能障害患者に単回投与したときの  
エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-013 試験）

| エスゾピクロン<br>薬物動態パラメータ                | 健康成人<br>(n=16)              | 肝機能障害患者            |                             |                    |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|                                     |                             | 軽度<br>(n=8)        | 中等度<br>(n=8)                | 高度<br>(n=8)        |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 25.1 ± 8.0                  | 23.0 ± 7.0         | 20.6 ± 6.7                  | 20.5 ± 9.3         |
| t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr) | 1.01 (0.50 – 2.00)          | 1.00 (0.50 – 1.97) | 1.00 (0.50 – 2.00)          | 1.50 (0.50 – 6.00) |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 172.2 ± 72.2                | 165.0 ± 50.1       | 195.2 ± 75.6                | 325.6 ± 204.8      |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng • hr/mL)   | 188.1 ± 75.0                | 179.3 ± 50.5       | 221.4 ± 91.7 <sup>b)</sup>  | 364.2 ± 209.0      |
| t <sub>1/2</sub> (hr)               | 6.66 ± 2.14                 | 6.79 ± 1.75        | 11.05 ± 5.64 <sup>b)</sup>  | 15.34 ± 6.06       |
| CL <sub>R</sub> (L/hr)              | 0.727 ± 0.391 <sup>c)</sup> | 0.899 ± 0.399      | 0.682 ± 0.323 <sup>b)</sup> | 0.460 ± 0.318      |
| 尿中回収率 (%)                           | 5.69 ± 1.64                 | 7.43 ± 4.01        | 5.78 ± 3.72                 | 6.96 ± 4.34        |

(添付資料番号 5.3.3.3.3 の表 11.4.1.3-1 を改変)

平均値±標準偏差を示す。

a)t<sub>max</sub> については, 中央値 (最小値-最大値) を示す。 b)n=7 c)n=15表 2.7.6-78 エスゾピクロンを健康成人及び肝機能障害患者に単回投与したときの  
(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-013 試験）

| (S)-脱メチルゾピクロン<br>薬物動態パラメータ          | 健康成人<br>(n=16)                | 肝機能障害患者                          |                                    |                  |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------|
|                                     |                               | 軽度<br>(n=8)                      | 中等度<br>(n=8)                       | 高度<br>(n=8)      |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 2.21 ± 0.66                   | 2.01 ± 0.76 <sup>a)</sup>        | 2.12 ± 0.34 <sup>b)</sup>          | NC <sup>c)</sup> |
| t <sub>max</sub> <sup>e)</sup> (hr) | 4.03 (0.50 – 8.00)            | 5.03 (1.97 – 8.00) <sup>a)</sup> | 12.00 (8.00 – 16.00) <sup>b)</sup> | NC <sup>c)</sup> |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL)  | 21.08 ± 11.68                 | 21.73 ± 15.09 <sup>d)</sup>      | 35.11 ± 11.40 <sup>b)</sup>        | NC <sup>c)</sup> |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng • hr/mL)   | NC <sup>h)</sup>              | NC <sup>f)</sup>                 | NC <sup>f)</sup>                   | NC <sup>h)</sup> |
| t <sub>1/2</sub> (hr)               | 12.21 ± 3.27 <sup>g)</sup>    | NC <sup>c)</sup>                 | NC <sup>f)</sup>                   | NC <sup>h)</sup> |
| CL <sub>R</sub> (L/hr)              | 15.932 ± 10.253 <sup>d)</sup> | 15.347 ± 4.070 <sup>b)</sup>     | 5.519 ± 1.373 <sup>b)</sup>        | NC <sup>c)</sup> |

(添付資料番号 5.3.3.3.3 の表 11.4.1.6-1 を改変)

平均値±標準偏差を示す。

NC ; n&lt;3 のため要約統計量算出不可

a)n=6 b)n=3 c)n=2 d)n=6 e)t<sub>max</sub> については, 中央値 (最小値-最大値) を示す。

f)n=1 g)n=8 h)n=0



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-79 健康成人及び肝機能障害患者における薬物動態パラメータの比較（共分散分析）  
（外国 190-013 試験）

|                   | 薬物動態<br>パラメータ<br>(単位)               | 肝機能別<br>(n=被験者数) | 幾何平均値 | 幾何平均値<br>の比 (%) <sup>a)</sup> | 幾何平均値の<br>比の 90%信頼<br>区間 (%) <sup>a)</sup> |
|-------------------|-------------------------------------|------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| エスゾピクロン           | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)         | 軽度 (n=8)         | 21.9  | 86.76                         | [67.5, 111.6]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=8)        | 17.9  | 70.79                         | [53.0, 94.5]                               |
|                   |                                     | 高度 (n=8)         | 18.9  | 75.00                         | [58.4, 96.3]                               |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 25.2  |                               |                                            |
|                   | AUC <sub>0-last</sub><br>(ng・hr/mL) | 軽度 (n=8)         | 157.8 | 95.66                         | [69.6, 131.5]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=8)        | 167.1 | 101.29                        | [70.3, 145.9]                              |
|                   |                                     | 高度 (n=8)         | 287.2 | 174.09                        | [127.0, 238.7]                             |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 165.0 |                               |                                            |
|                   | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng・hr/mL)  | 軽度 (n=8)         | 172.5 | 95.52                         | [70.1, 130.1]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=7)        | 189.2 | 104.80                        | [72.0, 152.5]                              |
|                   |                                     | 高度 (n=8)         | 325.3 | 180.15                        | [132.6, 244.7]                             |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 180.6 |                               |                                            |
|                   | t <sub>1/2</sub><br>(hr)            | 軽度 (n=8)         | 6.57  | 101.92                        | [77.6, 133.9]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=7)        | 9.64  | 149.60                        | [107.4, 208.4]                             |
|                   |                                     | 高度 (n=8)         | 14.31 | 221.97                        | [169.3, 291.0]                             |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 6.45  |                               |                                            |
| (S)-脱メチル<br>ゾピクロン | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)         | 軽度 (n=6)         | 1.95  | 95.19                         | [73.7, 122.9]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=3)        | 2.38  | NC                            | NC                                         |
|                   |                                     | 高度 (n=2)         | NC    | NC                            | NC                                         |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 2.05  |                               |                                            |
|                   | AUC <sub>0-last</sub><br>(ng・hr/mL) | 軽度 (n=6)         | 18.2  | 106.68                        | [62.8, 181.2]                              |
|                   |                                     | 中等度 (n=3)        | 40.4  | NC                            | NC                                         |
|                   |                                     | 高度 (n=2)         | NC    | NC                            | NC                                         |
|                   |                                     | 健康成人 (n=16)      | 17.1  |                               |                                            |

(添付資料番号 5.3.3.3.3 の表 11.4.1.3-2 及び表 11.4.1.6-2 から抜粋し改変)

a)幾何平均値の比（肝機能障害患者／健康成人）及びその 90%信頼区間を示す。

群間で有意差の認められた年齢（p=0.0102）を共変量に組み込んだ。

NC：例数が少ない（幾何平均値は n&lt;3，幾何平均値の比は n&lt;4）ため，統計量を算出しなかった。

## 2.7.6.10.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-80 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-32 に，因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-33 に示した。

エスゾピクロン 2 mg は，肝機能障害患者において安全かつ良好な忍容性を示した。

有害事象の全発現率と肝機能障害の重症度との間に相関関係はみられなかった。肝機能の重症度間で共通した治験薬との因果関係の否定できない有害事象（副作用）は，傾眠，味覚異常（不快な味）及び記憶障害であった。エスゾピクロン投与時，主な有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。死亡例，有害事象による投与中止例はなかった。中等度の肝機能障害患者の 1 例において，重篤な有害事象（胃腸炎）が発現したが，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験薬に関連した重篤な有害事象はなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図及び身体所見において臨床上問題となる異常は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-80 有害事象及び副作用（外国 190-013 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 健康成人      |           | 肝機能障害患者（重症度）     |          |                   |          |                  |          |
|-------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------|----------|-------------------|----------|------------------|----------|
|                                                       |           |           | 軽度 <sup>b)</sup> |          | 中等度 <sup>b)</sup> |          | 高度 <sup>b)</sup> |          |
| 有害事象・副作用 <sup>c)</sup>                                | 有害事象      | 副作用       | 有害事象             | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象             | 副作用      |
| 解析対象例数                                                | 16        |           | 8                |          | 8                 |          | 8                |          |
| 合計                                                    | 12 (75.0) | 11 (68.8) | 7 (87.5)         | 7 (87.5) | 5 (62.5)          | 5 (62.5) | 6 (75.0)         | 6 (75.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  |
| 腹水（Ascites）                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                | 2 (12.5)  | 1 (6.3)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 3 (37.5)         | 3 (37.5) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (25.0)         | 2 (25.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                                       | 1 (6.3)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                            | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 1 (12.5) |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 2 (25.0)         | 1 (12.5) |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 1 (12.5) |
| <u>代謝および栄養障害（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (25.0)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (25.0)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                   | 11 (68.8) | 11 (68.8) | 7 (87.5)         | 7 (87.5) | 5 (62.5)          | 5 (62.5) | 3 (37.5)         | 3 (37.5) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                 | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (12.5)         | 1 (12.5) |
| 異常歩行（Abnormal gait）                                   | 3 (18.8)  | 3 (18.8)  | 1 (12.5)         | 1 (12.5) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 運動失調（Ataxia）                                          | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 1 (12.5)         | 1 (12.5) | 1 (12.5)          | 1 (12.5) | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（付表 2.7.6-31 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度），7～9 点（中等度），10～12 点（高度）

c)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-80 有害事象及び副作用（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 健康成人      |           | 肝機能障害患者（重症度）     |          |                   |          |                  |          |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------|----------|-------------------|----------|------------------|----------|
|                                                  |           |           | 軽度 <sup>b)</sup> |          | 中等度 <sup>b)</sup> |          | 高度 <sup>b)</sup> |          |
| 有害事象・副作用 <sup>c)</sup>                           | 有害事象      | 副作用       | 有害事象             | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象             | 副作用      |
| 解析対象例数                                           | 16        |           | 8                |          | 8                 |          | 8                |          |
| 合計                                               | 12 (75.0) | 11 (68.8) | 7 (87.5)         | 7 (87.5) | 5 (62.5)          | 5 (62.5) | 6 (75.0)         | 6 (75.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                | 2 (12.5)  | 2 (12.5)  | 1 (12.5)         | 1 (12.5) | 1 (12.5)          | 1 (12.5) | 1 (12.5)         | 1 (12.5) |
| 記憶障害（Memory impairment）                          | 3 (18.8)  | 3 (18.8)  | 4 (50.0)         | 4 (50.0) | 1 (12.5)          | 1 (12.5) | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                                   | 6 (37.5)  | 6 (37.5)  | 7 (87.5)         | 7 (87.5) | 4 (50.0)          | 4 (50.0) | 2 (25.0)         | 2 (25.0) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 3 (18.8)  | 3 (18.8)  | 2 (25.0)         | 2 (25.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 4 (50.0)         | 4 (50.0) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）                     | 3 (18.8)  | 3 (18.8)  | 2 (25.0)         | 2 (25.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 4 (50.0)         | 4 (50.0) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |
| 血尿（Hematuria）                                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  | 1 (12.5)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-31 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度），7～9 点（中等度），10～12 点（高度）

c)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.10.6 結論**

重症度が軽度, 中等度の肝機能障害患者においては, 健康成人と比較してエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  に臨床的に意義のある変化はみられなかった。しかしながら, 高度の肝機能障害患者では, 健康成人と比較して  $AUC_{0-last}$  が 174%と有意な高値を示すとともに,  $t_{1/2}$  では 7.9 時間の延長がみられた。このことから, 高度の肝機能障害患者では, エスゾピクロンの用量調節が必要であると考えられた。なお, 主要代謝物である(S)-脱メチルゾピクロンの生成は, 特に中等度及び高度の肝機能障害患者で減少した。

エスゾピクロン 2 mg は, 肝機能障害患者において安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.11 外国 190-014 試験〔腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験〕

(添付資料番号 5.3.3.3.4)

## 2.7.6.11.1 試験方法

健康成人及び腎機能障害患者を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-81 に示した。

表 2.7.6-81 試験方法の概略（外国 190-014 試験）

| 項 目       |      | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 |      | 190-014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 目的        |      | 主目的：健康成人及び腎機能障害患者を対象とし、エスゾピクロンを 3 mg 単回投与したときのエスゾピクロン及び代謝物(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態プロファイルを比較、検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|           |      | 副次目的：健康成人及び腎機能障害患者を対象とし、エスゾピクロンを 3 mg 単回投与したときの安全性、忍容性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 治験デザイン    |      | 多施設共同、非盲検、単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象        |      | 腎機能障害患者 24 例（軽度、中等度、高度各 8 例）及び健康成人 16 例<br>健康成人（正常腎機能）：CLcr ≥80 mL/min<br>軽度腎機能障害患者：CLcr 50～79 mL/min<br>中等度腎機能障害患者：CLcr 30～49 mL/min<br>高度腎機能障害患者：CLcr <30 mL/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 健康成人      | 選択基準 | (1)年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の説明を受け、同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4)スクリーニング時の神経学的検査を含め、身体所見その他の諸検査の結果、正常と判定された者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 4 日までの間、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が 16 kg/m <sup>2</sup> 以上 30 kg/m <sup>2</sup> 以下の者<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者、肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(8)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)治験期間中に激しい運動を行わないことに同意した者<br>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者<br>(11)腎機能障害患者と背景情報が大きく異ならず、身長、体重及び年齢が平均値の±30%以内である者<br>(12)1 日あたり 10 本以上のタバコ、2 本以上の葉巻、あるいは 2 本以上のパイプを吸わない者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-81 試験方法の概略（外国 190-014 試験）（続き）

| 項       | 目    | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 健康成人    | 除外基準 | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は心血管系，呼吸器系，肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2) 治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者</p> <p>(3) 薬物の吸収，分布，代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者，临床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者，又は薬物の吸収，代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者</p> <p>(4) 治験開始前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(5) 临床上問題となる精神障害（精神遅滞，薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者，又は既往のある者</p> <p>(6) スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者</p> <p>(7) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(8) ゾピクロン，ベンゾジアゼピン，鎮静睡眠剤，又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(9) 妊婦，授乳中，出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(10) 治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品，一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く），治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者，又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(11) 治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者，又は献血を行った者</p> <p>(12) 治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13) 同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント（錠剤，散剤，エキス物，チンキ剤）又はハーブ含有製剤を服用した者，及び／又は同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者</p> <p>(14) 治験薬投与前の 3 ヶ月以内に消化管の外科手術を受けた者，薬物の吸収を阻害するような外科手術を受けた者</p> <p>(15) 尿失禁のある者</p> <p>(16) 治験薬投与前の 30 日以内に液体タンパク食の顕著な使用がある者。ただし，サプリメントとしての使用なら登録可能とする。</p> <p>(17) 医師により，治験の実施や結果に疑義をもたらす可能性のあると判断された症状を有する者</p> <p>(18) 临床上問題となる既往歴，身体所見，心電図，臨床検査値の異常を有する者</p> |
| 腎機能障害患者 | 選択基準 | <p>(1) 年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(2) 治験の説明を受け，同意文書に署名した者</p> <p>(3) 妊娠の可能性のある女性は，妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。</p> <p>(4) 腎機能障害の障害程度が安定している者。安定しているか否かの定義は <math>[1/\text{creatinine}/\text{time}]</math> の <math>\pm 2\text{SD}</math> ]によって予測される値が継続して悪化していないこと，あるいは血清クレアチニン値が治験開始前の値に比較して 20%以上変化していないこととする。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-81 試験方法の概略（外国 190-014 試験）（続き）

| 項       | 目            | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 腎機能障害患者 | 選択基準<br>(続き) | <p>(5)治験薬投与前の 21 日以内に医師による身体所見を受けた者。腎機能障害に関連する合併症状や疾患を有していても構わない。ただし、医師は治験に参加できるか否か、身体所見や臨床検査値の異常について精査・吟味し、説明する必要がある。</p> <p>(6)処方されている薬剤の治験中の使用については、特別な理由（名前を挙げて制限されている薬剤、薬理学的分類）で制限されていない限り許容される。1 日あたり 1 錠のアスピリンの予防的投与は許容される。治験薬投与前の 60 日以内に薬剤投与が必要な者、治験薬投与前の 30 日以内及び治験期間中に安定した薬剤の併用が必要な者。合併症のコントロールがされていても治療計画が頻繁に変わる者においては、医師の判断は当然のこと、治験依頼者の合意が得られた場合のみ登録可能とする。</p> <p>(7)循環器系疾患を併発している者であっても、治験結果に影響を与えないことが考えられる場合には、登録可能とする。心電図異常を有していても、臨床的に問題のない、あるいは許容される範囲内の異常と判断された場合には、治験依頼者の合意の下、登録可能とする。</p> <p>(8)安全性に懸念なく腎機能障害の程度が安定している者は、医師の診断により、異常な血液検査や血清検査を有していても登録可能とする。</p> <p>(9)治験薬投与前日から治験薬投与後 4 日まで実施医療機関に入院できる者</p> <p>(10)BMI が 16 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 以下の者</p> <p>(11)治験期間中激しい運動をしないことに同意した者</p> <p>(12)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者</p> <p>(13)1 日あたり 10 本以上のタバコ、2 本以上の葉巻、あるいは 2 本以上のパイプを吸わない者</p> |
|         | 除外基準         | <p>(1)既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値の異常を有し、医師により、被験者の安全性に影響を及ぼす可能性がある者と判断された者。ただし、臨床上問題となる既往歴を有する者でも、治験実施時期の病状が安定している場合は登録可能とする。</p> <p>(2)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者</p> <p>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者</p> <p>(4)治験開始前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者、又は既往のある者</p> <p>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者</p> <p>(7)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(8)ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠剤、又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(9)妊婦、授乳、出産後 6 ヶ月以内の者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-81 試験方法の概略（外国 190-014 試験）（続き）

| 項 目                   |              | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 腎機能障害患者               | 除外基準<br>(続き) | <p>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品、一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）、治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者、又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者、又は献血を行った者</p> <p>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス物、チンキ剤）又はハーブ含有製剤を服用した者、及び／又は同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者</p> <p>(14)コントロール不良の I 型あるいは II 型糖尿病患者</p> <p>(15)治験薬投与前の 3 年以内に腎臓移植を受けた者、エリテマトーデスあるいは腎臓癌の既往を有する者</p> <p>(16)軽度から高度のコントロール不良な高血圧（拡張期血圧&gt;110 mmHg 及び／又は収縮期血圧&gt;200 mmHg）を有する者。ただし、少なくとも登録前の 2 ヶ月間、同一の薬剤により中等度の高血圧のコントロールがされている者は登録可能とする。</p> |
|                       | 使用薬剤         | エスゾピクロン 1.5 mg（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   |              | 腎機能障害患者は食後少なくとも 8 時間後、健康成人は食後少なくとも 10 時間後にエスゾピクロン 3 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。また、全被験者において投与後 2 時間は絶食とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール |              | 表 2.7.6-82 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 評価項目                  |              | 薬物動態：<br>エスゾピクロン及び(S)デスメチルゾピクロンの $C_{max}$ , $t_{max}$ , $AUC_{0-last}$ , $AUC_{0-inf}$ , $t_{1/2}$ , $CL_R$ 及び尿中エスゾピクロン回収率                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                       |              | 安全性：<br>有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 症例数の<br>設定根拠          |              | $AUC_{0-last}$ の個体内変動の変動係数を 30%、健康成人と腎機能障害患者の平均値の比を 1.0 と仮定すると、被験者数が軽度、中等度、重度の腎機能障害患者群で各 8 例、健康成人 16 例（計 40 例）であれば、検出力 80%で平均値の比の 90%信頼区間が 67~150%に収まると推定された。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 目標症例数                 |              | 40 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 実施施設                  |              | 3 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施期間                  |              | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-82 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-014 試験）

| 観察・検査項目            | Visit 1 | Visit 2（入院中） |                                         |               |          |       |
|--------------------|---------|--------------|-----------------------------------------|---------------|----------|-------|
| 時期（日）              | -21～-1  | -1           | 1：投与                                    | 2             | 3        | 4     |
| 同意取得               | ○       |              |                                         |               |          |       |
| 既往歴                | ○       |              |                                         |               |          |       |
| 精神医学的病歴            | ○       |              |                                         |               |          |       |
| 選択基準・除外基準          | ○       | ○            |                                         |               |          |       |
| 身体所見 <sup>a)</sup> | ○       | ○            |                                         |               |          | 72 hr |
| バイタルサイン            | ○       | ○            | 投与前, 1 hr                               | 24 hr         | 48 hr    | 72 hr |
| 12誘導心電図            | ○       | ○            |                                         | 24 hr         |          | 72 hr |
| 臨床検査               | ○       | ○            | 4 hr                                    |               |          | 72 hr |
| B型・C型肝炎検査          | ○       |              |                                         |               |          |       |
| 尿中薬物検査             | ○       | ○            |                                         |               |          |       |
| 妊娠検査 <sup>b)</sup> | ○       | ○            |                                         |               |          | 72 hr |
| 入院                 |         | ○            |                                         |               |          |       |
| 治験薬投与              |         |              | ○                                       |               |          |       |
| 血漿中濃度測定用採血         |         |              | 投与前, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 16 hr | 24, 30, 36 hr | 48 hr    | 72 hr |
| 尿中濃度測定用蓄尿          |         |              | 投与前, 0～6, 6～24 hr                       | 24～48 hr      | 48～72 hr |       |
| クレアチニン・クリアランス測定用蓄尿 | 0～24 h  |              | 0～24 hr                                 |               |          |       |
| 併用薬剤               | ○       | ○            | ○                                       | ○             | ○        | ○     |
| 有害事象               |         | ○            | 1, 4, 12 hr                             | 24, 36 hr     | 48 hr    | 72 hr |
| 退院                 |         |              |                                         |               |          | ○     |

a)スクリーニング時は身長, 体重, 投与前日は体重の測定を含む

b)血清中妊娠検査はすべての女性に対してスクリーニング時のみ実施し, 妊娠の可能性のある女性に対して投与開始前日及び投与後 72 時間に実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.11.2 症例の内訳

本治験には 40 例の被験者（腎機能障害患者 24 例，健康成人 16 例）が参加し，全例が治験を完了した。治験薬を服用した 40 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.11.3 被験者背景

治験薬を服用した 40 例（腎機能障害患者 24 例，健康成人 16 例）の被験者背景を表 2.7.6-83 に示した。

腎機能障害患者（正常腎機能を含む）は，FDA ガイドラインに基づく分類を採用し，以下の 4 群とした。

- ・健康成人（正常腎機能）：CLcr  $\geq$  80 mL/min
- ・軽度腎機能障害患者：CLcr 50～79 mL/min
- ・中等度腎機能障害患者：CLcr 30～49 mL/min
- ・高度腎機能障害患者：CLcr < 30 mL/min

健康成人は腎機能障害患者と背景情報（性別）が大きく異ならず，年齢，身長，体重が平均値 $\pm$ 30%以内に収まる者とした。

表 2.7.6-83 被験者背景（外国 190-014 試験）

| 被験者                      | 健康成人<br>(n=16)                 | 腎機能障害患者                        |                                |                                           |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
|                          |                                | 軽度<br>(n=8)                    | 中等度<br>(n=8)                   | 高度<br>(n=8)                               |
| 人種                       |                                |                                |                                |                                           |
| 白人                       | 15 (93.8)                      | 7 (87.5)                       | 5 (62.5)                       | 6 (75.0)                                  |
| 黒人                       | 1 (6.3)                        | 1 (12.5)                       | 2 (25.0)                       | 1 (12.5)                                  |
| アジア人                     | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)                                   |
| ヒスパニック                   | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)                        | 1 (12.5)                       | 1 (12.5)                                  |
| 性別                       |                                |                                |                                |                                           |
| 男                        | 9 (56.3)                       | 6 (75.0)                       | 6 (75.0)                       | 5 (62.5)                                  |
| 女                        | 7 (43.8)                       | 2 (25.0)                       | 2 (25.0)                       | 3 (37.5)                                  |
| 年齢 (歳)                   | 43.6 $\pm$ 11.9<br>(23 – 58)   | 50.1 $\pm$ 9.4<br>(38 – 61)    | 49.3 $\pm$ 9.8<br>(32 – 64)    | 51.8 $\pm$ 11.1<br>(32 – 62)              |
| 身長 (cm)                  | 170.6 $\pm$ 8.1<br>(152 – 182) | 167.5 $\pm$ 6.8<br>(160 – 179) | 177.2 $\pm$ 8.1<br>(163 – 185) | 170.2 $\pm$ 12.3<br>(154 – 191)           |
| 体重 (kg)                  | 68.8 $\pm$ 11.4<br>(52 – 92)   | 71.2 $\pm$ 5.7<br>(63 – 78)    | 90.4 $\pm$ 22.3<br>(46 – 114)  | 78.5 $\pm$ 21.0<br>(49 – 122)             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.6 $\pm$ 3.0<br>(20 – 30)    | 25.4 $\pm$ 2.5<br>(23 – 29)    | 28.5 $\pm$ 5.9<br>(17 – 36)    | 26.9 $\pm$ 5.5<br>(18 – 36)               |
| 試験開始前<br>CLcr (mL/min)   | 120.6 $\pm$ 28.2<br>(82 – 172) | 66.9 $\pm$ 12.6<br>(51 – 93)   | 46.0 $\pm$ 10.9<br>(32 – 69)   | 22.4 $\pm$ 5.5 <sup>a)</sup><br>(13 – 28) |

（添付資料番号 5.3.3.3.4 の表 11.2-1 を抜粋し改変）

人種及び性別は例数（%），年齢，身長，体重，BMI，試験開始前 CLcr は平均値 $\pm$ 標準偏差（最小値–最大値）を示す。

a)n=7

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.11.4 薬物動態の結果**

エスゾピクロン 3 mg を健康成人及び軽度, 中等度, 高度の腎機能障害患者に単回投与したときのエスゾピクロンの血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6-19 に示した。また, 表 2.7.6-84 及び表 2.7.6-85 には, それぞれ, エスゾピクロン及び (S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータを示した。更に, エスゾピクロン及び (S)-脱メチルゾピクロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  について, 健康成人と腎機能障害患者で比較検討した結果を表 2.7.6-86 に示した。

エスゾピクロン 3 mg を健康成人及び軽度, 中等度, 高度の腎機能障害患者に単回投与したときのエスゾピクロンの血漿中薬物濃度推移は, いずれの群においても速やかな吸収を示した。腎機能障害患者におけるエスゾピクロンの  $t_{max}$  (中央値) は, 1 時間であり, 腎機能の重症度による吸収遅延の影響はなかった。エスゾピクロンの  $C_{max}$  は, すべての重症度の腎機能障害患者において, 8~25%上昇したが,  $C_{max}$  とクレアチニン・クリアランスとの間に有意な線形関係はなかった。エスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  は, すべての重症度の腎機能障害患者において, 29~47%増加し,  $AUC_{0-last}$  とクレアチニン・クリアランスとの間には弱い逆相関 ( $r=-0.33$ ) が認められた。すべての重症度の腎機能障害患者において, エスゾピクロンの  $t_{1/2}$  は, 健康成人と比較し 1.3~1.8 時間の延長を認めたが, その値はいずれの群においてもオーバーラップしており, 重症度による違いは認められなかった。エスゾピクロンの腎クリアランスは, すべての重症度の腎機能障害患者において, 健康成人と比較して 53~68%低下したものの, クレアチニン・クリアランスとの間にほとんど相関は認めなかった ( $r=0.29$ )。エスゾピクロンの尿中回収率は, 健康成人 (6.76%) と比較し, 軽度, 中等度, 高度の腎機能障害患者において, それぞれ 6.75%, 5.91%, 4.92%と重症度に伴い低下した。しかしながら, 健康成人においてエスゾピクロンの尿中回収率は 10%未満のため, 腎機能障害患者におけるこの程度の尿中回収率の低下が, エスゾピクロンの暴露量に直接影響を与える可能性は低いと考えられた。

エスゾピクロン 3 mg を健康成人及び軽度, 中等度, 高度の腎機能障害患者に単回投与したときの (S)-脱メチルゾピクロンの血漿中薬物濃度推移は, いずれの群においても緩やかな生成 ( $t_{max}$  の中央値は, 6.00~10.00 時間) を示した。(S)-脱メチルゾピクロンの  $C_{max}$  は, すべての重症度の腎機能障害患者において, 17~43%上昇し,  $C_{max}$  とクレアチニン・クリアランスとの間には弱い直線関係 ( $r=-0.32$ ) が認められた。(S)-脱メチルゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  は, すべての重症度の腎機能障害患者において, 41~139%増加し,  $AUC_{0-last}$  とクレアチニン・クリアランスとの間には逆相関 ( $r=-0.60$ ) が認められた。すべての重症度の腎機能障害患者において, (S)-脱メチルゾピクロンの  $t_{1/2}$  は, 健康成人と比較し 2.3~6.7 時間の延長を認めた。(S)-脱メチルゾピクロンの腎クリアランスは, すべての重症度の腎機能障害患者において, 健康成人と比較し 49~82%低下し, クレアチニン・クリアランスとの間に高い相関を認めた ( $r=0.82$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

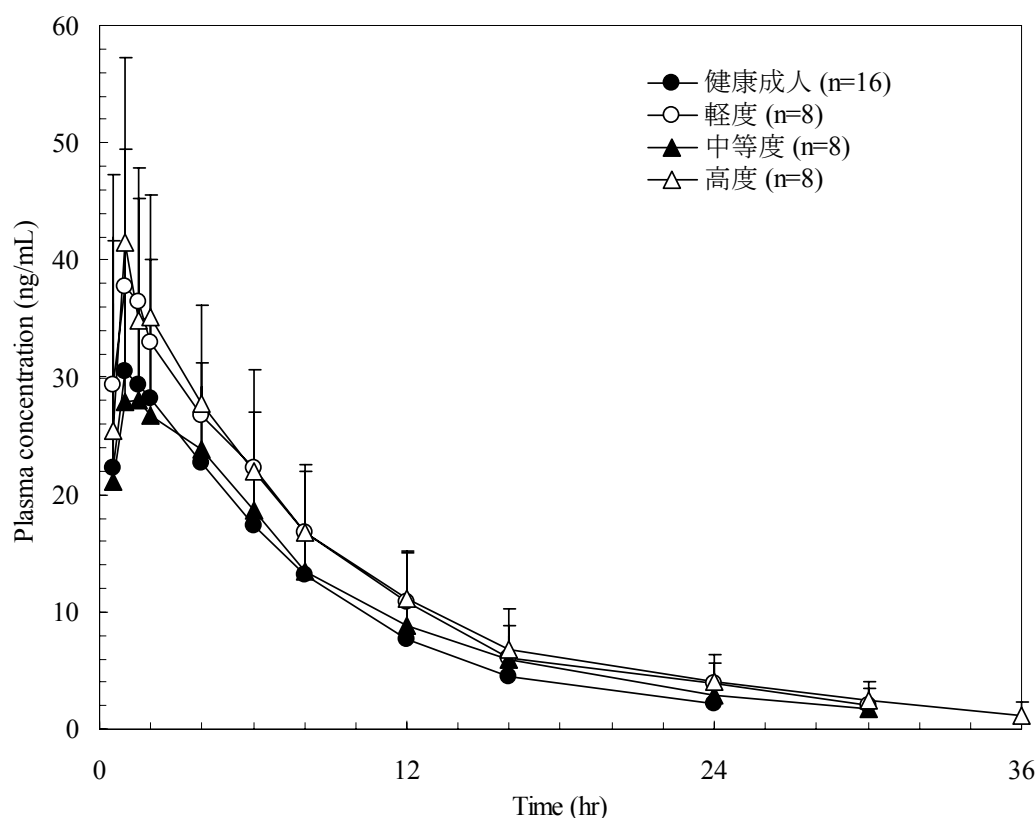


図 2.7.6-19 健康成人及び腎機能障害患者にエスゾピクロン 3 mg を単回投与したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-014 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.3.4 の図 11.4.1.1-1 を改変）  
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-84 エスゾピクロンを健康成人及び腎機能障害患者に単回投与したときのエスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-014 試験）

| エスゾピクロン<br>薬物動態パラメータ        | 健康成人<br>(n=16)      | 腎機能障害患者            |                    |                    |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                             |                     | 軽度<br>(n=8)        | 中等度<br>(n=8)       | 高度<br>(n=8)        |
| $C_{max}$ (ng/mL)           | $36.7 \pm 11.4$     | $43.1 \pm 10.6$    | $32.4 \pm 7.8$     | $43.4 \pm 15.4$    |
| $t_{max}^a$ (hr)            | 1.25 (0.50 – 4.08)  | 1.00 (0.50 – 1.50) | 1.00 (0.50 – 4.00) | 1.00 (0.50 – 2.00) |
| $AUC_{0-last}$ (ng • hr/mL) | $271.0 \pm 87.3$    | $372.3 \pm 118.2$  | $304.7 \pm 77.8$   | $385.6 \pm 139.4$  |
| $AUC_{0-inf}$ (ng • hr/mL)  | $284.5 \pm 91.4$    | $388.3 \pm 119.6$  | $319.1 \pm 78.5$   | $400.8 \pm 141.6$  |
| $t_{1/2}$ (hr)              | $6.12 \pm 1.94$     | $7.30 \pm 1.09$    | $7.60 \pm 1.66$    | $8.16 \pm 2.59$    |
| $CL_R$ (L/hr)               | $0.811 \pm 0.471^b$ | $0.564 \pm 0.593$  | $0.614 \pm 0.440$  | $0.496 \pm 0.396$  |
| 尿中回収率 (%)                   | $6.76 \pm 3.53^c$   | $6.75 \pm 6.65$    | $5.91 \pm 3.81$    | $4.92 \pm 2.13$    |

（添付資料番号 5.3.3.3.4 の表 11.4.1.3-1 を改変）

平均値±標準偏差を示す。

a) $t_{max}$  については、中央値（最小値-最大値）を示す。 b)n=14 c)n=15

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-85 エスゾピクロンを健康成人及び腎機能障害患者に単回投与したときの  
(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (外国 190-014 試験)

| (S)-脱メチルゾピクロン<br>薬物動態パラメータ | 健康成人<br>(n=16)              | 腎機能障害患者                     |                            |                              |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                            |                             | 軽度<br>(n=8)                 | 中等度<br>(n=8)               | 高度<br>(n=8)                  |
| $C_{max}$ (ng/mL)          | 3.44 ± 0.85                 | 4.10 ± 0.96                 | 3.40 ± 1.25                | 4.55 ± 1.33                  |
| $t_{max}^a$ (hr)           | 6.00 (1.00 – 16.00)         | 8.00 (4.00 – 12.00)         | 10.00 (6.00 – 16.00)       | 8.00 (6.00 – 12.00)          |
| $AUC_{0-last}$ (ng・hr/mL)  | 46.77 ± 16.03               | 64.04 ± 19.38               | 61.60 ± 29.47              | 104.51 ± 42.78               |
| $AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL)   | 70.00 ± 21.97 <sup>b)</sup> | 97.92 ± 21.72 <sup>c)</sup> | NC <sup>d)</sup>           | 158.87 ± 16.60 <sup>c)</sup> |
| $t_{1/2}$ (hr)             | 9.71 ± 3.10                 | 11.66 ± 3.30 <sup>c)</sup>  | 17.52 ± 4.23 <sup>c)</sup> | 14.83 ± 3.24 <sup>c)</sup>   |
| $CL_R$ (L/hr)              | 14.68 ± 6.88 <sup>f)</sup>  | 7.95 ± 4.17 <sup>g)</sup>   | 5.87 ± 4.43                | 2.86 ± 1.56                  |

平均値±標準偏差を示す。

(添付資料番号 5.3.3.3.4 の表 11.4.1.6-1 を改変)

NC : n&lt;3 のため要約統計量算出不可

a)  $t_{max}$  については, 中央値 (最小値-最大値) を示す。

b) n=8 c) n=5 d) n=2 e) n=6 f) n=14 g) n=7

表 2.7.6-86 健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータの比較  
(共分散分析) (外国 190-014 試験)

|                   | 薬物動態<br>パラメータ<br>(単位)        | 腎機能別<br>(n=被験者数) | 幾何平均値 | 幾何平均値<br>の比 (%) <sup>a)</sup> | 幾何平均値の<br>比の 90%信頼<br>区間 (%) <sup>a)</sup> |
|-------------------|------------------------------|------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| エスゾピ<br>クロン       | $C_{max}$<br>(ng/mL)         | 軽度 (n=8)         | 40.5  | 122.49                        | [97.5, 153.8]                              |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 35.5  | 107.57                        | [83.1, 139.2]                              |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 41.4  | 125.24                        | [99.1, 158.2]                              |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 33.0  |                               |                                            |
|                   | $AUC_{0-last}$<br>(ng・hr/mL) | 軽度 (n=8)         | 349.0 | 141.20                        | [108.8, 183.2]                             |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 319.7 | 129.35                        | [96.3, 173.7]                              |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 362.2 | 146.54                        | [112.2, 191.5]                             |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 247.2 |                               |                                            |
|                   | $AUC_{0-inf}$<br>(ng・hr/mL)  | 軽度 (n=8)         | 365.2 | 140.22                        | [108.9, 180.6]                             |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 334.0 | 128.25                        | [96.3, 170.8]                              |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 377.8 | 145.05                        | [111.9, 188.1]                             |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 260.5 |                               |                                            |
|                   | $t_{1/2}$<br>(hr)            | 軽度 (n=8)         | 7.29  | 121.95                        | [101.4, 146.7]                             |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 7.23  | 120.89                        | [98.1, 149.0]                              |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 7.76  | 129.77                        | [107.4, 156.9]                             |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 5.98  |                               |                                            |
| (S)-脱メチル<br>ゾピクロン | $C_{max}$<br>(ng/mL)         | 軽度 (n=8)         | 3.84  | 121.98                        | [102.5, 145.2]                             |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 3.68  | 116.86                        | [95.9, 142.3]                              |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 4.51  | 143.36                        | [119.9, 171.4]                             |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 3.15  |                               |                                            |
|                   | $AUC_{0-last}$<br>(ng・hr/mL) | 軽度 (n=8)         | 58.0  | 140.61                        | [107.4, 184.0]                             |
|                   |                              | 中等度 (n=8)        | 65.4  | 158.55                        | [116.9, 215.0]                             |
|                   |                              | 高度 (n=8)         | 98.8  | 239.33                        | [181.6, 315.4]                             |
|                   |                              | 健康成人 (n=16)      | 41.3  |                               |                                            |

(添付資料番号 5.3.3.3.4 の表 11.4.1.3-2 及び 11.4.1.6-2 を抜粋し改変)

a) 健康成人に対する腎機能障害患者の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示す。

体重を共変量に組み込んだ。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.11.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-87 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-35 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-36 に示した。

エスゾピクロン 3 mg は、腎機能障害患者において安全及び良好な忍容性を示した。

死亡例、中止に至った有害事象はなかった。健康成人、中等度及び高度の腎機能障害患者で認められたすべての有害事象は、軽度及び中等度であった。また、軽度の腎機能障害患者で認められたすべての有害事象は、軽度であった。予測できない有害事象（尿路感染）が 1 件みられたが、治験薬との因果関係は否定された。健康成人、中等度及び高度の腎機能障害患者で認められた最も頻度の高い有害事象は傾眠（25.0～56.3%）及び味覚異常（不快な味）（25.0～37.5%）であった。また、軽度の腎機能障害患者で認められた頻度の高い有害事象は傾眠（37.5%）であった。この傾眠は日中の薬物投与によって予測される有害事象であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見において臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-87 有害事象及び副作用（外国 190-014 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | 健康成人      |           | 腎機能障害患者  |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                            |           |           | 軽度       |          | 中等度      |          | 高度       |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                     | 有害事象      | 副作用       | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                                                     | 16        |           | 8        |          | 8        |          | 8        |          |
| 合計                                                         | 15 (93.8) | 14 (87.5) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 6 (75.0) | 6 (75.0) | 4 (50.0) | 3 (37.5) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                | 3 (18.8)  | 1 (6.3)   | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                                              | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                                             | 1 (6.3)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位反応（Injection site reaction）                            | 1 (6.3)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頸部痛（Neck pain）                                             | 1 (6.3)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 疼痛（Pain）                                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                     | 2 (12.5)  | 2 (12.5)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 3 (37.5) | 2 (25.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                            | 2 (12.5)  | 2 (12.5)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                        | 10 (62.5) | 10 (62.5) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 5 (62.5) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) |
| 錯乱（Confusion）                                              | 2 (12.5)  | 2 (12.5)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                          | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経過敏（Nervousness）                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| ゆったり感（Feeling relaxed）                                     | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-34 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-87 有害事象及び副作用（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 健康成人      |           | 腎機能障害患者  |          |          |          |          |          |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                  |           |           | 軽度       |          | 中等度      |          | 高度       |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                           | 有害事象      | 副作用       | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                                           | 16        |           | 8        |          | 8        |          | 8        |          |
| 合計                                               | 15 (93.8) | 14 (87.5) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 6 (75.0) | 6 (75.0) | 4 (50.0) | 3 (37.5) |
| 傾眠（Somnolence）                                   | 9 (56.3)  | 9 (56.3)  | 3 (37.5) | 3 (37.5) | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) |
| 会話障害（Speech disorder）                            | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (25.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻出血（Epistaxis）                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                                   | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 発疹（Rash）                                         | 1 (6.3)   | 1 (6.3)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 6 (37.5)  | 6 (37.5)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）                     | 6 (37.5)  | 6 (37.5)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-34 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.11.6 結論**

いずれの重症度（軽度，中等度及び高度）の腎機能障害患者においても，エスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  は，対照の健康成人と比べて 50%を超える増加を示さず，吸収速度にも変化はみられなかった。健康成人群に対する，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者の  $AUC_{0-last}$  の比はそれぞれ 141.20%（90%信頼区間：108.8～183.2%），129.35%（90%信頼区間：96.3～173.7%）及び 146.54%（90%信頼区間：112.2～191.5%）であった。投与後の血漿中濃度は，これまでのエスゾピクロン臨床試験で良好な忍容性の得られている範囲内に保たれていた。(S)-脱メチルゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  は腎機能障害の重症度に応じて増加する傾向がみられたが，(S)-脱メチルゾピクロンの平均血漿中濃度はエスゾピクロンのおよそ 1/6～1/3.7 程度であった。(S)-脱メチルゾピクロンは顕著な睡眠作用を有さないことから，この重症度による(S)-脱メチルゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  の変化は，臨床的に重要ではないと考えられた。

エスゾピクロン 3 mg は，腎機能障害患者において概して安全かつ良好な忍容性を示した。腎機能障害患者に対してエスゾピクロンを投与したことにより，有害事象の件数や重症度，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図の結果に臨床的に意義のある変化を生じなかった。したがって，平均  $AUC_{0-last}$  の増加が，エスゾピクロンの安全性プロファイルに悪影響を及ぼしているとはいえないと考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.12 外国 190-015 試験 [アルコールとの薬物相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.2)

## 2.7.6.12.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時のアルコールによる精神運動機能等への検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-88 に示した。

表 2.7.6-88 試験方法の概略 (外国 190-015 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロン及びアルコールを同時投与したときの日中の認知機能、日中の姿勢に及ぼす影響を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 選択基準      | (1)組み入れ時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を示す同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は広く受け入れられる避妊法により避妊を行うことができ、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 1 日以上実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者、肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(8)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)実施医療機関に入院中に激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)尿中薬物検査が陰性である者<br>(11)アルコール依存症スケールにより中等度以上のスコアを示す者<br>(12)英語を読むことができる者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)2 期の試験 1 日の治験薬投与開始前の 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往のある者、臨床上問題となる肝臓・腎臓の異常が認められる者、薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良、消化管手術の既往のある者<br>(4)治験開始前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物／アルコールの乱用又は依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者<br>(7)HIV の血清反応が陽性である者<br>(8)エスゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、治験薬の添加剤又はオレンジに対する過敏症を有する者                                                                                                                         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-88 試験方法の概略（外国 190-015 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(9)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(10)治験開始前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 又はこれらの薬剤を治験参加中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(11)治験開始前の 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者又は献血を行った者</p> <p>(12)Visit 2 の試験 1 日の治験開始前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内に禁煙の目的でタバコ又はニコチン含有製剤を使用した者, 又はスクリーニング時の検査でコチニンが陽性であった者</p> <p>(14)ハーブ系サプリメント (錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤) 又はハーブ含有製剤を同意取得前の 14 日以内に服用した者, 又はセントジョーンズワートを同意取得前 30 日以内に服用した者</p> <p>(15)治験開始前の 48 時間以内にアルコール含有飲料又はアルコール含有食物を摂取した者</p> <p>(16)非飲酒者に分類される者</p> |
| 使用薬剤                  | <p>エスゾピクロン 1, 1.5 mg, プラセボ (錠剤)</p> <p>アルコール (エタノール 0.70 g/kg), プラセボ (液体)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>被験者は無作為クロスオーバー法により, 4 群に割り付け, 投与期ごとに以下の治験薬を A→B→D→C, B→C→A→D, C→D→B→A 又は D→A→C→B の順に服用した。</p> <p>A: エスゾピクロンプラセボ/アルコール (エタノール) プラセボ</p> <p>B: エスゾピクロンプラセボ/アルコール (エタノール 0.70 g/kg)</p> <p>C: エスゾピクロン 3.5 mg/アルコール (エタノール) プラセボ</p> <p>D: エスゾピクロン 3.5 mg/アルコール (エタノール 0.70 g/kg)</p> <p>被験者は Visit 2, 3, 4 及び 5 の 1 日目の朝 8:00 頃, 前夜 21:00 頃からの絶食後, 治験薬を単回投与した。外国 190-001, 190-002, 190-005 試験の結果からエスゾピクロンに対する E<sub>max</sub> は投与後 1~1.5 時間に達すると予測されるため, ほぼ同じ時間にアルコールを摂取した。アルコールとエスゾピクロンは同時に服用した。</p>                                       |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-89 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 評価項目                  | <p>薬力学的効果:</p> <p>Cognitive drug research (CDR) 評価 (空間記憶能力, 言語認識, 二次的な記憶の質, 数字記憶能力, 言語の即時再生, 画像の認識, 注意力, 自己抑制等)</p> <p>安全性:</p> <p>有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 身体所見</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目標症例数                 | 24 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 実施施設                  | 1 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 実施期間                  | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-89 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-015 試験）

| Visit                  | Visit 1 | Visit 2, 3, 4, 5 |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
|------------------------|---------|------------------|-----|---|----|----|----|----|---|---|---|----|-----------------|
| 時期（日）                  |         | -1               |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | 2               |
| 観察・検査項目                | スクリーニング | 投与前              | 分   |   |    |    |    | 時間 |   |   |   |    | 24              |
|                        |         |                  | -45 | 0 | 30 | 60 | 90 | 2  | 4 | 6 | 8 | 12 |                 |
| 同意取得                   | ○       |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| 既往歴                    | ○       | ○                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| 精神医学的病歴                | ○       |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| 身体所見                   | ○       | ○                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○ <sup>a)</sup> |
| 12誘導心電図                | ○       | ○ <sup>b)</sup>  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○ <sup>a)</sup> |
| 臨床検査                   | ○       | ○ <sup>b)</sup>  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○ <sup>a)</sup> |
| B型・C型肝炎検査              | ○       |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| 妊娠検査                   | 血清      | 尿                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | 血清              |
| 尿中薬物検査                 | ○       | ○                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○ <sup>a)</sup> |
| 尿中コチニン検査               | ○       | ○                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○ <sup>a)</sup> |
| 治験薬投与                  |         |                  |     | ○ |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| バイタルサイン                | ○       | ○                | ○   |   |    | ○  |    |    | ○ |   |   | ○  | ○               |
| 併用薬剤                   | ○       | ○                |     |   |    | ○  |    |    | ○ |   |   | ○  | ○               |
| 有害事象                   |         | ○                |     |   |    | ○  |    |    | ○ |   |   | ○  | ○               |
| つま先・かかと歩き試験<br>ロンベルグ試験 | ○       |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○               |
| 飲酒検知器による検査             |         |                  |     |   | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ |   |   |    | ○               |
| CDR評価                  |         |                  | ○   |   |    | ○  |    | ○  | ○ |   | ○ | ○  | ○               |
| アルコール依存スケール評価          | ○       |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| CDRトレーニング              |         | ○                |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    |                 |
| 退院                     |         |                  |     |   |    |    |    |    |   |   |   |    | ○               |

a)Visit 5 の 2 日目のみ実施

b)Visit 2 のみ実施

## 2.7.6.12.2 症例の内訳

24 例の被験者が二重盲検期へ無作為化された。22 例の被験者が治験実施計画書で規定された検査・観察項目を完了した。中止した被験者は 2 例であり、中止理由の内訳は、1 例が被験者から中止の申し出があり Visit 4 の 3 期に来院しなかったため、1 例が Visit 3 の 2 期の来院時に投与前の尿中薬物検査が陽性を示したためであった。

## 2.7.6.12.3 被験者背景

治験に組み入れられた 24 例の被験者背景を表 2.7.6-90 に示した。

24 例の被験者のうち、19 例は男性、5 例は女性であった。16 例が白人、7 例が黒人、1 例がヒスパニック系であった。登録時の年齢は 20～52 歳であり、平均年齢は 34 歳であった。身長は 160～195 cm、体重は 57～93 kg で平均体重は 77 kg であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-90 被験者背景（外国 190-015 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 性別                              | 人種                                                | 年齢<br>(歳)                   | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)              | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=24) | 男<br>19 (79.2)<br>女<br>5 (20.8) | 白人 16 (66.7)<br>黒人 7 (29.2)<br>ヒスパニック系<br>1 (4.2) | 33.6 ±<br>11.4<br>(20 – 52) | 174.0 ± 9.0<br>(160 – 195) | 76.9 ± 9.3<br>(57 – 93) | 25.4 ± 2.0<br>(22 – 29)     |

(添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.1.2 から抜粋)

性別、人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重及び BMI の値は平均値±標準偏差（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6.12.4 薬力学的効果の結果

合計 144 の相互比較（投与後 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間における 24 の CDR 評価項目）を検討した結果、以下の 10 の測定時期と CDR 評価項目の相互比較において、エスゾピクロンとアルコールの同時投与による影響による相乗効果が有意に大きかった。

- ・ 空間記憶能力（感度指数）；投与後 1 時間
- ・ 言語認識（感度指数）；投与後 4 時間
- ・ 二次的な記憶の質；投与後 4 時間
- ・ 数字記憶能力（反応の速さ）；投与後 8, 12, 24 時間
- ・ 言語の即時再生（再生した言語の割合）；投与後 12 時間
- ・ 画像認識（反応の速さ）；投与後 8 時間
- ・ 注意力；投与後 24 時間
- ・ 自己抑制；投与 24 時間

これらの CDR 評価項目のうち、空間記憶能力、言語認識、二次的な記憶の質の 3 項目は薬効が最大となる単一の測定時期（過去の試験結果から単剤投与で最大濃度になると予測される時間に基づく）において相乗効果について有意に大きかった。その他の結果は多くの比較要因や投与前の差に起因するものと考えられた。

空間記憶能力、言語認識、二次的な記憶の質の各投与群の結果をそれぞれ図 2.7.6-20, 図 2.7.6-21, 図 2.7.6-22 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

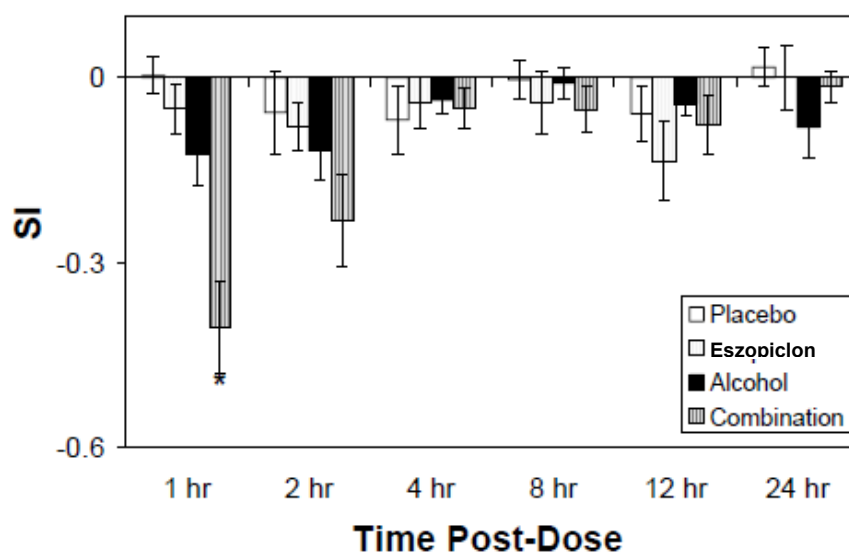


図 2.7.6-20 空間記憶能力（感度指数）（外国 190-015 試験）

（添付資料 5.3.5.4.2 の図 11.4.1-2）

Placebo：プラセボ, Eszopiclone：エスゾピクロン

Alcohol：アルコール, Combination：エスゾピクロン+アルコールの同時投与

投与前から各時点の変化量に対して、アルコール投与の有無、エスゾピクロン投与の有無、時期、投与順及び交互作用（アルコール投与の有無×エスゾピクロン投与の有無）を因子として含めた ANOVA モデルにおける交互作用の検定

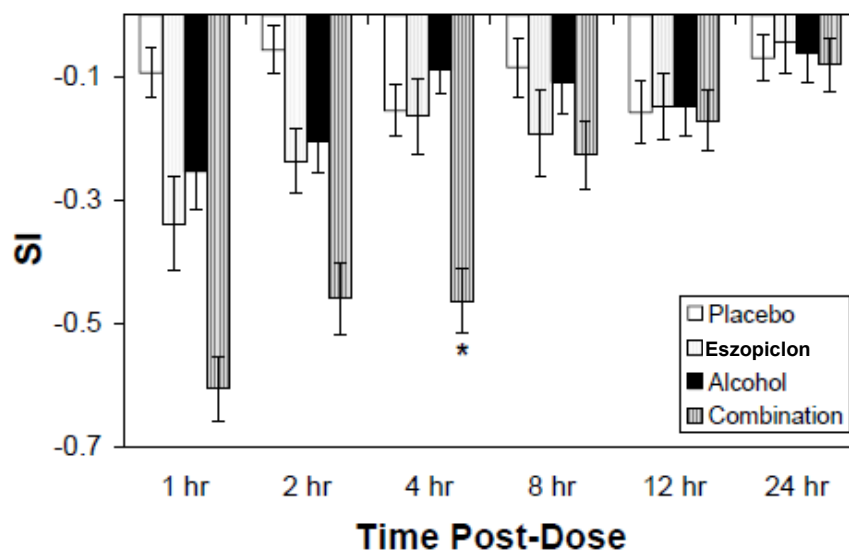


図 2.7.6-21 言語認識（感度指数）（外国 190-015 試験）

（添付資料 5.3.5.4.2 の図 11.4.1-4）

Placebo：プラセボ, Eszopiclone：エスゾピクロン

Alcohol：アルコール, Combination：エスゾピクロン+アルコールの同時投与

投与前から各時点の変化量に対して、アルコール投与の有無、エスゾピクロン投与の有無、時期、投与順及び交互作用（アルコール投与の有無×エスゾピクロン投与の有無）を因子として含めた ANOVA モデルにおける交互作用の検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

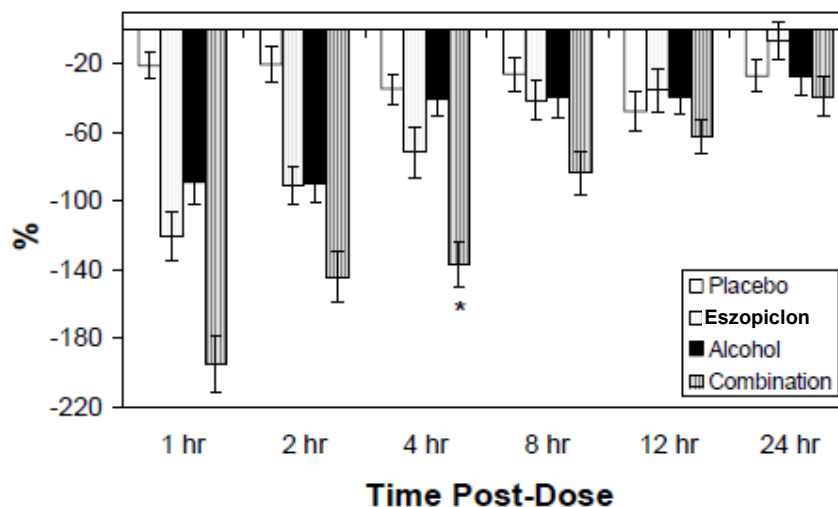


図 2.7.6-22 二次的な記憶の質（外国 190-015 試験）

（添付資料 5.3.5.4.2 の図 11.4.1-7）

Placebo：プラセボ，Eszopiclone：エスゾピクロン

Alcohol：アルコール，Combination：エスゾピクロン+アルコールの同時投与

投与前から各時点の変化量に対して、アルコール投与の有無、エスゾピクロン投与の有無、時期、投与順及び交互作用（アルコール投与の有無×エスゾピクロン投与の有無）を因子として含めた ANOVA モデルにおける交互作用の検定

その他、統計学的に有意な効果がみられた項目があったが、これらは一般的に相加的であり、予測される時間よりも早い時期にみられた。しかしながら、個人差による影響、相加効果はエスゾピクロンとアルコールの同時投与による影響が個人差による影響よりも大きく、薬理作用によるものと予測されるため、臨床的に問題とならないと考えられた。エスゾピクロンとアルコールの同時投与の影響が個人差による影響よりも小さい場合、関連するより大きなリスクは考えにくい（予測されるよりも障害が少ない）、臨床的に問題とならないと考えられる。

## 2.7.6.12.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-91 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-38 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-39 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロン群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して高かった（エスゾピクロン群 72.7～87.0%，プラセボ群 20.8～81.8%）。高頻度に認められた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現率）は、頭痛、悪心、嘔吐、アルコール不耐性、浮動性めまい、傾眠、視覚異常、味覚異常（不快な味）であった。傾眠、浮動性めまいは中枢神経系の症状であり、エスゾピクロンとアルコールを日中に投与したことによる薬理学的影響と考えられた。味覚異常（不快な味）はゾピクロン又はエスゾピクロンを投与した際によくみられる有害事象である。

有害事象の重症度はほとんどが中枢神経系の症状と関連した軽度（64.4%）及び中等度（25.4%）であり、日中に鎮静睡眠薬を投与した際に予測できる有害事象であった。

重症度が高度の因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現例数はエスゾピクロンプラセボ／アルコール群、エスゾピクロン／アルコールプラセボ群、エスゾピクロン／アルコール群で同様であり、エスゾピクロンプラセボ／アルコールプラセボ群では重症度が高度の有害

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

事象はなかった。重症度が中等度の副作用はエスゾピクロン／アルコール群に発現例数が最も多かった。7 例（30.4%）の被験者が中等度の有害事象を発現しており、頻度の高い有害事象は消化器系（悪心、嘔吐等）、神経系（傾眠等）に関連した有害事象であった。これらのすべての群のほとんどの被験者に発現した有害事象の重症度は軽度（16.7～54.5%）であった。エスゾピクロンプラセボ／アルコール群は有害事象を発現した被験者数が最も多いが（54.5%, 12/22 例）、重症度は軽度であった。

エスゾピクロンとアルコールの同時投与により（投与後に AST／ALT, CPK の一過性の上昇がみられた被験者 1 例を除き）、エスゾピクロンやアルコールの単独投与と比べて有害事象や臨床検査値の異常値は増加しなかった。

全般的にエスゾピクロンやアルコールの単独投与、エスゾピクロンとアルコールの同時投与により身体所見、神経学的検査、バイタルサイン、心電図に影響を及ぼさなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-91 有害事象及び副作用（外国 190-015 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ       |          |                 |           | エスゾピクロン 3.5 mg |           |                 |           |
|------------------------------------------------------------|------------|----------|-----------------|-----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
|                                                            | エタノール プラセボ |          | エタノール 0.70 g/kg |           | エタノール プラセボ     |           | エタノール 0.70 g/kg |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                     | 有害事象       | 副作用      | 有害事象            | 副作用       | 有害事象           | 副作用       | 有害事象            | 副作用       |
| 解析対象例数                                                     | 24         |          | 22              |           | 22             |           | 23              |           |
| 合計                                                         | 5 (20.8)   | 3 (12.5) | 18 (81.8)       | 17 (77.3) | 16 (72.7)      | 15 (68.2) | 20 (87.0)       | 19 (82.6) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                | 3 (12.5)   | 2 (8.3)  | 7 (31.8)        | 6 (27.3)  | 5 (22.7)       | 4 (18.2)  | 6 (26.1)        | 5 (21.7)  |
| 事故による外傷（Accidental injury）                                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                                              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 2 (9.1)        | 2 (9.1)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 背部痛（Back pain）                                             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 悪寒（Chills）                                                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 頭痛（Headache）                                               | 3 (12.5)   | 2 (8.3)  | 6 (27.3)        | 6 (27.3)  | 1 (4.5)        | 0 (0.0)   | 6 (26.1)        | 5 (21.7)  |
| 感染（Infection）                                              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                                                   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>                               | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 血管拡張（Vasodilatation）                                       | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 4 (18.2)        | 3 (13.6)  | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 6 (26.1)        | 6 (26.1)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                            | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                                            | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 悪心（Nausea）                                                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 5 (21.7)        | 5 (21.7)  |
| 嘔吐（Vomiting）                                               | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 4 (17.4)        | 4 (17.4)  |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 6 (26.1)        | 6 (26.1)  |
| アルコール不耐性（Alcohol intolerance）                              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 6 (26.1)        | 6 (26.1)  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 攣縮（Twitching）                                              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-37 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-91 有害事象及び副作用（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ       |          |                 |           | エスゾピクロン 3.5 mg |           |                 |           |
|------------------------------------|------------|----------|-----------------|-----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
|                                    | エタノール プラセボ |          | エタノール 0.70 g/kg |           | エタノール プラセボ     |           | エタノール 0.70 g/kg |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象       | 副作用      | 有害事象            | 副作用       | 有害事象           | 副作用       | 有害事象            | 副作用       |
| 解析対象例数                             | 24         |          | 22              |           | 22             |           | 23              |           |
| 合計                                 | 5 (20.8)   | 3 (12.5) | 18 (81.8)       | 17 (77.3) | 16 (72.7)      | 15 (68.2) | 20 (87.0)       | 19 (82.6) |
| 神経系（Nervous）                       | 1 (4.2)    | 1 (4.2)  | 11 (50.0)       | 11 (50.0) | 13 (59.1)      | 13 (59.1) | 15 (65.2)       | 15 (65.2) |
| 錯乱（Confusion）                      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| うつ病（Depression）                    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 5 (22.7)        | 5 (22.7)  | 2 (9.1)        | 2 (9.1)   | 7 (30.4)        | 7 (30.4)  |
| 情動不安定（Emotional lability）          | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 協調運動障害（Incoordination）             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 傾眠（Somnolence）                     | 1 (4.2)    | 1 (4.2)  | 5 (22.7)        | 5 (22.7)  | 11 (50.0)      | 11 (50.0) | 9 (39.1)        | 9 (39.1)  |
| 会話障害（Speech disorder）              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 思考異常（Thinking abnormal）            | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (9.1)         | 2 (9.1)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 振戦（Tremor）                         | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 回転性めまい（Vertigo）                    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 3 (13.0)        | 2 (8.7)   |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 0 (0.0)   |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (8.7)         | 2 (8.7)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 1 (4.2)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (8.7)         | 0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 0 (0.0)   |
| 皮膚小結節（Skin nodule）                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (4.3)         | 0 (0.0)   |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）     | 1 (4.2)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-37 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-91 有害事象及び副作用（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | プラセボ       |          |                 |           | エスゾピクロン 3.5 mg |           |                 |           |
|------------------------------------------|------------|----------|-----------------|-----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
|                                          | エタノール プラセボ |          | エタノール 0.70 g/kg |           | エタノール プラセボ     |           | エタノール 0.70 g/kg |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                   | 有害事象       | 副作用      | 有害事象            | 副作用       | 有害事象           | 副作用       | 有害事象            | 副作用       |
| 解析対象例数                                   | 24         |          | 22              |           | 22             |           | 23              |           |
| 合計                                       | 5 (20.8)   | 3 (12.5) | 18 (81.8)       | 17 (77.3) | 16 (72.7)      | 15 (68.2) | 20 (87.0)       | 19 (82.6) |
| 特殊感覚（Special Senses）                     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 7 (31.8)       | 7 (31.8)  | 7 (30.4)        | 7 (30.4)  |
| 視覚異常（Abnormal vision）                    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 1 (4.5)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 3 (13.0)        | 3 (13.0)  |
| 複視（Diplopia）                             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 1 (4.5)        | 1 (4.5)   | 1 (4.3)         | 1 (4.3)   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 6 (27.3)       | 6 (27.3)  | 3 (13.0)        | 3 (13.0)  |
| 泌尿器系（Urogenital）                         | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (4.5)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (20.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-37 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.12.6 結論**

エスゾピクロン及びアルコールの同時投与により、ほぼ相加的な精神運動機能の障害が起こった。精神運動機能障害は、薬効が最大になる投与後 1～4 時間に最も顕著になり、時間の経過とともに減少した。

本治験で、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象はみられなかった。また、有害事象の重症度は概して軽度～中等度で、鎮静鎮痛薬の日中投与によって発現することが予測可能な中枢神経系の症状が多かった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.13 外国 190-016 試験 [薬物乱用の可能性検討試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.3)

## 2.7.6.13.1 試験方法

ベンゾジアゼピン乱用歴のある健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の薬物乱用の可能性の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-92 に示した。

表 2.7.6-92 試験方法の概略 (外国 190-016 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目的        | ベンゾジアゼピン乱用歴のある健康成人を対象にエスゾピクロンを投与したときの乱用の可能性をジアゼパムとプラセボと比較して評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、6 期クロスオーバー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 対象        | ベンゾジアゼピン乱用歴のある健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 選択基準      | (1)組み入れ時の年齢が 21 歳以上 50 歳以下の男女<br>(2)非治療目的によるベンゾジアゼピン系薬剤の悪用又は乱用の自発報告で定義されるベンゾジアゼピン乱用歴のある者<br>(3)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守し、治験薬投与前日から治験薬投与後 2 日まで実施医療機関に入院する意思がある旨を示す同意文書に署名した者<br>(4)少なくとも 6 学年レベルの読解力のある者<br>(5)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。閉経後の女性、身体的に妊娠する能力のない女性、又は広く受け入れられる避妊法（子宮内避妊器具、ホルモン療法、避妊用ペッサリー、殺精子剤、禁欲）により避妊を行うことのできる女性。女性被験者が広く受け入れられる避妊法を行う場合、治験参加前の 3 ヶ月間は正常な月経周期を保たなければならない。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者。<br>(6)身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者、肝機能検査の値が正常域内にある者<br>(8)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)ベンゾジアゼピンの身体依存があることが治験責任医師により医学的に判断された者<br>(3)試験 0 日の Narcan 誘発試験によりオピエートの身体依存があることが治験責任医師により医学的に判断された者<br>(4)アルコールの身体依存があることが治験責任医師により医学的に判断された者、治験薬投与開始日（試験 0 日）の飲酒検知器でアルコール反応が陽性となった者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-92 試験方法の概略（外国 190-016 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(5)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往のある者, 臨床上問題となるような肝臓・腎臓の異常が認められる者, 薬物の吸収又は代謝に影響を及ぼす吸収不良, 消化管手術の既往のある者</p> <p>(6)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞等）があると医学的に診断された者, 又は既往のある者。アルコール又は薬物の乱用は含まない。</p> <p>(7)妊婦, 授乳中の者</p> <p>(8)Visit 2 の試験 1 日の治験薬投与開始前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者, 又は献血を行った者</p> <p>(9)Visit 2 の試験 1 日の治験薬投与開始前の 30 日以内又は半減期の 6 倍のいずれかの期間内に治験薬を服用した者</p> <p>(10)治験薬投与開始前の 14 日以内に医療用医薬品（選択基準の 5 に該当する薬剤は除く）を服用した者, 医学専門家により特別に判断された場合を除き, 治験参加中に薬剤による治療, 一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）, ハーブ製剤が必要になると予想される者</p> |
| 使用薬剤                  | <p>エスゾピクロン 1.5 mg, プラセボ（錠剤）</p> <p>ジアゼパム 10 mg, プラセボ（カプセル剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>被験者は無作為クロスオーバー法により, 6 群に割り付け, 投与期ごとに以下の治験薬を A→C→B→E→F→D , B→D→C→F→A→E , C→E→D→A→B→F , D→F→E→B→C→A , E→A→F→C→D→B 又は F→B→A→D→E→C の順に服用した。</p> <p>A : プラセボ<br/>B : ジアゼパム 10 mg<br/>C : ジアゼパム 20 mg<br/>D : エスゾピクロン 3 mg<br/>E : エスゾピクロン 6 mg<br/>F : エスゾピクロン 12 mg</p> <p>被験者は試験 1, 3, 5, 7, 9 及び 11 日の朝に 240 mL の水とともに治験薬を服用した。</p>                                                                                                                                                                         |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-93 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 評価項目                  | <p>薬力学的効果 :<br/>DRQS, DRQO, SDEQS, SDEQO, DIQ, ARCI, 感情プロフィール検査調査票, DSST, SVAQ, TEAQ</p> <p>安全性 :<br/>有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 身体所見</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目標症例数                 | 24 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 実施施設                  | 1 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施期間                  | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-93 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-016 試験）

| 観察・検査項目                                                   | Visit 1 | Visit 2         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------|---------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| 時期（日）                                                     | -14~-1  | 0               | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 同意取得                                                      | ○       |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 既往歴                                                       | ○       |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 精神医学的病歴                                                   | ○       |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 身体所見                                                      |         | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 身長                                                        | ○       |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 体重                                                        | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| バイタルサイン                                                   | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 12誘導心電図                                                   | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 臨床検査                                                      | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| B型・C型肝炎検査                                                 |         | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 尿中妊娠検査                                                    | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 尿中薬物検査                                                    | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 尿中薬物検査用採尿                                                 |         |                 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  |    |    |
| 飲酒検知器による検査                                                | ○       | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| つま先・かかと歩き試験                                               |         | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| ロンベルグ神経学的検査                                               |         | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| Narcan 誘発試験                                               |         | ○               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |
| 治験薬投与                                                     |         |                 | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| バイタルサイン                                                   |         |                 | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| DRQS, DRQO, SDEQS, SDEQO,<br>DIQ, ARCI, 感情プロフィール検査調<br>査票 |         |                 | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| DSST                                                      |         | ○ <sup>a)</sup> | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| SVAQ                                                      |         |                 | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| TEAQ                                                      |         |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | ○  |    |
| 眼科検査                                                      |         |                 | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |   | ○ |    | ○  |    |    |
| 有害事象                                                      |         | ○               | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  |
| 併用薬剤                                                      | ○       | ○               | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  |    |
| 退院                                                        |         |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | ○  |

a)DSST のトレーニングのみ実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.13.2 症例の内訳

無作為化された被験者 28 例のうち、4 例が 4 期の治験薬を投与後に中止した。24 例が治験実施計画書で計画された検査・観察項目を完了した。完了例の 24 例を薬力学的効果の解析対象集団とした。

## 2.7.6.13.3 被験者背景

無作為化された 28 例の被験者背景を表 2.7.6-94 に示した。

表 2.7.6-94 被験者背景（外国 190-016 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)          | 性別                              | 人種                         | 年齢<br>(歳)               | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)                  | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 無作為化された<br>被験者<br>(n=28) | 男<br>22 (78.6)<br>女<br>6 (21.4) | 白人 2 (7.1)<br>黒人 26 (92.9) | 40.6 ± 5.0<br>(32 – 49) | 172.6 ± 6.7<br>(155 – 182) | 71.4 ±<br>13.0<br>(45 – 93) | 23.9 ± 4.1<br>(18 – 33)     |

(添付資料 5.3.5.4.3 の表 11.2-1)

性別、人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重及び BMI の値は平均値±標準偏差（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6.13.4 薬力学的効果の結果

本項では薬物乱用の可能性を評価する主要評価項目のうち以下の 4 項目の結果を示した。

- ・ DRQS (Item 2 ; 嗜好性「Do you like the drug effect you are feeling now?」) の E<sub>max</sub>
- ・ DRQS (Item 3 ; 嫌悪感「Do you dislike the drug effect you are feeling now?」) の E<sub>max</sub>
- ・ 高揚感のスコアの E<sub>max</sub> (ARCI の Item 8, 12, 16, 18, 29, 34, 38 に「yes」と回答した数)
- ・ ベンゾジアゼピンの選好性のスコア (DIQ の Item 7 でベンゾジアゼピンを選択した総数)

DRQS (Item 2 ; 嗜好性) 及び DRQS (Item 3 ; 嫌悪感) の E<sub>max</sub> をそれぞれ表 2.7.6-95, 表 2.7.6-96 に示した。

エスゾピクロン 6 mg 群, 12 mg 群の薬剤の嗜好性の平均スコアはプラセボ群と比べて有意差がみられたが (それぞれ p=0.0004, p<0.0001), エスゾピクロン 3 mg 群では有意差がみられなかった (p=0.1558)。したがって、被験者はエスゾピクロン 3 mg とプラセボの嗜好性を識別することができなかった。ジアゼパム 20 mg 群の薬剤の嗜好性の平均スコアはプラセボ群と比べて有意差がみられたが (p=0.0137), ジアゼパム 10 mg 群では有意差がみられなかった (p=0.4189)。ジアゼパム群の薬剤の嗜好性の用量反応性に有意差がみられなかったが (p=0.0934), エスゾピクロン群では有意差がみられた (p<0.0001)。エスゾピクロン群の薬剤の嗜好性の平均スコアはジアゼパム群と比べて有意差がみられた (p=0.0002) (表 2.7.6-95)。

エスゾピクロン 3 mg 群の薬剤の嫌悪感の平均スコアはプラセボ群と比べて有意差がみられ (p=0.0030), エスゾピクロン 6 mg 群, 12 mg 群においても有意差がみられた (それぞれ p=0.0079, p<0.0001)。ジアゼパム 20 mg 群の薬剤の嫌悪感の平均スコアはプラセボ群と比べて有意差がみられたが (p=0.0349), ジアゼパム 10 mg 群では有意差がみられなかった (p=0.4079)。ジアゼパム群の薬剤の嫌悪感の用量反応性に有意差がみられなかったが (p=0.1945), エスゾピクロン群では有意差がみられた (p=0.0074)。エスゾピクロン群の薬剤の嫌悪感の平均スコアはジアゼパム群と比べて有意差がみられた (p=0.0004) (表 2.7.6-96)。

エスゾピクロン 3 mg 群とジアゼパム 10 mg 群では薬剤の嗜好性に有意差がみられなかったが (p=0.5391), エスゾピクロン 3 mg 群の薬剤の嫌悪感にはジアゼパム 10 mg 群と比べて 3.5 倍の差がみられた (p=0.0294)。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-95 DRQS (Item 2 ; 嗜好性) の  $E_{\max}$  (外国 190-016 試験)

| $E_{\max}$       | プラセボ群<br>(n=24) | ジアゼパム             |                   | エスゾピクロン          |                  |                   |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                  |                 | 10 mg 群<br>(n=24) | 20 mg 群<br>(n=24) | 3 mg 群<br>(n=24) | 6 mg 群<br>(n=24) | 12 mg 群<br>(n=24) |
| 平均値              | 1.0             | 2.7               | 4.4               | 2.5              | 5.9              | 10.4              |
| 標準偏差             | 2.3             | 3.2               | 3.8               | 3.1              | 5.6              | 9.6               |
| 中央値              | 0.0             | 2.0               | 3.5               | 1.0              | 4.0              | 7.5               |
| 最小値-最大値          | 0 - 9           | 0 - 14            | 0 - 14            | 0 - 10           | 0 - 24           | 0 - 28            |
| プラセボ群との比較        |                 | p=0.4189          | p=0.0137          | p=0.1558         | p=0.0004         | p<0.0001          |
| ジアゼパムの用量反応性      |                 |                   | p=0.0934          |                  |                  |                   |
| エスゾピクロンの用量反応性    |                 |                   |                   |                  |                  | p<0.0001          |
| ジアゼパム 10mg 群との比較 |                 |                   |                   | p=0.5391         |                  |                   |
| ジアゼパム群の平均値との比較   |                 |                   |                   |                  |                  | p=0.0002          |

ベースラインからの変化量に対して、投与順、時期、性別、投与群及び1次の持ち越し効果を固定効果とし、被験者を変量効果として含めた線形モデルにおける投与群についての適切な対比を用いた比較

(添付資料 5.3.5.4.3 の表 11.4.1.1.1-1)

表 2.7.6-96 DRQS (Item 3 ; 嫌悪感) の  $E_{\max}$  (外国 190-016 試験)

| $E_{\max}$       | プラセボ群<br>(n=24) | ジアゼパム             |                   | エスゾピクロン          |                  |                   |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                  |                 | 10 mg 群<br>(n=24) | 20 mg 群<br>(n=24) | 3 mg 群<br>(n=24) | 6 mg 群<br>(n=24) | 12 mg 群<br>(n=24) |
| 平均値              | 0.0             | 1.5               | 3.8               | 5.3              | 4.8              | 10.1              |
| 標準偏差             | 0.0             | 3.8               | 7.0               | 9.6              | 8.8              | 11.6              |
| 中央値              | 0.0             | 0.0               | 1.0               | 0.0              | 0.0              | 5.0               |
| 最小値-最大値          | 0 - 0           | 0 - 18            | 0 - 28            | 0 - 28           | 0 - 28           | 0 - 28            |
| プラセボ群との比較        |                 | p=0.4079          | p=0.0349          | p=0.0030         | p=0.0079         | p<0.0001          |
| ジアゼパムの用量反応性      |                 |                   | p=0.1945          |                  |                  |                   |
| エスゾピクロンの用量反応性    |                 |                   |                   |                  |                  | p=0.0074          |
| ジアゼパム 10mg 群との比較 |                 |                   |                   | p=0.0294         |                  |                   |
| ジアゼパム群の平均値との比較   |                 |                   |                   |                  |                  | p=0.0004          |

ベースラインからの変化量に対して、投与順、時期、性別、投与群及び1次の持ち越し効果を固定効果とし、被験者を変量効果として含めた線形モデルにおける投与群についての適切な対比を用いた比較

(添付資料 5.3.5.4.3 の表 11.4.1.1.1-2)

ARCI による高揚感のスコアの  $E_{\max}$  を表 2.7.6-97 に示した。

エスゾピクロン 6 mg 群, 12 mg 群, ジアゼパム 20 mg 群の ARCI による高揚感のスコアはプラセボ群と比べて有意差がみられたが (それぞれ  $p=0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0001$ ), エスゾピクロン 3 mg 群, ジアゼパム 10 mg 群では有意差がみられなかった (それぞれ  $p=0.0768$ ,  $p=0.1496$ )。エスゾピクロン群, ジアゼパム群において用量反応性がみられた (それぞれ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

p=0.0008, p=0.0116)。エスゾピクロン群の高揚感の平均スコアはジアゼパム群と比べて有意差はみられなかった (p=0.1444)。

表 2.7.6-97 ARCI による高揚感のスコアの E<sub>max</sub> (外国 190-016 試験)

| E <sub>max</sub> | プラセボ群<br>(n=24) | ジアゼパム             |                   | エスゾピクロン          |                  |                   |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                  |                 | 10 mg 群<br>(n=24) | 20 mg 群<br>(n=24) | 3 mg 群<br>(n=24) | 6 mg 群<br>(n=24) | 12 mg 群<br>(n=24) |
| 平均値              | 0.4             | 1.0               | 1.9               | 1.1              | 1.9              | 2.4               |
| 標準偏差             | 1.1             | 1.2               | 1.7               | 1.8              | 1.8              | 2.2               |
| 中央値              | 0.0             | 0.5               | 1.5               | 0.0              | 1.5              | 2.0               |
| 最小値-最大値          | 0-4             | 0-4               | 0-5               | 0-6              | 0-5              | 0-7               |
| プラセボ群との比較        |                 | p=0.1496          | p=0.0001          | p=0.0768         | p=0.0001         | p<0.0001          |
| ジアゼパムの用量反応性      |                 |                   | p=0.0116          |                  |                  |                   |
| エスゾピクロンの用量反応性    |                 |                   |                   |                  |                  | p=0.0008          |
| ジアゼパム 10mg 群との比較 |                 |                   |                   | p=0.7383         |                  |                   |
| ジアゼパム群の平均値との比較   |                 |                   |                   |                  |                  | p=0.1444          |

ベースラインからの変化量に対して、投与順、時期、性別、投与群及び1次の持ち越し効果を固定効果とし、被験者を変量効果として因子に含めた線形モデルを用いて適切な対比を用いた比較

(添付資料 5.3.5.4.3 の表 11.4.1.1.1-3)

ベンゾジアゼピンの選好性のスコアを表 2.7.6-98 に示した。

エスゾピクロンの服用により「バルビツール剤又は睡眠薬」や「ベンゾジアゼピン系薬剤」の選好性が高かったが、「幻覚剤 (例 ; LSD, メスカリン, MDA, STP, エクスタシー)」や「エンジェルダスト, PCP (フェンシクリジン)」の選好性は高くなかった。

ジアゼパムの用量が高くなるにつれて「バルビツール剤又は睡眠薬」の選好性の増加がみられた。しかしながら、エスゾピクロンでは用量が高くなるにつれて「バルビツール剤又は睡眠薬」の選好性の増加はみられなかった。更にエスゾピクロン 3, 6, 12 mg 群の「バルビツール剤又は睡眠薬」を選好した割合はジアゼパム 20 mg 群よりも少なかった。

ジアゼパムの用量が高くなるにつれて「ベンゾジアゼピン系薬剤」の選好性の増加がみられた。しかしながら、エスゾピクロンでは用量が高くなるにつれて「ベンゾジアゼピン系薬剤」の選好性の増加はみられなかった。更にエスゾピクロン 3, 6, 12 mg 群の「ベンゾジアゼピン系薬剤」を選好した割合はジアゼパム 20 mg 群よりも少なかった。

エスゾピクロン及びジアゼパム服用時の「バルビツール剤又は睡眠薬」又は「ベンゾジアゼピン系薬剤」の選好性はプラセボよりも高い傾向がみられた。用量に関する統計学的な検討は行っていないが、薬剤の選好性の頻度はエスゾピクロンではプラトーを示しており、ジアゼパムでは示さなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-98 薬剤の選好性（累積反応）（外国 190-016 試験）

| 薬剤の選好性                                                | プラセボ群 | ジアゼパム   |         | エスゾピクロン |        |         |
|-------------------------------------------------------|-------|---------|---------|---------|--------|---------|
|                                                       |       | 10 mg 群 | 20 mg 群 | 3 mg 群  | 6 mg 群 | 12 mg 群 |
| モルヒネ, ヘロイン, ペルコダン又はメサドン（オピエート）                        | 3     | 3       | 3       | 8       | 16     | 28      |
| タルウィン又は TS（オピエート拮抗薬）                                  | 0     | 0       | 0       | 0       | 0      | 0       |
| Thorazine（クロルプロマジン）                                   | 0     | 0       | 0       | 0       | 0      | 1       |
| バルビツール剤又は睡眠薬（Qualudes, バルビツール酸塩, Ludes, ダミーのバルビツール剤等） | 4     | 20      | 42      | 28      | 30     | 33      |
| エラビル（抗うつ薬）                                            | 0     | 0       | 0       | 4       | 3      | 1       |
| LSD, メスカリン, MDA, STP, エクスタシー（幻覚剤）                     | 0     | 0       | 1       | 1       | 0      | 0       |
| バリウム, アチバン, Xanax（ベンゾジアゼピン系薬剤）                        | 17    | 45      | 73      | 52      | 65     | 63      |
| アンフェタミン, リタリン, コカイン, Preludin（興奮剤）                    | 0     | 4       | 3       | 0       | 1      | 1       |
| エンジェルダスト, PCP（フェンシクリジン）                               | 0     | 0       | 0       | 0       | 1      | 0       |

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 11.4.1.1.1-4）

## 2.7.6.13.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-99 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-41 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-42 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

ジアゼパム群、エスゾピクロン群を通じて発現頻度の高い有害事象は、高血圧、頻脈、傾眠、味覚異常（不快な味）、協調運動障害であった。高血圧、頻脈の発現頻度はプラセボ群と同様であった。更に、頻脈及び／又は高血圧を合併する被験者のほとんどは治験薬投与前にこれらの有害事象がみられていた。したがって、治験薬投与による影響であることは示せなかった。傾眠は治験薬を日中に投与したことによるものと考えられた。

臨床検査、バイタルサイン、心電図の検査項目に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-99 有害事象及び副作用（外国 190-016 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群     |           | ジアゼパム      |            |            |            | エスゾピクロン    |            |            |            |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                                     |           |           | 10 mg 群    |            | 20 mg 群    |            | 3 mg 群     |            | 6 mg 群     |            | 12 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象      | 副作用       | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                              | 27        |           | 26         |            | 27         |            | 27         |            | 26         |            | 27        |           |
| 合計                                  | 26 (96.3) | 26 (96.3) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (96.3) | 26 (96.3) |
| 全身系（Body as a Whole）                | 4 (14.8)  | 4 (14.8)  | 5 (19.2)   | 5 (19.2)   | 7 (25.9)   | 6 (22.2)   | 5 (18.5)   | 4 (14.8)   | 7 (26.9)   | 6 (23.1)   | 6 (22.2)  | 4 (14.8)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 背部痛（Back pain）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 悪寒（Chills）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                        | 4 (14.8)  | 4 (14.8)  | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 5 (18.5)   | 5 (18.5)   | 3 (11.1)   | 3 (11.1)   | 5 (19.2)   | 5 (19.2)   | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  |
| 疼痛（Pain）                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）           | 26 (96.3) | 26 (96.3) | 25 (96.2)  | 25 (96.2)  | 25 (92.6)  | 25 (92.6)  | 26 (96.3)  | 26 (96.3)  | 24 (92.3)  | 24 (92.3)  | 26 (96.3) | 26 (96.3) |
| 徐脈（Bradycardia）                     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 3 (11.1)   | 3 (11.1)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 高血圧（Hypertension）                   | 23 (85.2) | 23 (85.2) | 17 (65.4)  | 17 (65.4)  | 20 (81.5)  | 22 (81.5)  | 22 (81.5)  | 22 (81.5)  | 18 (69.2)  | 18 (69.2)  | 19 (70.4) | 19 (70.4) |
| 低血圧（Hypotension）                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 動悸（Palpitation）                     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 体位性低血圧<br>（Postural hypotension）    | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 6 (22.2)   | 6 (22.2)   | 5 (18.5)   | 5 (18.5)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 5 (18.5)  | 5 (18.5)  |
| 頻脈（Tachycardia）                     | 21 (77.8) | 21 (77.8) | 21 (80.8)  | 21 (80.8)  | 16 (59.3)  | 16 (59.3)  | 18 (66.7)  | 18 (66.7)  | 20 (76.9)  | 20 (76.9)  | 22 (81.5) | 22 (81.5) |
| 血管拡張（Vasodilatation）                | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 消化器系（Digestive）                     | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 3 (11.1)   | 3 (11.1)   | 10 (37.0)  | 10 (37.0)  | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 9 (33.3)  | 9 (33.3)  |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 便秘（Constipation）                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 5 (18.5)   | 5 (18.5)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 3 (11.5)   | 3 (11.5)   | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-40 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-99 有害事象及び副作用（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群     |           | ジアゼパム      |            |            |            | エスゾピクロン    |            |            |            |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                                     |           |           | 10 mg 群    |            | 20 mg 群    |            | 3 mg 群     |            | 6 mg 群     |            | 12 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象      | 副作用       | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                              | 27        |           | 26         |            | 27         |            | 27         |            | 26         |            | 27        |           |
| 合計                                  | 26 (96.3) | 26 (96.3) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (96.3) | 26 (96.3) |
| 筋骨格系<br>(Musculoskeletal)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.4)    | 1 (3.7)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 筋肉痛 (Myalgia)                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋無力症 (Myasthenia)                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 神経系 (Nervous)                       | 9 (33.3)  | 9 (33.3)  | 19 (73.1)  | 19 (73.1)  | 26 (96.3)  | 26 (96.3)  | 23 (85.2)  | 23 (85.2)  | 21 (80.8)  | 21 (80.8)  | 25 (92.6) | 25 (92.6) |
| 異常な夢<br>(Abnormal dreams)           | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  |
| 健忘 (Amnesia)                        | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 4 (14.8)   | 4 (14.8)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 6 (23.1)   | 6 (23.1)   | 10 (37.0) | 10 (37.0) |
| 無感情 (Apathy)                        | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 錯乱 (Confusion)                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 4 (14.8)   | 4 (14.8)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 10 (37.0) | 10 (37.0) |
| 離人症 (Depersonalization)             | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| うつ病 (Depression)                    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい (Dizziness)                  | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 7 (25.9)   | 7 (25.9)   | 3 (11.1)   | 3 (11.1)   | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 8 (29.6)  | 8 (29.6)  |
| 多幸症 (Euphoria)                      | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 8 (29.6)   | 8 (29.6)   | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 6 (23.1)   | 6 (23.1)   | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  |
| 幻覚 (Hallucinations)                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 5 (18.5)  | 5 (18.5)  |
| 運動低下 (Hypokinesia)                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 8 (29.6)   | 8 (29.6)   | 6 (22.2)   | 6 (22.2)   | 7 (26.9)   | 7 (26.9)   | 7 (25.9)  | 7 (25.9)  |
| 協調運動障害<br>(Incoordination)          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 4 (14.8)   | 4 (14.8)   | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 15 (55.6) | 15 (55.6) |
| 錯感覚 (Paresthesia)                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 傾眠 (Somnolence)                     | 8 (29.6)  | 8 (29.6)  | 18 (69.2)  | 18 (69.2)  | 23 (85.2)  | 23 (85.2)  | 16 (59.3)  | 16 (59.3)  | 20 (76.9)  | 20 (76.9)  | 23 (85.2) | 23 (85.2) |
| 会話障害<br>(Speech disorder)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 3 (11.5)   | 3 (11.5)   | 5 (18.5)  | 5 (18.5)  |
| 思考異常<br>(Thinking abnormal)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 振戦 (Tremor)                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 呼吸器系 (Respiratory)                  | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  | 3 (11.5)   | 3 (11.5)   | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 咳嗽増加<br>(Cough increased)           | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-40 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-99 有害事象及び副作用（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類/<br>基本語 (COSTART) <sup>a)</sup> | プラセボ群     |           | ジアゼパム      |            |            |            | エスゾピクロン    |            |            |            |           |           |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                                      |           |           | 10 mg 群    |            | 20 mg 群    |            | 3 mg 群     |            | 6 mg 群     |            | 12 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>               | 有害事象      | 副作用       | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象       | 副作用        | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                               | 27        |           | 26         |            | 27         |            | 27         |            | 26         |            | 27        |           |
| 合計                                   | 26 (96.3) | 26 (96.3) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (100.0) | 26 (96.3) | 26 (96.3) |
| 鼻炎 (Rhinitis)                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 音声変調<br>(Voice alteration)           | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| あくび (Yawn)                           | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages)   | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.7)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| そう痒症 (Pruritus)                      | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 皮下結節<br>(Subcutaneous nodule)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 発汗 (Sweating)                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 特殊感覚 (Special Senses)                | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   | 7 (26.9)   | 7 (26.9)   | 10 (37.0)  | 10 (37.0)  | 16 (59.3)  | 16 (59.3)  | 15 (57.7)  | 15 (57.7)  | 16 (59.3) | 16 (59.3) |
| 弱視 (Amblyopia)                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 3 (11.1)   | 3 (11.1)   | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   |
| 結膜炎 (Conjunctivitis)                 | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 7 (25.9)   | 7 (25.9)   | 2 (7.4)    | 2 (7.4)    | 4 (15.4)   | 4 (15.4)   | 5 (18.5)  | 5 (18.5)  |
| 眼痛 (Eye pain)                        | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 流涙障害<br>(Lacrimation disorder)       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 嗅覚錯誤 (Parosmia)                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 耳鳴 (Tinnitus)                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 味覚異常 (不快な味)<br>(Unpleasant taste)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 13 (48.1)  | 13 (48.1)  | 11 (42.3)  | 11 (42.3)  | 13 (48.1) | 13 (48.1) |
| 泌尿器系 (Urogenital)                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   |
| 頻尿 (Urinary frequency)               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (3.8)    | 1 (3.8)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 1 (3.7)    | 2 (7.7)    | 2 (7.7)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 尿意切迫<br>(Urinary urgency)            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

(付表 2.7.6-40 から抜粋)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.13.6 結論**

エスゾピクロンの推奨最高用量の 3 mg では、嗜好性、高揚感等、主要評価項目の多くでプラセボとの違いが示されなかった。一方、高用量（6 mg 及び 12 mg）では、嗜好性及び高揚感がプラセボより有意に高かった。しかし、3 mg を含むすべてのエスゾピクロン群でプラセボよりも有意に高い嫌悪感が示されたこと、特に高用量では著しい嫌悪感及び、混乱、健忘及び知覚変化に関連した不快感がみられたことから、高用量でもエスゾピクロンの乱用の可能性は高いと考えられた。また、エスゾピクロンの主観的な薬効及び気分にあぼす影響に個人差がみられたことから、選好性（他剤より好まれる性質）も個人によって異なることが示唆された。

更に、エスゾピクロン 3 mg はジアゼパム 10 mg と比較して嫌悪感が 3.5 倍高い（嗜好性及び高揚感については有意差なし）という結果が得られた。したがって、エスゾピクロンの乱用の可能性は陽性対照のジアゼパムよりも低いと予想された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.14 外国 190-018 試験 [オランザピンとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.1)

## 2.7.6.14.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンとオランザピンとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-100 に示した。

表 2.7.6-100 試験方法の概略 (外国 190-018 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロン 3 mg とオランザピン 10 mg の単回併用投与時の薬力学的相互作用及び薬物動態学的相互作用について比較検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、単盲検、プラセボ対照、4 群並行群間比較、単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 選択基準      | (1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 4 日まで、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者<br>(8)スクリーニング時及び治験薬投与前日に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)治験期間中に、激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)治験薬投与前 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(4)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者                                                                                                                                                                            |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-100 試験方法の概略（外国 190-018 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------|------------------------|------------|----------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (7)HIV の血清反応が陽性である者<br>(8)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠剤, オランザピン, 又は治験薬の添加剤に対して過敏症を有する者<br>(9)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者<br>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者, 又は献血を行った者<br>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者<br>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者, スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者<br>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者, 同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者                                               |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1.5 mg, プラセボ (錠剤)<br>オランザピン 10 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 被験者を下表のとおり 4 群 (各群 10 例) に無作為に割り付け, 下表に示す薬剤を単回投与した。被験者は, 約 10 時間以上絶食後, 240 mL の水とともに治験薬を服用した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>投与薬剤</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td><td>プラセボ (エスゾピクロンプラセボ 4 錠)</td></tr> <tr> <td>エスゾピクロン単独群</td><td>エスゾピクロン 3 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠)</td></tr> <tr> <td>オランザピン単独群</td><td>オランザピン 10 mg (オランザピン 10 mg ×1 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠)</td></tr> <tr> <td>2 剤併用群</td><td>エスゾピクロン 3 mg, オランザピン 10 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, オランザピン 10 mg ×1 錠)</td></tr> </tbody> </table> | 投与群 | 投与薬剤 | プラセボ群 | プラセボ (エスゾピクロンプラセボ 4 錠) | エスゾピクロン単独群 | エスゾピクロン 3 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠) | オランザピン単独群 | オランザピン 10 mg (オランザピン 10 mg ×1 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠) | 2 剤併用群 | エスゾピクロン 3 mg, オランザピン 10 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, オランザピン 10 mg ×1 錠) |
| 投与群                   | 投与薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| プラセボ群                 | プラセボ (エスゾピクロンプラセボ 4 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| エスゾピクロン単独群            | エスゾピクロン 3 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| オランザピン単独群             | オランザピン 10 mg (オランザピン 10 mg ×1 錠, エスゾピクロンプラセボ 2 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| 2 剤併用群                | エスゾピクロン 3 mg, オランザピン 10 mg (エスゾピクロン 1.5 mg×2 錠, オランザピン 10 mg ×1 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-101 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |
| 評価項目                  | 薬物動態：<br>エスゾピクロン並びにオランザピンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ , $t_{max}$ , $AUC_{0-last}$ , $t_{1/2}$ )<br>薬力学的効果：<br>DSST スコアの変化量, DSST の薬力学的パラメータ ( $AUC_{DSST}$ , $E_{max}$ , $t_{Emax}$ )<br>安全性：<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 身体所見, 有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |       |                        |            |                                                    |           |                                                   |        |                                                                    |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-100 試験方法の概略（外国 190-018 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | DSST スコアのベースラインからの変化量について、第一種の過誤を 0.05 とし<br>エスゾピクロンとオランザピンの交互作用を約 81%の検出力で検討できる例数<br>として 40 例を設定した。 |
| 目標症例数        | 40 例                                                                                                 |
| 実施施設         | 1 施設（米国）                                                                                             |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                        |

表 2.7.6-101 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-018 試験）

| 観察・検査項目            | Visit 1 | Visit 2 |                                                  |       |       |                 |
|--------------------|---------|---------|--------------------------------------------------|-------|-------|-----------------|
| 時期（日）              | -21～-1  | -1      | 1                                                | 2     | 3     | 4 <sup>c)</sup> |
| 同意取得               | ○       |         |                                                  |       |       |                 |
| 既往歴及び<br>精神医学的病歴   | ○       |         |                                                  |       |       |                 |
| 身体所見 <sup>a)</sup> | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| ロンベルグ神経学的検査        | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| つま先・かかと歩き試験        | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| 12 誘導心電図           | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| 臨床検査               | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| B 型・C 型肝炎検査        | ○       |         |                                                  |       |       |                 |
| 妊娠検査 <sup>b)</sup> | ○       | ○       |                                                  |       |       | ○               |
| 尿中薬物検査             | ○       | ○       |                                                  |       |       |                 |
| 尿中コチニン検査           | ○       | ○       |                                                  |       |       |                 |
| 血漿中濃度測定用採血         |         |         | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12, 16 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr           |
| 治験薬投与              |         |         | ○                                                |       |       |                 |
| バイタルサイン            | ○       | ○       | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12 hr     | 24 hr | 48 hr | 72 hr           |
| 有害事象               |         | ○       | 投与前,<br>1 hr                                     | 24 hr | 48 hr | 72 hr           |
| 併用薬剤               | ○       | ○       |                                                  |       |       |                 |
| DSST               |         | ○       | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12 hr     |       |       |                 |
| 入院                 |         | ○       |                                                  |       |       |                 |
| 退院                 |         |         |                                                  |       |       | ○               |

a)スクリーニング時は身長、体重の測定を含む。投与開始前日と退院時の身体所見は省略可。

b)血清中妊娠検査はすべての女性に対してスクリーニング時のみ実施し、妊娠の可能性のある女性に対して投与開始前日及び投与後 72 時間に実施

c)試験 4 日又は治験中止時に実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.14.2 症例の内訳

本治験には 40 例の被験者（プラセボ群 10 例, エスゾピクロン単独群 10 例, オランザピン単独群 10 例, 2 剤併用群 10 例）が参加し, 全例が治験を完了した。

治験実施計画書からの逸脱として誤投与が 3 例あった（2 剤併用群の被験者 1 例にプラセボを投与, プラセボ群の被験者 1 例にエスゾピクロンを単独投与, エスゾピクロン単独群の 1 例にエスゾピクロンとオランザピンの 2 剤を投与）。これらの被験者は, 実際に投与された薬剤の群に従って集計された。

治験薬を服用した 40 例全例を安全性解析対象集団, 薬力学効果解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.14.3 被験者背景

治験薬を服用した 40 例（プラセボ群 10 例, エスゾピクロン単独群 10 例, オランザピン単独群 10 例, 2 剤併用群 10 例）の被験者背景を表 2.7.6-102 に示した。

表 2.7.6-102 被験者背景（外国 190-018 試験）

| 被験者                      | プラセボ<br>(n=10)           | エスゾピクロン<br>単独群 (n=10)    | オランザピン<br>単独群 (n=10)     | 2 剤併用群<br>(n=10)         |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 人種                       |                          |                          |                          |                          |
| 白人                       | 9 (90.0)                 | 10 (100.0)               | 9 (90.0)                 | 9 (90.0)                 |
| 黒人                       | 1 (10.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (10.0)                 | 1 (10.0)                 |
| 性別                       |                          |                          |                          |                          |
| 男                        | 3 (30.0)                 | 2 (20.0)                 | 4 (40.0)                 | 3 (30.0)                 |
| 女                        | 7 (70.0)                 | 8 (80.0)                 | 6 (60.0)                 | 7 (70.0)                 |
| 年齢 (歳)                   | 43.7±12.0<br>(23 - 62)   | 39.4±12.9<br>(22 - 60)   | 41.8±10.5<br>(25 - 57)   | 42.1±11.5<br>(25 - 57)   |
| 身長 (cm)                  | 172.5±6.1<br>(160 - 178) | 169.8±5.5<br>(163 - 175) | 172.1±9.4<br>(163 - 193) | 170.4±5.9<br>(163 - 180) |
| 体重 (kg)                  | 76.0±12.8<br>(52 - 95)   | 67.8±9.2<br>(48 - 80)    | 72.2±15.0<br>(51 - 94)   | 75.5±12.5<br>(60 - 93)   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.4±3.6<br>(20 - 30)    | 23.5±3.0<br>(18 - 27)    | 24.2±3.4<br>(19 - 28)    | 25.9±3.5<br>(19 - 30)    |

(添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.2-1 と表 14.1.2 を抜粋し, 改変)

人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重及び BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.14.4 薬物動態の結果

エスゾピクロン単独投与及びオランザピンを併用投与したときのエスゾピクロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-23 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-103 に示した。エスゾピクロンの血漿中濃度推移は, 単独投与時及びオランザピン併用投与時で類似していた。エスゾピクロン単独投与時に対するオランザピン併用時のエスゾピクロンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 97.08% (90%信頼区間: 81.3%~115.9%),  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比は 106.02% (90%信頼区間: 89.9%~125.1%) であり, 概ね相互作用がないと判断する基準 (80%~125%) の範囲内であった。

オランザピン単独投与及びエスゾピクロンを併用投与したときのオランザピンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-24 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-104 に示した。オランザピン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時のオランザピンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 91.64% (90%信頼区間: 74.7%~112.5%) とわずかに低下したが,  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比は 95.56% (90%信頼区間: 81.1%~112.6%) であり, 相互作用がないと判断する基準 (80%~125%) の範囲内であった。

以上より, エスゾピクロンとオランザピンの併用による臨床的に意義のある薬物動態学的相

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

相互作用はないと判断された。

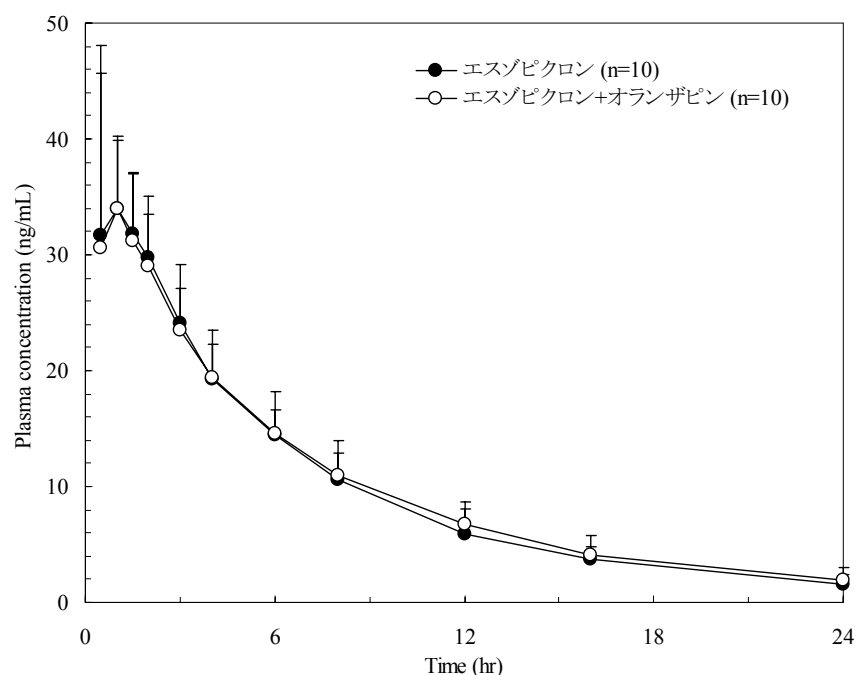


図 2.7.6-23 健康成人にエスゾピクロン 3 mg を単独投与したとき及びオランザピン 10 mg を併用したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-018 試験）  
（添付資料番号 5.3.3.4.1 の図 11.4.2.1-1 を改変）  
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-103 エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-018 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン<br>単独投与 (n=10) | オランザピン<br>併用 (n=10) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 39.32 ± 8.19           | 38.43 ± 9.63        | 97.08                 | [81.3, 115.9]                     |
| $t_{max}$ (hr)              | 0.77 (0.50 – 1.52)     | 1.00 (0.50 – 2.00)  | p=0.4683              |                                   |
| $AUC_{0-last}$ (ng • hr/mL) | 234.47 ± 63.61         | 242.93 ± 35.17      | 106.02                | [89.9, 125.1]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 6.12 ± 1.54            | 6.39 ± 0.88         | 106.72                | [90.6, 125.6]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.4.2.2-1 と表 11.4.2.2-2 から抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) エスゾピクロン単独投与時に対するオランザピン併用投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示す。  
 $t_{max}$ については Wilcoxon 順位和検定の結果を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

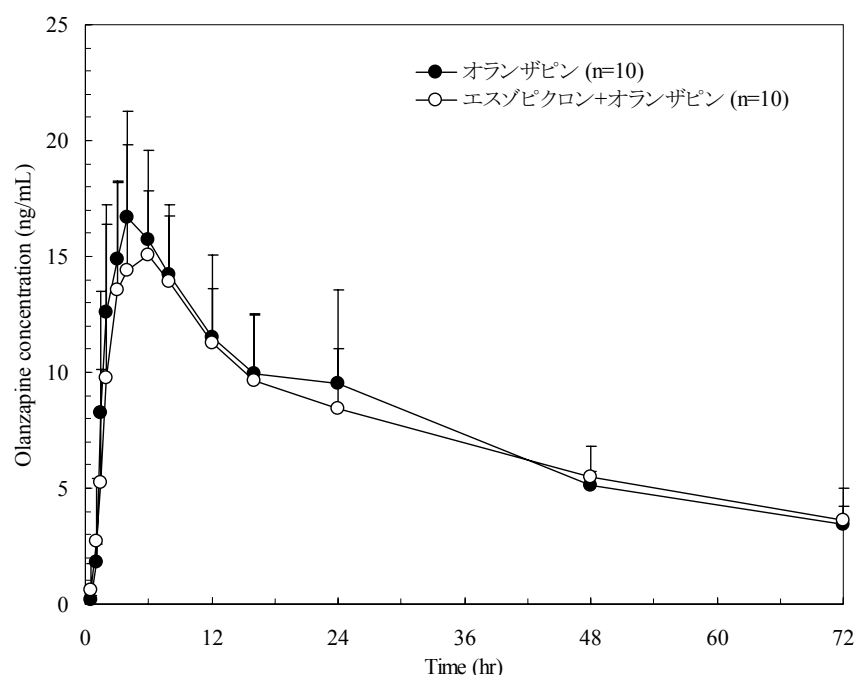


図 2.7.6-24 健康成人にオランザピン 10 mg を単独投与したとき及びエスゾピクロン 3 mg を併用したときの平均血漿中オランザピン濃度推移（外国 190-018 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.1 の図 11.4.2.3-1 を改変）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-104 オランザピンの薬物動態パラメータ（外国 190-018 試験）

| 薬物動態パラメータ                          | オランザピン<br>単独投与 (n=10)            | エスゾピクロン<br>併用 (n=10)              | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)                  | 18.36 ± 3.24 <sup>b)</sup>       | 17.13 ± 4.32 <sup>b)</sup>        | 91.64                 | [74.7, 112.5]                     |
| $t_{max}$ (hr)                     | 4.00 (2.00 – 8.00) <sup>b)</sup> | 6.00 (2.00 – 12.07) <sup>b)</sup> | p=0.0777              |                                   |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL) | 542.89 ± 114.81                  | 521.37 ± 124.50                   | 95.56                 | [81.1, 112.6]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)                     | 36.78 ± 9.70                     | 40.59 ± 13.79                     | 108.34                | [87.1, 134.8]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.4.2.4-1 と表 11.4.2.4-2 から抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a)オランザピン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示す。

$t_{max}$ については Wilcoxon 順位和検定の結果を示す。

b)n=9

#### 2.7.6.14.5 薬力学的効果の結果

投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、各時点における DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量（以下、DSST スコアの変化量）におけるエスゾピクロンとオランザピンの交互作用の影響を薬力学的効果の主要評価項目とした。各投与群における DSST スコアの変化量の推移を図 2.7.6-25 に示し、DSST スコアの変化量に対するエスゾピクロンとオランザピンの交互作用推定値を表 2.7.6-105 に示し、薬力学的効果の副次評価項目である薬力学パラメータを表 2.7.6-106 に示した。また、投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、薬力学パラメータにおけるエスゾピクロンとオランザピンの交互作用推定値を表 2.7.6-107 に示した。

プラセボ群における DSST スコアの平均変化量は、プラセボ投与後わずかに増加した。エスゾピクロン単独群における DSST スコアの平均変化量は、投与後 30 分に最大の減少（-11）を

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

示し、投与後平均 2 時間でベースラインまで回復した。オランザピン単独群では薬力学的効果の発現に時間を要し、DSST スコアの平均変化量は投与後 2 時間までプラセボ群と類似した動きを示した。その後、DSST スコア変化量が減少し、投与後 4 時間に最大の減少 (-8) を示して、投与後 8~12 時間でベースラインまで回復した。2 剤併用群の DSST スコアの平均変化量は、投与後 90 分間、エスゾピクロン単独群と類似した変化を示した。その後 2 剤併用群における DSST スコアの変化量はより大きく減少し、投与後 3 時間で最大の減少を示した後、徐々にベースラインまで回復した。

DSST スコアのベースラインからの変化量に対するエスゾピクロンとオランザピンの交互作用については、交互作用に統計学的有意差が認められ、かつ交互作用推定値が負の値を示す場合に相加作用を超える併用効果（相乗効果）があると判断することとしていたが、エスゾピクロン及びオランザピンの併用による相乗効果を示す結果は認められなかった。しかし、有害事象発現のため、投与後 2 時間の DSST 検査が行えず、投与後 3 時間の DSST 検査も完全に行えなかったオランザピン単独群の被験者 1 例の投与後 3 時間のデータを除いて再解析をしたところ、投与後 3 時間の交互作用に有意差が認められ ( $p=0.0043$ )、かつ交互作用推定値は負の値 (-22.4) を示した。

一方、薬力学パラメータについては  $E_{\max}$  及び  $AUC_{DSST}$  には、交互作用に有意差は認められなかった。

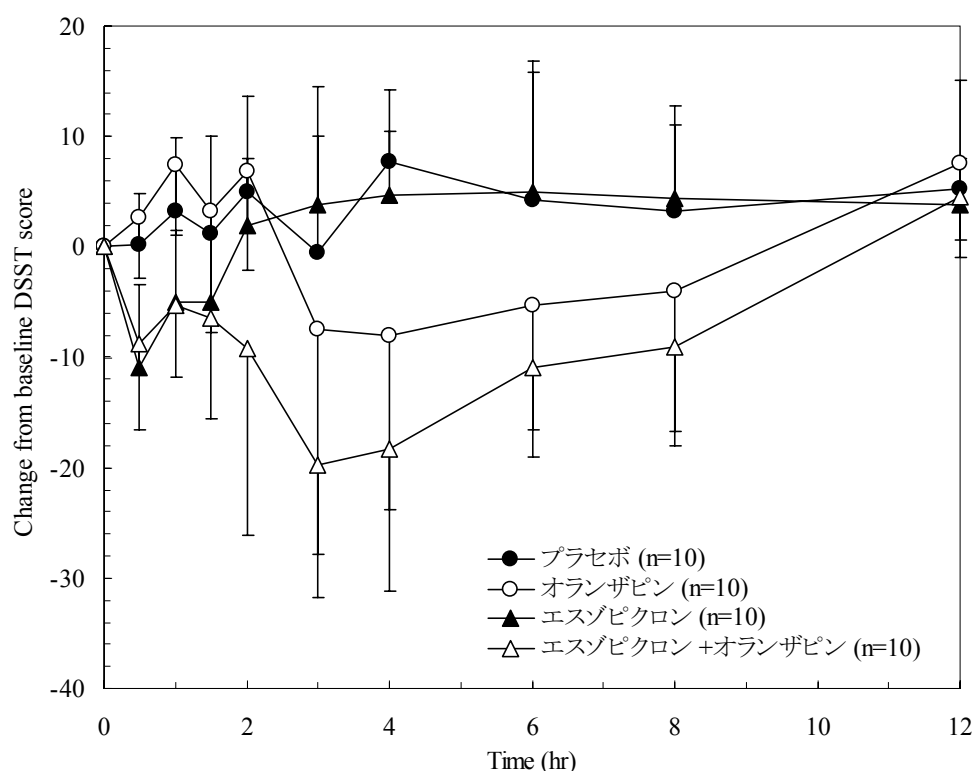


図 2.7.6-25 各投与群における DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量  
（外国 190-018 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.1 の図 11.4.1.1-1 を改変）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-105 DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量に対する  
エスゾピクロンとオランザピンの交互作用推定値（外国 190-018 試験）

| 時間(hr) | 推定値   | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|--------|-------|------|-----------------------|--------|
| 0.5    | -0.4  | 4.1  | [-8.7, 7.9]           | 0.9231 |
| 1      | -4.4  | 4.1  | [-12.7, 3.9]          | 0.2906 |
| 1.5    | -3.5  | 5.7  | [-15.0, 8.0]          | 0.5400 |
| 2      | -13.1 | 7.1  | [-27.4, 1.3]          | 0.0727 |
| 3      | -16.8 | 9.1  | [-35.2, 1.6]          | 0.0728 |
| 4      | -7.3  | 7.0  | [-21.5, 6.9]          | 0.3030 |
| 6      | -6.4  | 6.9  | [-20.4, 7.6]          | 0.3586 |
| 8      | -6.2  | 6.1  | [-18.6, 6.2]          | 0.3163 |
| 12     | -1.4  | 4.4  | [-10.3, 7.5]          | 0.7525 |

a)[下限値, 上限値]を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.4.1.1-1)

表 2.7.6-106 薬力学パラメータ（外国 190-018 試験）

| 薬力学パラメータ                          | プラセボ<br>(n=10)  | エスゾピクロン<br>単独群 (n=10) | オランザピン<br>単独群 (n=10) | 2 剤併用群<br>(n=10) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| AUC <sub>DSST</sub>               | 56.5 ± 105.3    | 32.4 ± 56.6           | -18.4 ± 128.0        | -105.1 ± 78.5    |
| E <sub>max</sub>                  | -9.1 ± 13.7     | -11.6 ± 7.8           | -12.3 ± 18.3         | -25.9 ± 14.1     |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub> (hr) | 2.5 (0.5 - 8.0) | 0.5 (0.5 - 6.0)       | 4.0 (0.5 - 6.0)      | 3.0 (0.5 - 8.0)  |

平均値±標準偏差を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.4.1.2-1)

ただし, t<sub>E<sub>max</sub></sub> については, 中央値（最小値-最大値）を示す。表 2.7.6-107 AUC<sub>DSST</sub> 及び E<sub>max</sub> に対するエスゾピクロンとオランザピンの交互作用推定値  
（外国 190-018 試験）

| 薬力学パラメータ            | 推定値    | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|---------------------|--------|------|-----------------------|--------|
| AUC <sub>DSST</sub> | -62.63 | 60.7 | [-185.7, 60.4]        | 0.3089 |
| E <sub>max</sub>    | -11.10 | 8.8  | [-29.0, 6.8]          | 0.2167 |

a)[下限値, 上限値]を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.1 の表 11.4.1.2-2)

## 2.7.6.14.6 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-108 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-44 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-45 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

本治験において最も多く発現した有害事象は中枢神経系の有害事象であり, 最も高頻度に発現した有害事象は, 傾眠及び味覚異常（不快な味）であった。これらはいずれもエスゾピクロンを日中に投与する場合に発現することが予測される有害事象であった。高度の有害事象として, 頭痛及び股関節痛（関節痛に分類）が認められたが, いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬との因果関係があると判断された有害事象は認められなかった。

エスゾピクロン単独群の 1 例の被験者において臨床上問題となる臨床検査値（SGOT）の変動が認められたが, その他はベースライン及び治験終了時の血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査において正常域内であった。

バイタルサイン, 心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-108 有害事象及び副作用（外国 190-018 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ群    |         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |          | オランザピン<br>10 mg 群 |          | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |            |
|--------------------------------------------|----------|---------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------------------------|------------|
|                                            | 有害事象     | 副作用     | 有害事象              | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象                             | 副作用        |
| 解析対象例数                                     | 10       |         | 10                |          | 10                |          | 10                               |            |
| 合計                                         | 6 (60.0) | 0 (0.0) | 7 (70.0)          | 7 (70.0) | 6 (60.0)          | 6 (60.0) | 10 (100.0)                       | 10 (100.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 3 (30.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 2 (20.0)                         | 2 (20.0)   |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 背部痛（Back pain）                             | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 発熱（Fever）                                  | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                               | 3 (30.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 頸部痛（Neck pain）                             | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 疼痛（Pain）                                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 3 (30.0)          | 3 (30.0) | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 0 (0.0)    |
| 点状出血（Petechia）                             | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 2 (20.0)                         | 1 (10.0)   |
| 関節痛（Arthralgia）                            | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 0 (0.0)    |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                           | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 3 (30.0) | 0 (0.0) | 5 (50.0)          | 5 (50.0) | 4 (40.0)          | 4 (40.0) | 8 (80.0)                         | 8 (80.0)   |
| 健忘（Amnesia）                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 錯乱（Confusion）                              | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-43 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-108 有害事象及び副作用（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群    |         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |          | オランザピン<br>10 mg 群 |          | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |            |
|---------------------------------|----------|---------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------------------------|------------|
|                                 | 有害事象     | 副作用     | 有害事象              | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象                             | 副作用        |
| 解析対象例数                          | 10       |         | 10                |          | 10                |          | 10                               |            |
| 合計                              | 6 (60.0) | 0 (0.0) | 7 (70.0)          | 7 (70.0) | 6 (60.0)          | 6 (60.0) | 10 (100.0)                       | 10 (100.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 3 (30.0)                         | 3 (30.0)   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 5 (50.0)          | 5 (50.0) | 3 (30.0)          | 3 (30.0) | 7 (70.0)                         | 7 (70.0)   |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 4 (40.0)                         | 4 (40.0)   |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 耳痛（Ear pain）                    | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)    |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 4 (40.0)                         | 4 (40.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（付表 2.7.6-43 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.14.7 結論**

主要評価項目である DSST スコアの変化量において、エスゾピクロン及びオランザピンの併用による相乗効果を示す結果は得られなかった。これは予想よりもばらつきが大きかったため、交互作用に関する統計学的な検出力が期待していたよりも小さくなったことによると考えられた。有害事象発現のために DSST 検査が完全に行えなかった 1 例の被験者の 1 時点のデータを除いて再解析をしたところ、エスゾピクロン 3 mg 及びオランザピン 10 mg との相互作用の可能性が示唆された。エスゾピクロン及びオランザピンを併用すると、それぞれ単独で投与したときと比べて DSST スコアの変化が大きくなるとともに、その効果が延長された。エスゾピクロン単独投与時及びオランザピンとの併用時における薬力学的効果は投与後 30 分と早く現れたが、オランザピン単独投与時では効果発現に 2 時間のラグタイムがあった。

エスゾピクロンの血漿中濃度推移は、単独投与時及びオランザピン併用投与時で類似していた。エスゾピクロン単独投与時に対するオランザピン併用時の  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。一方、エスゾピクロン併用投与により、オランザピンの  $C_{max}$  は幾何平均値の比で 91.64% (90%信頼区間 : 74.7~112.5%) とわずかに低下したが、 $AUC_{0-last}$  の 90%信頼区間は相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内にあり、エスゾピクロンとオランザピンの併用による臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用はないと判断された。

エスゾピクロンは、単独投与時、オランザピンとの併用時ともに、安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.15 外国 190-019 試験 [ロラゼパムとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.2)

## 2.7.6.15.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時のロラゼパムとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-109 に示した。

表 2.7.6-109 試験方法の概略 (外国 190-019 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロン 3 mg とロラゼパム 2 mg 単回併用時の薬力学的相互作用及び薬物動態学的相互作用について評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、単盲検、プラセボ対照、4 群並行群間比較、単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 選択基準      | (1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 2 日まで、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が 16 kg/m <sup>2</sup> 以上 30 kg/m <sup>2</sup> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者<br>(8)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)治験期間中に、激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)治験薬投与前 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(4)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者<br>(7)HIV の血清反応が陽性である者<br>(8)ゾピクロンや他のベンゾジアゼピン、鎮静睡眠剤、ロラゼパム、又は治験薬の添加剤に対する過敏症の既往のある者                                                                          |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-109 試験方法の概略（外国 190-019 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|---|-------------------------|---|------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------|
| 除外基準                  | (9)妊婦，授乳中，出産後 6 ヶ月以内の者<br>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品，一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く），治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者，又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者，又は献血を行った者<br>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者<br>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者，スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者<br>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤，散剤，エキス剤，チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者，同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者                                                                                                                                                                                             |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1.5 mg，プラセボ（錠剤）<br>ロラゼパム 1 mg（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>被験者を下表のとおり 4 群（各群 9 例）に無作為に割り付けた。被験者は，約 9 時間以上絶食後，240 mL の水とともに治験薬を服用した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>投与薬剤</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠）</td></tr> <tr> <td>2</td><td>エスゾピクロン単独投与<br/>（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠）</td></tr> <tr> <td>3</td><td>ロラゼパム単独投与<br/>（ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠）</td></tr> <tr> <td>4</td><td>2 剤併用投与（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠)）</td></tr> </tbody> </table> <p>なお，被験者は治験薬投与 9 時間前から投与後 2 時間までの間，カフェイン非含有飲料の摂取を除き絶食とし，その後軽食及び標準的な食事を摂取した。</p> | 投与群 | 投与薬剤 | 1 | プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠） | 2 | エスゾピクロン単独投与<br>（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠） | 3 | ロラゼパム単独投与<br>（ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠） | 4 | 2 剤併用投与（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠)） |
| 投与群                   | 投与薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 1                     | プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 2                     | エスゾピクロン単独投与<br>（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 3                     | ロラゼパム単独投与<br>（ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠) エスゾピクロンプラセボ 2 錠）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 4                     | 2 剤併用投与（エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠) ロラゼパム 2 mg (1 mg×2 錠)）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-110 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 評価項目                  | <p>薬物動態：<br/>エスゾピクロン並びにロラゼパムの薬物動態パラメータ（<math>C_{max}</math>，<math>t_{max}</math>，<math>AUC_{0-last}</math>，<math>t_{1/2}</math>）</p> <p>薬力学的効果：<br/>DSST スコアの変化量，DSST の薬力学的パラメータ（<math>AUC_{DSST}</math>，<math>E_{max}</math>，<math>t_{Emax}</math>）</p> <p>安全性：<br/>バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，有害事象</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 目標症例数                 | 36 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 実施施設                  | 1 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |
| 実施期間                  | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |      |   |                         |   |                                                            |   |                                                      |   |                                                          |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-110 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-019 試験）

| 観察・検査項目     | Visit 1 | Visit 2 |                                                  |       |
|-------------|---------|---------|--------------------------------------------------|-------|
| 時期（日）       | -21～-1  | -1      | 1                                                | 2     |
| 同意取得        | ○       |         |                                                  |       |
| 既往歴         | ○       |         |                                                  |       |
| 精神医学的病歴     | ○       |         |                                                  |       |
| 身体所見        | ○       | ○       |                                                  | ○     |
| ロンベルグ神経学的検査 | ○       | ○       |                                                  | ○     |
| つま先・かかと歩き試験 | ○       | ○       |                                                  | ○     |
| 12誘導心電図     | ○       | ○       |                                                  | ○     |
| 臨床検査        | ○       | ○       |                                                  | ○     |
| B型・C型肝炎検査   | ○       |         |                                                  |       |
| 血清中妊娠検査     | ○       |         |                                                  |       |
| 尿中妊娠検査      |         | ○       |                                                  | ○     |
| 尿中薬物検査      | ○       | ○       |                                                  |       |
| 尿中コチニン検査    | ○       | ○       |                                                  |       |
| 血漿中濃度測定用採血  |         |         | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4,<br>6, 8, 12, 16 hr | 24 hr |
| 治験薬投与       |         |         | ○                                                |       |
| バイタルサイン     | ○       | ○       | 投与前, 1 hr                                        | 24 hr |
| 有害事象        |         | ○       | 投与前, 1 hr                                        | 24 hr |
| 併用薬剤        | ○       | ○       |                                                  |       |
| DSST        |         | ○       | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4,<br>6, 8, 12 hr     |       |
| 入院          |         | ○       |                                                  |       |
| 退院          |         |         |                                                  | ○     |

## 2.7.6.15.2 症例の内訳

本治験には 36 例の被験者（プラセボ群 9 例、エスゾピクロン単独群 9 例、ロラゼパム単独群 9 例、2 剤併用群 9 例）が参加し、全例が治験を完了した。なお、このうちエスゾピクロン単独群の 1 例は、スクリーニング時に 20 歳であり選択除外基準を逸脱していたが、投与 2 日前に 21 歳になっており、評価対象とした。

治験薬を服用した 36 例全例を安全性解析対象集団、薬力学効果解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.15.3 被験者背景

治験薬を服用した 36 例（プラセボ群 9 例、エスゾピクロン単独群 9 例、ロラゼパム単独群 9 例、2 剤併用群 9 例）の被験者背景を表 2.7.6-111 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-111 被験者背景 (外国 190-019 試験)

| 被験者                      | プラセボ<br>(n=9)             | エスゾピクロン<br>単独 (n=9)      | ロラゼパム<br>単独 (n=9)        | 2剤併用<br>(n=9)             |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 人種                       |                           |                          |                          |                           |
| 白人                       | 6 (66.7)                  | 7 (77.8)                 | 9 (100.0)                | 7 (77.8)                  |
| 黒人                       | 2 (22.2)                  | 1 (11.1)                 | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                   |
| アジア人                     | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 1 (11.1)                  |
| ヒスパニック                   | 1 (11.1)                  | 1 (11.1)                 | 0 (0.0)                  | 1 (11.1)                  |
| 性別                       |                           |                          |                          |                           |
| 男                        | 2 (22.2)                  | 3 (33.3)                 | 6 (66.7)                 | 4 (44.4)                  |
| 女                        | 7 (77.8)                  | 6 (66.7)                 | 3 (33.3)                 | 5 (55.6)                  |
| 年齢 (歳)                   | 40.0±17.4<br>(23 – 64)    | 33.4±13.9<br>(20 – 62)   | 31.2±10.3<br>(22 – 52)   | 31.0±11.2<br>(22 – 56)    |
| 身長 (cm)                  | 169.9±11.1<br>(153 – 188) | 163.7±6.7<br>(155 – 175) | 173.0±9.0<br>(160 – 185) | 171.8±11.8<br>(156 – 194) |
| 体重 (kg)                  | 70.7±13.1<br>(57 – 97)    | 61.2±11.4<br>(48 – 87)   | 72.9±11.7<br>(59 – 87)   | 72.2±18.1<br>(53 – 103)   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.3±2.0<br>(21 – 28)     | 22.8±3.3<br>(19 – 28)    | 24.3±2.9<br>(21 – 30)    | 24.1±3.4<br>(20 – 28)     |

(添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 14.1.2 を抜粋し改変)

人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.15.4 薬物動態の結果

エスゾピクロン単独投与及びロラゼパムを併用投与したときのエスゾピクロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-26 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-112 に示した。エスゾピクロン単独投与時に対するロラゼパム併用投与時のエスゾピクロンの  $C_{\max}$  の幾何平均値の比は 77.40% (90%信頼区間: 62.3~96.1%) であったが, 軽微な変化であり, 臨床上問題ないと考えられた。一方, エスゾピクロン単独投与時に対するロラゼパム併用投与時のエスゾピクロンの  $AUC_{0-\text{last}}$  の幾何平均値の比は 92.99% (90%信頼区間: 75.4~114.7%) でありロラゼパム併用による影響はみられなかった。また,  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  にロラゼパム併用による影響はみられなかった。

ロラゼパム単独投与及びエスゾピクロンを併用投与したときのロラゼパムの血漿中濃度推移を図 2.7.6-27 に, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-113 に示した。ロラゼパム単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時のロラゼパムの  $C_{\max}$  の幾何平均値の比は 78.68% (90%信頼区間: 59.5~104.0%),  $AUC_{0-\text{last}}$  の幾何平均値の比は 90.48% (90%信頼区間: 69.1~118.4%) であったが, 軽微な変化であり, 臨床上問題ないと考えられた。一方, ロラゼパムの  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  にエスゾピクロン併用による影響はみられなかった。

以上より, エスゾピクロンとロラゼパムの併用は両薬の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を示さなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

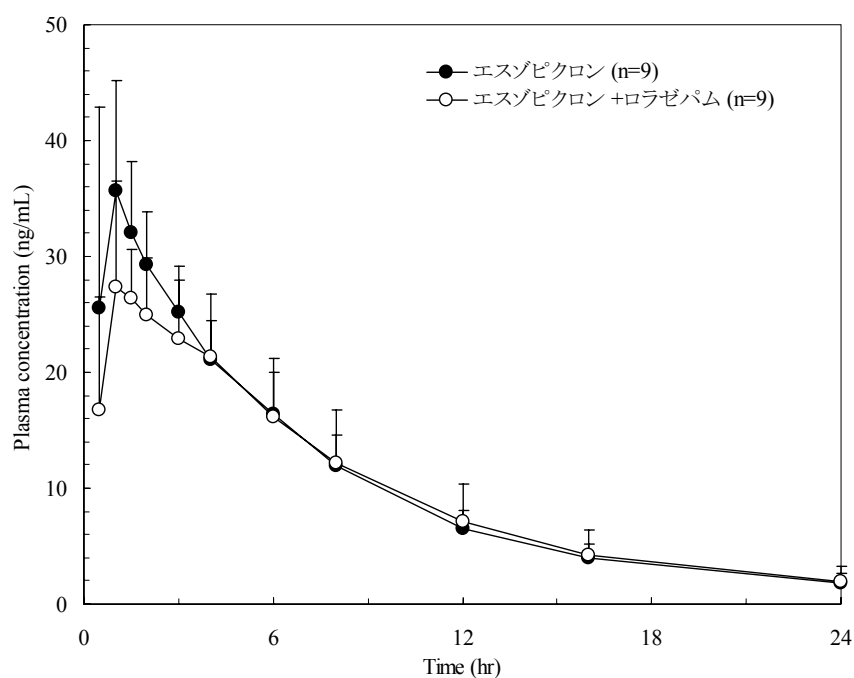


図 2.7.6-26 健康成人にエスゾピクロン 3 mg を単独投与したとき及びロラゼパム 2 mg を併用したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-019 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.2 の図 11.4.2.1-1 を改変）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-112 エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-019 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン<br>単独投与 (n=9) | ロラゼパム<br>併用投与 (n=9) | 幾何平均値の<br>比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 38.09 ± 9.75          | 29.28 ± 7.09        | 77.40                     | [62.3, 96.1]                      |
| $t_{max}$ (hr)              | 1.00 (0.50 – 2.00)    | 1.00 (0.52 – 4.03)  | —                         | —                                 |
| $AUC_{0-last}$ (ng · hr/mL) | 248.72 ± 47.61        | 236.46 ± 69.53      | 92.99                     | [75.4, 114.7]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 5.70 ± 0.98           | 5.73 ± 0.91         | 100.61                    | [87.6, 115.5]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 11.4.2.2-1 を抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) エスゾピクロン単独投与時に対するロラゼパム併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$ については算出しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

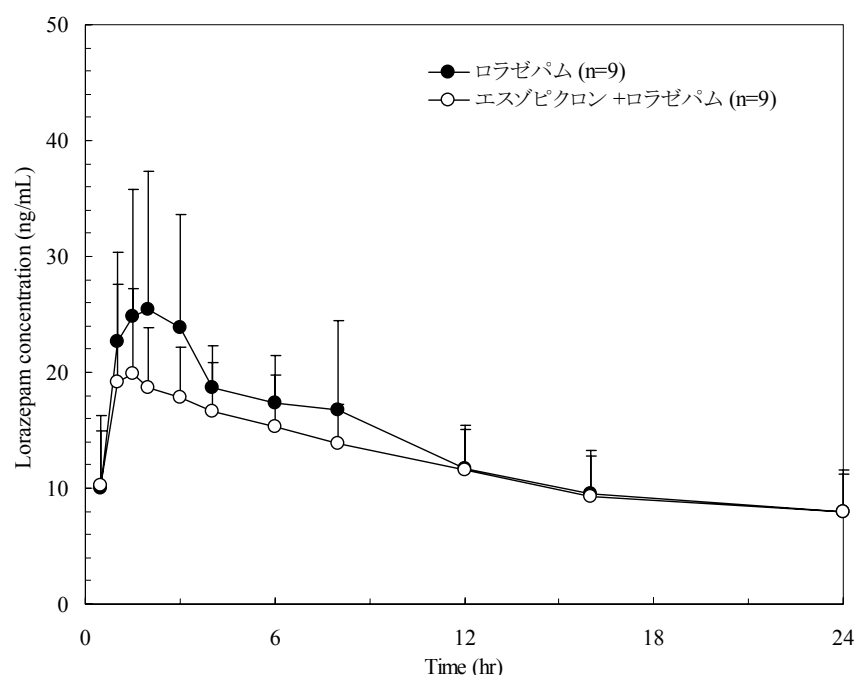


図 2.7.6-27 健康成人にロラゼパム 2 mg を単独投与したとき及びエスゾピクロン 3 mg を併用したときの平均血漿中ロラゼパム濃度推移（外国 190-019 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.2 の図 11.4.2.3-1 を改変）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-113 ロラゼパムの薬物動態パラメータ（外国 190-019 試験）

| 薬物動態パラメータ                          | ロラゼパム<br>単独投与 (n=9) | エスゾピクロン<br>併用投与 (n=9) | 幾何平均値の<br>比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| $C_{\max}$ (ng/mL)                 | 27.80 ± 11.56       | 21.57 ± 7.54          | 78.68                     | [59.5, 104.0]                     |
| $t_{\max}$ (hr)                    | 1.50 (1.00 – 3.00)  | 1.55 (1.00 – 4.03)    | -                         | -                                 |
| $AUC_{0-\text{last}}$ (ng • hr/mL) | 320.85 ± 105.12     | 287.51 ± 86.67        | 90.48                     | [69.1, 118.4]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)                     | 15.69 ± 5.33        | 19.91 ± 7.87          | 125.61                    | [95.1, 165.9]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 11.4.2.4-1 を抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{\max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) ロラゼパム単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{\max}$ については算出しなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.15.5 薬力学的効果の結果

投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、投与後 2 時間（投与後 2 時間は、エスゾピクロン及びロラゼパム両薬剤の  $t_{\max}$  付近）における DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量（以下、DSST スコアの変化量）におけるエスゾピクロンとロラゼパムの交互作用効果を薬力学的効果の主要評価項目とした。各投与群における DSST スコアの変化量の推移を図 2.7.6-28 に示し、DSST スコアの変化量に対するエスゾピクロンとロラゼパムの交互作用推定値を表 2.7.6-114 に示し、薬力学的効果の副次評価項目である薬力学パラメータを表 2.7.6-115 に示した。また、投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、薬力学パラメータにおけるエスゾピクロンとロラゼパムの交互作用推定値について検討した結果を表 2.7.6-116 に示した。

投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、単独投与時及び 2 剤併用投与時の投与後 2 時間における DSST スコアの変化量を評価したところ、交互作用は認められず ( $p=0.7488$ )、投与後 2 時間における DSST スコアに及ぼす 2 剤併用の相乗効果はみられなかった。同様に DSST の薬力学パラメータ ( $AUC_{DSST}$  及び  $E_{\max}$ ) について評価した結果、 $AUC_{DSST}$  及び  $E_{\max}$  は、それぞれ交互作用は認められず ( $AUC_{DSST}$ :  $p=0.3651$ ,  $E_{\max}$ :  $p=0.8322$ )、2 剤併用による相乗効果はみられなかった。

2 剤併用時の  $t_{E_{\max}}$  の範囲は、0.5~4.0 時間であり、エスゾピクロン単独投与時 (0.5~4.0 時間) 及びロラゼパム単独投与時 (1.0~4.0 時間) と類似していた。

以上より、エスゾピクロン及びロラゼパムの併用により薬力学的効果に相乗効果はみられなかった。

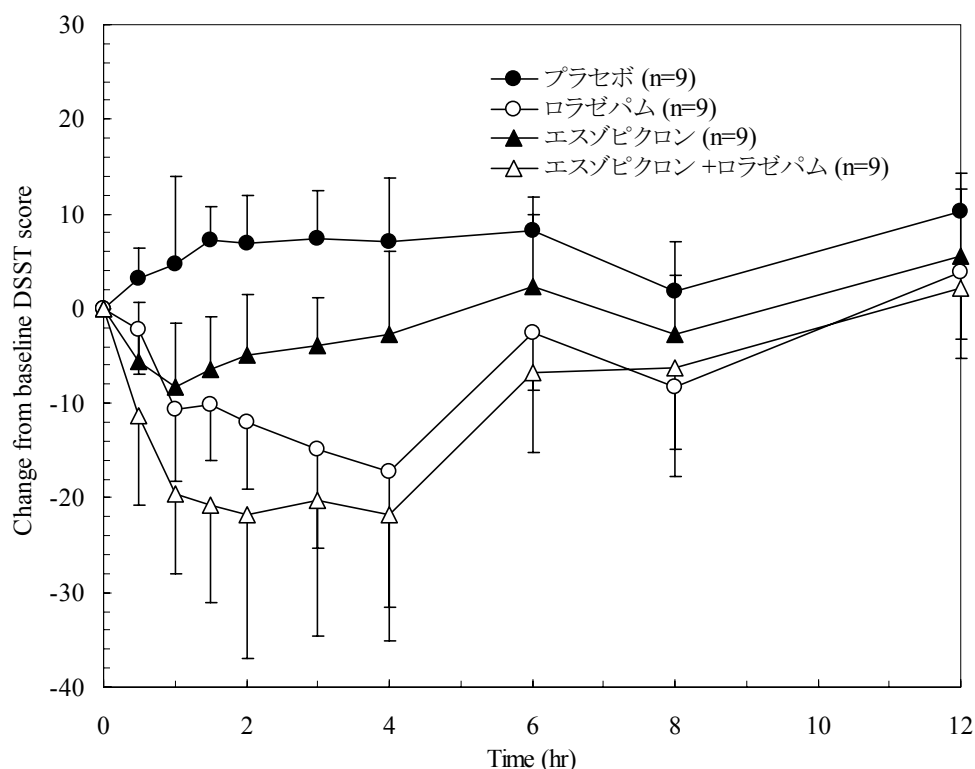


図 2.7.6-28 各投与群における DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量  
(外国 190-019 試験)

(添付資料番号 5.3.3.4.2 の図 11.4.1.2-1 を改変)

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-114 DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量に対する  
エスゾピクロンとロラゼパムの交互作用推定値（外国 190-019 試験）

| 時間  | 推定値  | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|-----|------|------|-----------------------|--------|
| 0.5 | -0.3 | 4.8  | [-10.2, 9.6]          | 0.9531 |
| 1   | 4.0  | 5.4  | [-6.9, 14.9]          | 0.4622 |
| 1.5 | 3.1  | 5.1  | [-7.5, 13.8]          | 0.5466 |
| 2   | 2.0  | 6.2  | [-10.6, 14.6]         | 0.7488 |
| 3   | 6.0  | 6.4  | [-7.0, 19.0]          | 0.3559 |
| 4   | 5.4  | 7.5  | [-9.7, 20.6]          | 0.4705 |
| 6   | 1.8  | 4.4  | [-7.3, 10.8]          | 0.6918 |
| 8   | 6.8  | 5.1  | [-3.6, 17.1]          | 0.1913 |
| 12  | 3.1  | 4.4  | [-5.8, 12.0]          | 0.4800 |

a)[下限値, 上限値]を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 14.4.3.1 より抜粋)

表 2.7.6-115 薬力学パラメータ（外国 190-019 試験）

| 薬力学パラメータ                          | プラセボ<br>(n=9)   | エスゾピクロン<br>単独投与群 (n=9) | ロラゼパム<br>単独投与群 (n=9) | 2 剤併用群<br>(n=9) |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| AUC <sub>DSST</sub>               | 72.1 ± 43.7     | -13.4 ± 60.8           | -84.8 ± 87.1         | -122.0 ± 107.8  |
| E <sub>max</sub>                  | -1.6 ± 5.3      | -11.0 ± 5.1            | -19.9 ± 12.4         | -28.0 ± 11.9    |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub> (hr) | 1.0 (0.5 - 8.0) | 1.0 (0.5 - 4.0)        | 4.0 (1.0 - 4.0)      | 2.0 (0.5 - 4.0) |

平均値±標準偏差を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 14.4.2 から抜粋)

ただし, t<sub>E<sub>max</sub></sub> については, 中央値（最小値-最大値）を示す。表 2.7.6-116 AUC<sub>DSST</sub> 及び E<sub>max</sub> に対するエスゾピクロンとロラゼパムの交互作用推定値  
(外国 190-019 試験)

| 薬力学<br>パラメータ        | 推定値   | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|---------------------|-------|------|-----------------------|--------|
| AUC <sub>DSST</sub> | 48.25 | 52.5 | [-58.7, 155.2]        | 0.3651 |
| E <sub>max</sub>    | 1.33  | 6.2  | [-11.4, 14.0]         | 0.8322 |

a)[下限値, 上限値]を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.2 の表 11.4.1.2-2 及び表 11.4.1.2-3 から抜粋)

## 2.7.6.15.6 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-117 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-47 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-48 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。予測不能な有害事象及び重症度が高度の有害事象はなかった。

実薬群において高頻度に認められた有害事象は, 傾眠, 浮動性めまい及び味覚異常（不快な味）であった。なお, 傾眠及び浮動性めまいは, 薬理作用に一致し, 予測された有害事象であった。すべての有害事象の重症度は, 軽度又は中等度であった。投与群間で有害事象の重症度に臨床的に意義のある違いはみられなかった。すべての有害事象は, 治験薬との因果関係が否定できないと判断された。エスゾピクロン単独群及び 2 剤併用群においては, これまでのゾピクロンやエスゾピクロンの臨床試験から予測された有害事象である味覚異常（不快な味）がみられた。

臨床検査値, バイタルサイン, 心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-117 有害事象及び副作用 (外国 190-019 試験)

| 器官分類／基本語 (COSTART) <sup>a)</sup> | プラセボ群    |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |          | ロラゼパム<br>2 mg 群 |           | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |          |
|----------------------------------|----------|----------|-------------------|----------|-----------------|-----------|--------------------------------|----------|
|                                  | 有害事象     | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象            | 副作用       | 有害事象                           | 副作用      |
| 解析対象例数                           | 9        |          | 9                 |          | 9               |           | 9                              |          |
| 合計                               | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 8 (88.9)          | 8 (88.9) | 9 (100.0)       | 9 (100.0) | 7 (77.8)                       | 7 (77.8) |
| <u>全身系 (Body as a Whole)</u>     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| 頭痛 (Headache)                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系 (Digestive)</u>          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 1 (11.1) | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 1 (11.1) | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| 嘔吐 (Vomiting)                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| <u>神経系 (Nervous)</u>             | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 7 (77.8)          | 7 (77.8) | 8 (88.9)        | 8 (88.9)  | 6 (66.7)                       | 6 (66.7) |
| 中枢神経系抑制 (CNS depression)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 1 (11.1) | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい (Dizziness)               | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 3 (33.3)          | 3 (33.3) | 2 (22.2)        | 2 (22.2)  | 2 (22.2)                       | 2 (22.2) |
| 傾眠 (Somnolence)                  | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 4 (44.4)          | 4 (44.4) | 7 (77.8)        | 7 (77.8)  | 6 (66.7)                       | 6 (66.7) |
| 思考異常 (Thinking abnormal)         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 1 (11.1) | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)                        | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系 (Respiratory)</u>        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 1 (11.1)                       | 1 (11.1) |
| しゃっくり (Hiccup)                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (11.1)        | 1 (11.1)  | 1 (11.1)                       | 1 (11.1) |
| <u>特殊感覚 (Special Senses)</u>     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (44.4)          | 4 (44.4) | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 2 (22.2)                       | 2 (22.2) |
| 味覚異常 (不快な味) (Unpleasant taste)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (44.4)          | 4 (44.4) | 0 (0.0)         | 0 (0.0)   | 2 (22.2)                       | 2 (22.2) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

(付表 2.7.6-46 から抜粋)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.15.7 結論**

エスゾピクロン及びロラゼパムの併用により、薬力学的効果に相乗効果はみられなかった。

エスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  に、ロラゼパム 2 mg 併用による臨床的に意義のある変化はみられなかった。エスゾピクロン単独投与時及びロラゼパム併用投与時のエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  の比（併用投与／単独投与）は、92.99%（90%信頼区間：75.4～114.7%）であった。また、ロラゼパムの  $AUC_{0-last}$  にも、エスゾピクロン 3 mg 併用による臨床的に意義のある変化はみられなかった。ロラゼパム単独投与時及びエスゾピクロン併用投与時のロラゼパムの  $AUC_{0-last}$  の比（併用投与／単独投与）は、90.48%（90%信頼区間：69.1～118.4%）であった。

エスゾピクロンは安全かつ良好な忍容性を示した。エスゾピクロン単独投与又は、ロラゼパムとの併用で、有害事象の件数や重症度、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び心電図の結果に顕著な影響は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.16 外国 190-020 試験 [パロキセチンとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.3)

## 2.7.6.16.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時のパロキセチンとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-118 に示した。

表 2.7.6-118 試験方法の概略 (外国 190-020 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目的        | <p>主目的：<br/>健康成人を対象とし、エスゾピクロン 3 mg とパロキセチン 20 mg の単回併用時の薬力学的相互作用について評価する。</p> <p>副次目的：<br/>健康成人を対象とし、エスゾピクロン 3 mg とパロキセチン 20 mg の単回併用時の薬物動態学的相互作用について評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、4 群並行群間比較、日中投与、単回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 選択基準      | <p>(1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者</p> <p>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。</p> <p>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 2 日まで、実施医療機関に入院できる者</p> <p>(6)BMI が <math>16 \text{ kg/m}^2</math> 以上 <math>30 \text{ kg/m}^2</math> 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]</p> <p>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者</p> <p>(8)スクリーニング時及び治験薬投与前日に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> <p>(9)治験期間中に、激しい運動をしないことに同意した者</p> <p>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2)治験薬投与前 10 日以内に急性疾患を合併した者</p> <p>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-118 試験方法の概略（外国 190-020 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|---|-------------------------|---|---------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(4)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞，薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者，又は既往のある者</p> <p>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者</p> <p>(7)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(8)ゾピクロンや他のベンゾジアゼピン，鎮静睡眠剤，パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬に過敏反応を示すもの），又は治験薬の添加剤に対して過敏症を有する者</p> <p>(9)妊婦，授乳中，出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品，一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く），治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者，又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者，又は献血を行った者</p> <p>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者，スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者</p> <p>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤，散剤，エキス剤，チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者，同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者</p> |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 使用薬剤                  | <p>エスゾピクロン 1.5 mg，プラセボ（錠剤）</p> <p>パロキセチン 10 mg（錠剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>被験者を下表のとおり 4 群（各群 10 例）に無作為に割り付けた。被験者は，240 mL の水とともに治験薬を服用した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>投与薬剤</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠）</td></tr> <tr> <td>2</td><td>エスゾピクロン単独投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠]</td></tr> <tr> <td>3</td><td>パロキセチン単独投与 [パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠]</td></tr> <tr> <td>4</td><td>2 剤併用投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)]</td></tr> </tbody> </table> <p>なお，被験者は治験薬投与 10 時間前から投与後 2 時間までの間，カフェイン非含有飲料の摂取を除き絶食とし，その後軽食を摂取した。</p>                                                                                                                                                          | 投与群 | 投与薬剤 | 1 | プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠） | 2 | エスゾピクロン単独投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠] | 3 | パロキセチン単独投与 [パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠] | 4 | 2 剤併用投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)] |
| 投与群                   | 投与薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 1                     | プラセボ投与（エスゾピクロンプラセボ 4 錠）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 2                     | エスゾピクロン単独投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 3                     | パロキセチン単独投与 [パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)，エスゾピクロンプラセボ 2 錠]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 4                     | 2 剤併用投与 [エスゾピクロン 3 mg (1.5 mg×2 錠)，パロキセチン 20 mg (10 mg×2 錠)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-119 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |      |   |                         |   |                                                         |   |                                                       |   |                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-118 試験方法の概略（外国 190-020 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目         | 薬物動態：<br>エスゾピクロン並びにパロキセチンの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ , $t_{max}$ , $AUC_{0-}$<br>$t_{last}$ , $t_{1/2}$ )  |
|              | 薬力学的効果：<br>DSST スコアの変化量, DSST の薬力学的パラメータ ( $AUC_{DSST}$ , $E_{max}$ , $t_{Emax}$ )                    |
|              | 安全性：<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象                                                                 |
| 症例数の<br>設定根拠 | DSST スコアのベースラインからの変化量について, 第一種の過誤を 0.05 とし<br>エスゾピクロンとパロキセチンの交互作用を約 81%の検出力で検討できる例数<br>として 40 例を設定した。 |
| 目標症例数        | 40 例                                                                                                  |
| 実施施設         | 1 施設（米国）                                                                                              |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-119 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-020 試験）

| 観察・検査項目                 | Visit 1<br>(スクリーニング) | Visit 2 |                                                  |            |
|-------------------------|----------------------|---------|--------------------------------------------------|------------|
|                         | -21~-1               | -1      | 1                                                | 2<br>又は中止時 |
| 同意取得                    | ○                    |         |                                                  |            |
| 既往歴                     | ○                    |         |                                                  |            |
| 精神医学的病歴                 | ○                    |         |                                                  |            |
| 身体所見 <sup>a)</sup>      | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| ロンベルグ神経学的検査             | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| つま先・かかと歩き試験             | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| 12誘導心電図                 | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| 臨床検査                    | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| CYP2D6 遺伝子ジェノタイプ<br>ピング |                      | ○       |                                                  |            |
| B型・C型肝炎検査               | ○                    |         |                                                  |            |
| 血清妊娠検査 <sup>b)</sup>    | ○                    | ○       |                                                  | ○          |
| 尿中薬物検査                  | ○                    | ○       |                                                  |            |
| 尿中コチニン検査                | ○                    | ○       |                                                  |            |
| 血漿中濃度測定用採血              |                      |         | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12, 16 hr | 24 hr      |
| 治験薬投与                   |                      |         | ○                                                |            |
| バイタルサイン                 | ○                    | ○       | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12hr      | 24 hr      |
| 有害事象                    |                      | ○       | 投与前, 1 hr                                        | 24 hr      |
| 併用薬剤                    | ○                    | ○       |                                                  |            |
| DSST                    |                      | ○       | 投与前, 0.5, 1,<br>1.5, 2, 3, 4, 6,<br>8, 12 hr     |            |
| 入院                      |                      | ○       |                                                  |            |
| 退院                      |                      |         |                                                  | ○          |

a)スクリーニング時は身長, 体重の測定を含む, 投与前日は体重の測定を含む, 試験2日には体重測定は実施しない。

b)血清妊娠検査はすべての女性に対してスクリーニング時のみ行う。尿中妊娠検査は妊娠の可能性のある女性に対して投与前日及び試験2日に実施する。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.16.2 症例の内訳

治験には 40 例の被験者（プラセボ群 10 例, エスゾピクロン単独群 10 例, パロキセチン単独群 10 例, 2 剤併用群 10 例）が参加し, 全例が治験を完了した。治験薬を服用した 40 例全例を安全性解析対象集団, 薬力学効果解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.16.3 被験者背景

治験薬を服用した 40 例の被験者背景を表 2.7.6-120 に示した。

表 2.7.6-120 被験者背景（外国 190-020 試験）

| 被験者                      | プラセボ<br>(n=10)        | エスゾピクロン<br>単独 (n=10)   | パロキセチン<br>単独 (n=10)   | 2 剤併用<br>(n=10)       |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 人種                       |                       |                        |                       |                       |
| 白人                       | 6 (60.0)              | 10 (100.0)             | 8 (80.0)              | 8 (80.0)              |
| 黒人                       | 3 (30.0)              | 0 (0.0)                | 1 (10.0)              | 0 (0.0)               |
| アジア人                     | 1 (10.0)              | 0 (0.0)                | 0 (0.0)               | 1 (10.0)              |
| ヒスパニック                   | 0 (0.0)               | 0 (0.0)                | 1 (10.0)              | 1 (10.0)              |
| 性別                       |                       |                        |                       |                       |
| 男                        | 6 (60.0)              | 7 (70.0)               | 7 (70.0)              | 7 (70.0)              |
| 女                        | 4 (40.0)              | 3 (30.0)               | 3 (30.0)              | 3 (30.0)              |
| 年齢 (歳)                   | 32.5±9.3<br>(21 – 51) | 36.7±11.9<br>(21 – 52) | 32.9±8.3<br>(21 – 47) | 30.8±9.8<br>(23 – 55) |
| 身長 (cm)                  | 174.8±9.2             | 174.4±8.9              | 172.5±10.4            | 171.3±13.1            |
| 体重 (kg)                  | 76.4±14.9             | 77.5±9.9               | 77.4±10.3             | 72.3±16.3             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.8±3.1              | 25.5±2.6               | 26.0±2.4              | 24.2±2.2              |
| CYP2D6 フェノタイプ            |                       |                        |                       |                       |
| Extensive Metabolizer    | 10 (100.0)            | 10 (100.0)             | 9 (90.0)              | 9 (90.0)              |
| Poor Metabolizer         | 0 (0.0)               | 0 (0.0)                | 1 (10.0)              | 1 (10.0)              |

(添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.2-1 を改変)

人種, 性別, フェノタイプは例数 (%), 年齢 (範囲), 身長, 体重, BMI は平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6.16.4 薬物動態の結果

エスゾピクロン単独投与及びパロキセチンを併用投与したときのエスゾピクロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-29 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-121 に示した。パロキセチン併用投与により, エスゾピクロンの  $C_{\max}$  は 11.6%上昇した (90%信頼区間: 94.8~131.4%)。同様に  $AUC_{0-\text{last}}$  は 9.3%上昇した (90%信頼区間: 90.3~132.2%)。これらはいずれも軽微な変化であり, 臨床的に問題ないと考えられた。エスゾピクロンの  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  においてもパロキセチン併用による影響はみられなかった。

パロキセチン単独投与及びエスゾピクロンを併用投与したときのパロキセチンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-30 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-122 に示した。エスゾピクロン併用投与により, パロキセチンの  $C_{\max}$  は 1.6%の上昇 (90%信頼区間: 52.5~196.5%),  $AUC_{0-\text{last}}$  は, 3.5%の減少 (90%信頼区間: 34.0~273.9%) が認められたが, いずれも軽微な変化であり, 臨床的に問題ないと考えられた。パロキセチンの  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  にエスゾピクロン併用による影響はみられなかった。

以上より, エスゾピクロンとパロキセチンの併用は両薬の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

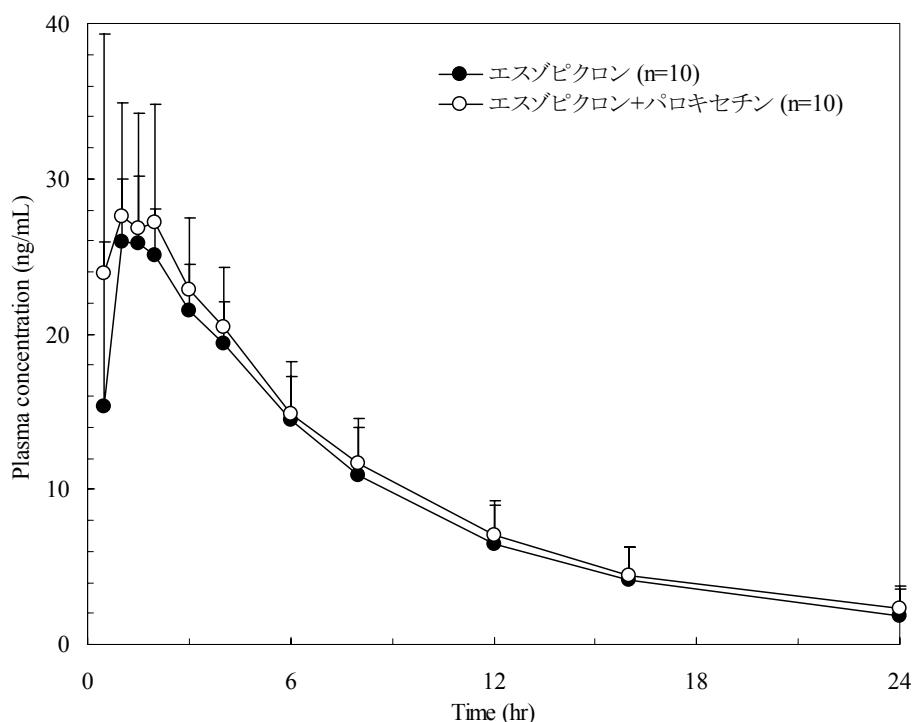


図 2.7.6-29 健康成人にエスゾピクロン 3 mg を単独投与したとき及びパロキセチン 20 mg を併用したときの平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-020 験）

（添付資料番号 5.3.3.4.3 の図 11.4.2.1-1 を改変）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-121 エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-020 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン<br>単独投与 (n=10) | パロキセチン<br>併用投与 (n=10) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 27.91 ± 3.90           | 31.87 ± 8.74          | 111.63                | [94.8, 131.4]                     |
| $t_{max}$ (hr)              | 1.25 (0.50 – 2.00)     | 1.25 (0.50 – 2.00)    | —                     | —                                 |
| $AUC_{0-last}$ (ng • hr/mL) | 220.73 ± 53.08         | 241.20 ± 53.53        | 109.25                | [90.3, 132.2]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 6.18 ± 1.69            | 7.20 ± 2.14           | 116.53                | [95.7, 141.8]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.4.2.2-1, 表 11.4.2.2-2 を抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値–最大値）を示す。

a) エスゾピクロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$ については算出しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

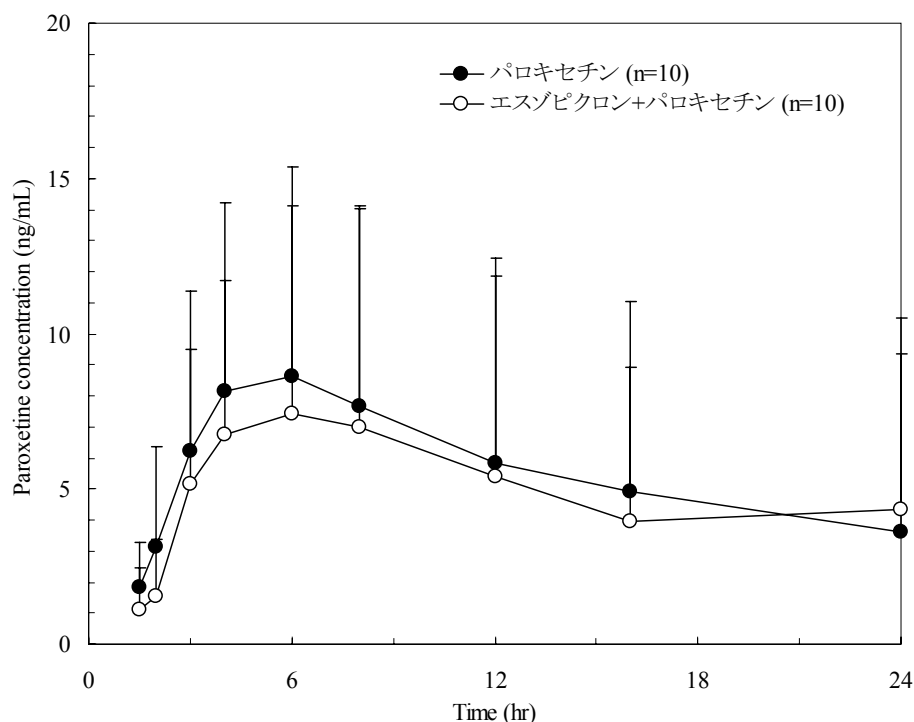


図 2.7.6-30 健康成人にパロキセチン 20 mg を単独投与したとき及びエスゾピクロン 3 mg を併用したときの平均血漿中パロキセチン濃度推移（外国 190-020 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.3 の図 11.4.2.3.1-1 を改変）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

表 2.7.6-122 パロキセチンの薬物動態パラメータ（外国 190-020 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | パロキセチン<br>単独投与 (n=10)      | エスゾピクロン<br>併用投与 (n=10)           | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 9.34 ± 7.07                | 9.24 ± 6.71                      | 101.62                | [52.5, 196.5]                     |
| $t_{max}$ (hr)              | 4.00 (3.00 – 6.00)         | 4.00 (4.00 – 6.05) <sup>b)</sup> | –                     | –                                 |
| $AUC_{0-last}$ (ng • hr/mL) | 128.38 ± 130.57            | 126.95 ± 128.38 <sup>b)</sup>    | 96.45                 | [34.0, 273.9]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 12.04 ± 7.51 <sup>c)</sup> | 11.37 ± 4.91 <sup>d)</sup>       | 99.43                 | [56.5, 175.0]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.4.2.4-1 と表 11.4.2.4-2 を抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) パロキセチン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$ については算出しなかった。

b) n=9；1 例除外した（血漿中濃度の測定ポイントが 4 点未満）

c) n=8；2 例除外した（最終消失相が特定できず）

d) n=4；6 例除外した（最終消失相が特定できず）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.16.5 薬力学的効果の結果

投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、各時点における DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量（以下、DSST スコアの変化量）におけるエスゾピクロンとパロキセチンの交互作用効果を薬力学的効果の主要評価項目とした。各投与群における DSST スコアの変化量の推移を図 2.7.6-31 に示し、DSST スコアの変化量に対するエスゾピクロンとパロキセチンの交互作用推定値を表 2.7.6-123 に示し、薬力学的効果の副次評価項目である薬力学パラメータを表 2.7.6-124 に示した。また、投与群を固定効果とする線形モデルを用いて、薬力学パラメータにおけるエスゾピクロンとパロキセチンの交互作用推定値について検討した結果を表 2.7.6-125 に示した。

パロキセチン単独投与後の DSST スコアの変化量は、プラセボと同様に減少を示さず、プラセボ変化量より小さかった。一方、エスゾピクロン単独、エスゾピクロンとパロキセチンの併用時には、DSST スコアの変化量は投与後 1 時間に最大の減少を示し、3 時間まで減少傾向が継続した。この推移は、エスゾピクロンの薬物動態プロファイルに一致する結果であった。

DSST の薬力学パラメータ ( $AUC_{DSST}$  及び  $E_{max}$ ) については、交互作用に有意差が認められ、かつ交互作用推定値が負の値を示す場合に相加作用を超える併用効果があると判断することとしていたが、 $AUC_{DSST}$  及び  $E_{max}$  について評価した結果、 $AUC_{DSST}$  の交互作用推定値は有意 ( $AUC_{DSST}$ :  $p=0.0453$ ) であったが、 $AUC_{DSST}$  の推定値の 95%信頼区間は負の値を示さなかったため、臨床的に意義のある相乗効果はみられないと考えられた。

以上より、エスゾピクロンとパロキセチンの併用により薬力学的効果に相乗効果は認められなかった。

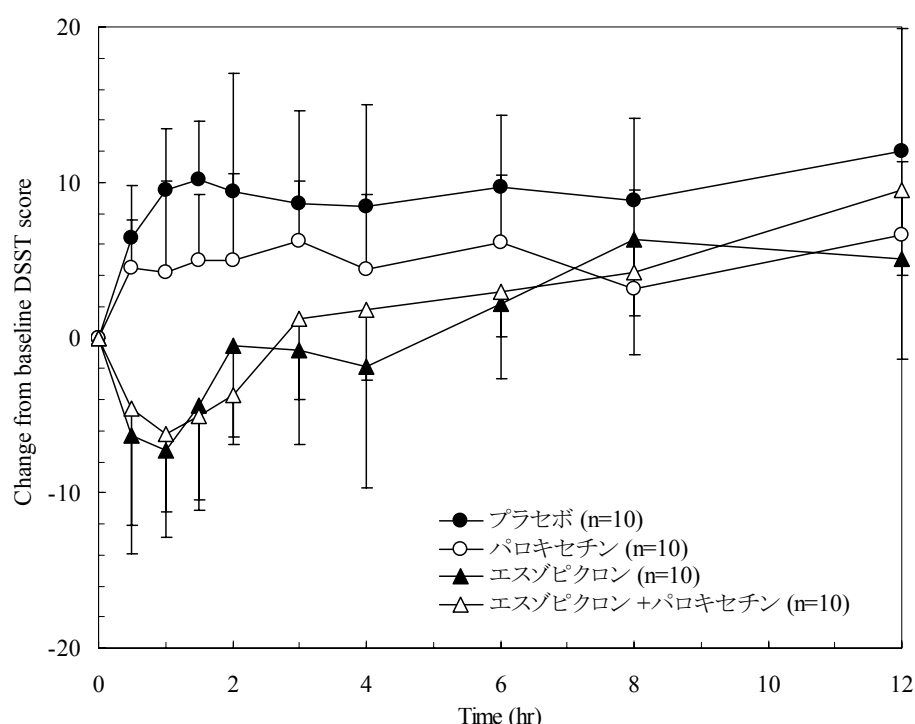


図 2.7.6-31 健康成人にパロキセチン 20 mg を単独投与したとき及びエスゾピクロン 3 mg を併用したときの DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量  
(外国 190-020 試験)

(添付資料番号 5.3.3.4.3 の図 11.4.1.1-1 を改変)

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-123 DSST スコアのベースライン（投与前値）からの変化量に対する  
エスゾピクロンとパロキセチンの交互作用推定値（外国 190-020 試験）

| 時間  | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|-----|-----|------|-----------------------|--------|
| 0.5 | 3.6 | 3.7  | [-3.8, 11.0]          | 0.3322 |
| 1   | 6.4 | 3.3  | [-0.2, 13.0]          | 0.0568 |
| 1.5 | 4.5 | 3.2  | [-2.0, 11.0]          | 0.1708 |
| 2   | 1.2 | 3.7  | [-6.2, 8.6]           | 0.7455 |
| 3   | 4.4 | 3.4  | [-2.5, 11.3]          | 0.2049 |
| 4   | 7.7 | 3.9  | [-0.1, 15.5]          | 0.0534 |
| 6   | 4.3 | 2.7  | [-1.1, 9.7]           | 0.1165 |
| 8   | 3.6 | 3.5  | [-3.5, 10.7]          | 0.3092 |
| 12  | 9.8 | 4.0  | [1.8, 17.8]           | 0.0182 |

a)[下限値, 上限値]を示す。

(添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.4.1.1-1 より抜粋)

表 2.7.6-124 薬力学パラメータ（外国 190-020 試験）

| 薬力学パラメータ                          | プラセボ<br>(n=10)  | エスゾピクロン<br>単独投与 (n=10) | パロキセチン<br>単独投与 (n=10) | 併用投与<br>(n=10)  |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| AUC <sub>DSST</sub>               | 111.1 ± 53.8    | 20.5 ± 51.6            | 58.1 ± 47.8           | 30.6 ± 37.6     |
| E <sub>max</sub>                  | 3.5 ± 4.9       | -10.8 ± 6.2            | -0.4 ± 3.9            | -9.4 ± 5.9      |
| t <sub>E<sub>max</sub></sub> (hr) | 3.0 (1.0 - 8.0) | 1.0 (1.0 - 4.0)        | 2.5 (1.0 - 8.0)       | 1.0 (1.0 - 2.0) |

(添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.4.1.2-1)

平均値±標準偏差を示す。ただし、t<sub>E<sub>max</sub></sub>については、中央値（最小値-最大値）を示す。表 2.7.6-125 AUC<sub>DSST</sub> 及び E<sub>max</sub> に対するエスゾピクロンとパロキセチンの交互作用推定値  
(外国 190-020 試験)

| 薬力学パラメータ            | 推定値   | 標準誤差 | 95%信頼区間 <sup>a)</sup> | p 値    |
|---------------------|-------|------|-----------------------|--------|
| AUC <sub>DSST</sub> | 63.10 | 30.4 | [1.4, 124.8]          | 0.0453 |
| E <sub>max</sub>    | 5.30  | 3.4  | [-1.5, 12.1]          | 0.1229 |

(添付資料番号 5.3.3.4.3 の表 11.4.1.2-2, 表 11.4.1.2-3 を改変)

a)[下限値, 上限値]を示す。

## 2.7.6.16.6 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-126 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-50 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-51 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。3 例に予測不能な有害事象が認められた（事故による外傷、点状出血、悪寒）。これらの有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし」（事故による外傷、点状出血）あるいは「不明」（悪寒）と判断された。

実薬群の被験者において最も高頻度に認められた有害事象は、傾眠であった。なお、傾眠は薬理作用に起因する予測された有害事象であり、特に日中の投与後に認められる有害事象であった。すべての有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。投与群間で有害事象の重症度に臨床的に意義のある違いはみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-126 有害事象及び副作用（外国 190-020 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ群    |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |          | パロキセチン<br>20 mg 群 |          | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |          |
|--------------------------------------------|----------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|----------------------------------|----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象     | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象                             | 副作用      |
| 解析対象例数                                     | 10       |          | 10                |          | 10                |          | 10                               |          |
| 合計                                         | 3 (30.0) | 3 (30.0) | 7 (70.0)          | 7 (70.0) | 4 (40.0)          | 4 (40.0) | 8 (80.0)                         | 8 (80.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 2 (20.0)                         | 2 (20.0) |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)                         | 1 (10.0) |
| 悪寒（Chills）                                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 2 (20.0)                         | 2 (20.0) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| 点状出血（Petechia）                             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 3 (30.0) | 3 (30.0) | 6 (60.0)          | 6 (60.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 8 (80.0)                         | 8 (80.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 4 (40.0)                         | 3 (30.0) |
| 多幸症（Euphoria）                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0) |
| 傾眠（Somnolence）                             | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 6 (60.0)          | 6 (60.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 5 (50.0)                         | 5 (50.0) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| しゃっくり（Hiccup）                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (30.0)          | 3 (30.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (30.0)          | 3 (30.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (10.0)                         | 1 (10.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-49 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.16.7 結論**

エスゾピクロン単独投与による薬力学的効果は、パロキセチン又はプラセボの単独投与時に比べて大きかった。エスゾピクロン 3 mg 及びパロキセチン 20 mg 併用時の薬力学的効果に相乗効果は認められなかった。

エスゾピクロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時のエスゾピクロンの  $AUC_{0-last}$  の比（併用投与／単独投与）は、109.25%（90%信頼区間：90.3～132.2%）、 $C_{max}$  の比は、111.63%（90%信頼区間：94.8～131.4%）であった。比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲をわずかに超えたが、併用による臨床的に意義のある変化は認められなかった。一方、パロキセチン単独投与時及びエスゾピクロン併用投与時のパロキセチンの  $AUC_{0-last}$  の比（併用投与／単独投与）は、96.45%（90%信頼区間：34.0～273.9%）、 $C_{max}$  の比は、101.62%（90%信頼区間：52.5～196.5%）であった。比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲を超えたものの、比の点推定値は 100%に近いことから、併用による臨床的に意義のある変化はないと考えられた。

エスゾピクロンは安全かつ良好な忍容性を示した。エスゾピクロン単独投与又はパロキセチンとの併用投与で、有害事象の件数や重症度、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び心電図の結果に顕著な影響は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.17 外国 190-021 試験 [ワルファリンとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.4)

## 2.7.6.17.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンとワルファリンとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-127 に示した。

表 2.7.6-127 試験方法の概略 (外国 190-021 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロン反復投与がワルファリン単回投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響について検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 選択基準      | (1) 年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2) 治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者<br>(3) 妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4) 簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5) BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(6) スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者<br>(7) スクリーニング時及び治験薬投与前日に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(8) 治験期間中に、激しい運動をしないことに同意した者<br>(9) スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1) 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2) 治験薬投与前 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3) 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(4) 治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5) 臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(6) スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者<br>(7) HIV の血清反応が陽性である者                                                                                                            |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-127 試験方法の概略（外国 190-021 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(8)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠剤, 又は治験薬の添加剤に対して過敏症を有する者</p> <p>(9)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(10)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者</p> <p>(11)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者, 又は献血を行った者</p> <p>(12)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> <p>(13)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者, スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者</p> <p>(14)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者, 同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者</p> <p>(15)被験者又は血縁家族が以下の既往を有する者; 髭剃り, 採血, 又は小さな傷やこすれの後の激しい内出血, 通常の出産や生理時に過剰に出血あるいは輸血を必要としたことがある, 体及び脚に血豆又は点状出血がある, Von Willebrand 病, 血友病, 血小板異常又は血小板数の減少 (血小板減少症, 自己免疫性血小板減少症)</p> <p>(16)治験薬投与前 30 日以内にアスピリン, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), 又はこれらの成分を含む医薬品を使用した者</p> <p>(17)治験薬投与前の 7 日以内にビタミン K, 又はビタミン K を含む総合ビタミンを使用した者</p> <p>(18)プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間, フィブリノーゲン又は血小板数の異常を有する者</p> |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |
| 使用薬剤                | <p>エスゾピクロン 1.5 mg (錠剤)</p> <p>(R,S)-ワルファリン 5 mg, 10 mg (錠剤)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>エスゾピクロン: 反復投与 5 日間, (R,S)-ワルファリン: 単回投与×2 回</p> <p>被験者 12 例を 2 群 (各群 6 例) に無作為に割り付け, 2 期クロスオーバー法により以下の投与を行った。</p> <p>被験者は, 240 mL の水とともに治験薬を服用した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グループ</th><th>投与薬剤</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>1 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与), その後エスゾピクロン 3 mg を 15 日目～19 日目 (5 日間) に投与し, 19 日目には(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>エスゾピクロン 3 mg を 1 日目～5 日目 (5 日間) に投与し, 5 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与), 19 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与)</td></tr> </tbody> </table> <p>なお, 被験者は治験薬投与 9 時間前から投与後 2 時間までの間, カフェイン非含有飲料の摂取を除き絶食とし, その後軽食及び標準的な食事を摂取した。</p>                                                                                                                                                                                               | グループ | 投与薬剤 | 1 | 1 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与), その後エスゾピクロン 3 mg を 15 日目～19 日目 (5 日間) に投与し, 19 日目には(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与) | 2 | エスゾピクロン 3 mg を 1 日目～5 日目 (5 日間) に投与し, 5 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与), 19 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与) |
| グループ                | 投与薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |
| 1                   | 1 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与), その後エスゾピクロン 3 mg を 15 日目～19 日目 (5 日間) に投与し, 19 日目には(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |
| 2                   | エスゾピクロン 3 mg を 1 日目～5 日目 (5 日間) に投与し, 5 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を併用投与 (2 剤併用投与), 19 日目に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単回投与 ((R,S)-ワルファリン単独投与)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |      |   |                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                  |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-127 試験方法の概略（外国 190-021 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-128 参照                                                                                                                   |
| 評価項目                      | 薬物動態：<br>(R)-ワルファリン及び(S)-ワルファリンの薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ , $t_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$ , $AUC_{0-\text{inf}}$ , $t_{1/2}$ ) |
|                           | 薬力学的効果：<br>プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間, 国際標準比                                                                                       |
|                           | 安全性：<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 身体所見, 有害事象                                                                                      |
| 症例数の<br>設定根拠              | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                              |
| 目標症例数                     | 12 例                                                                                                                             |
| 実施施設                      | 1 施設（米国）                                                                                                                         |
| 実施期間                      | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                    |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-128 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-021 試験）

| 観察・検査項目                | Visit 1<br>(スクリーニング) | Visit 2 |                 |                 |                 |      | 休薬 | Visit 3         |                 |                 |                 | Out-patient     |                 |
|------------------------|----------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 時期（日）                  | -21～-1               | -1      | 1               | 2～6             | 7               | 8～13 | 14 | 15～18           | 19              | 20, 21          | 22              | 23, 24          | 25              |
| 同意取得                   | ○                    |         |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 既往歴                    | ○                    |         |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 身体所見 <sup>a)</sup>     | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| ロンベルグ神経学的検査            | ○                    | ○       |                 |                 | ○               |      |    |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| つま先・かかと歩き試験            | ○                    | ○       |                 |                 | ○               |      |    |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| 12誘導心電図                | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| 臨床検査                   | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| B型・C型肝炎検査              | ○                    |         |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 血清中妊娠検査                | ○                    |         |                 |                 |                 |      |    |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 尿妊娠検査                  |                      | ○       |                 |                 | ○               |      | ○  |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| 尿中薬物検査                 | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      | ○  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 尿中コチニン検査               | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      | ○  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| (R,S)-ワルファリン投与         |                      |         | ○               |                 |                 |      |    |                 | ○               |                 |                 |                 |                 |
| エスゾピクロン投与              |                      |         |                 |                 |                 |      |    | ○               | ○               |                 |                 |                 |                 |
| 血漿中(R,S)-ワルファリン濃度測定用採血 |                      |         | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> |      |    |                 | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> |
| 血漿中エスゾピクロン濃度測定用採血      |                      |         |                 |                 |                 |      |    | ○ <sup>c)</sup> | ○ <sup>c)</sup> |                 |                 |                 |                 |
| プロトロンビン時間／国際標準比        |                      |         | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |      |    |                 | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |
| バイタルサイン                | ○                    | ○       | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |      | ○  | ○               | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |
| 有害事象                   |                      | ○       | 2h 前            | ○               | ○               |      | ○  | ○               | 2h 前            | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 併用薬剤                   | ○                    | ○       |                 |                 |                 |      | ○  |                 |                 |                 |                 | ○               | ○               |
| 入院                     |                      | ○       |                 |                 |                 |      | ○  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 退院                     |                      |         |                 |                 | ○               |      |    |                 |                 |                 | ○               |                 |                 |

本表にはグループ1のスケジュールを示す。

グループ2はワルファリン単独投与、2剤併用投与の順序が異なるがその他は基本的に本スケジュールに準じる。

a)スクリーニング時は身長・体重の測定を含む。

b)試験1日及び試験19日の(R,S)-ワルファリン投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144時間

c)試験17～19日のエスゾピクロン投与前のみ d)試験1日及び試験19日の(R,S)-ワルファリン投与前、投与後2, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.17.2 症例の内訳

本治験には 12 例の被験者が参加し、全例が治験を完了した。治験薬を服用した 12 例全例を安全性解析対象集団、薬力学効果解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6.17.3 被験者背景

治験薬を服用した 12 例の被験者背景を表 2.7.6-129 に示した。

表 2.7.6-129 被験者背景（外国 190-021 試験）

| 被験者                      | 全被験者<br>(n=12)           | グループ 1<br>(n=6)          | グループ 2<br>(n=6)          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 人種                       |                          |                          |                          |
| 白人                       | 6 (50.0)                 | 2 (33.3)                 | 4 (66.7)                 |
| 黒人                       | 5 (41.7)                 | 3 (50.0)                 | 2 (33.3)                 |
| ヒスパニック                   | 1 (8.3)                  | 1 (16.7)                 | 0 (0.0)                  |
| 性別                       |                          |                          |                          |
| 男                        | 8 (66.7)                 | 5 (83.3)                 | 3 (50.0)                 |
| 女                        | 4 (33.3)                 | 1 (16.7)                 | 3 (50.0)                 |
| 年齢 (歳)                   | 37.8±14.1<br>(21 – 62)   | 33.0±15.4<br>(21 – 62)   | 42.5±12.2<br>(24 – 51)   |
| 身長 (cm)                  | 174.6±8.6<br>(162 – 186) | 175.3±8.6<br>(166 – 185) | 173.8±9.3<br>(162 – 186) |
| 体重 (kg)                  | 76.3±11.7<br>(60 – 95)   | 77.7±13.3<br>(60 – 95)   | 74.9±10.9<br>(61 – 93)   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.0±3.2<br>(21 – 29)    | 25.1±2.2<br>(21 – 28)    | 24.9±4.1<br>(21 – 29)    |

(添付資料番号 5.3.3.4.4 の表 14.1.2 を抜粋し改変)

人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重及び BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.17.4 薬物動態の結果

(R,S)-ワルファリン単独投与及びエスゾピクロンを併用投与したときの(R)-ワルファリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-32 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6-130 に示した。また、(S)-ワルファリンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-33 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.6-131 に示した。

エスゾピクロンの血漿中トラフ濃度推移について統計的及び視覚的に評価した結果、エスゾピクロンは反復投与 3 日目に定常状態に達していた。

(R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時の(R)-ワルファリンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 82.5~100.6%及び 93.7~102.8%であり、相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。また、エスゾピクロン併用投与時の(R)-ワルファリンの  $t_{1/2}$  は(R,S)-ワルファリン単独投与に比べてやや短い値を示したものの暴露への影響はなく、臨床上問題ないと考えられた。 $t_{\max}$  は(R,S)-ワルファリン単独投与及びエスゾピクロン併用投与時で違いは認められなかった。

(R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時の(S)-ワルファリンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 81.9~101.5%及び 92.6~104.9%であり、相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。また、エスゾピクロン併用投与時の(S)-ワルファリンの  $t_{1/2}$  は(R,S)-ワルファリン単独投与に比べてやや短い値を示したものの暴露への影響はなく、臨床上問題ないと考えられた。 $t_{\max}$  は(R,S)-ワルファリン単独投与及びエスゾピクロン併用投与時で違いは認められなかった。

以上より、(R,S)-ワルファリン及びエスゾピクロンの併用による臨床上意味のある薬物動態学

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

的相互作用はないと判断された。

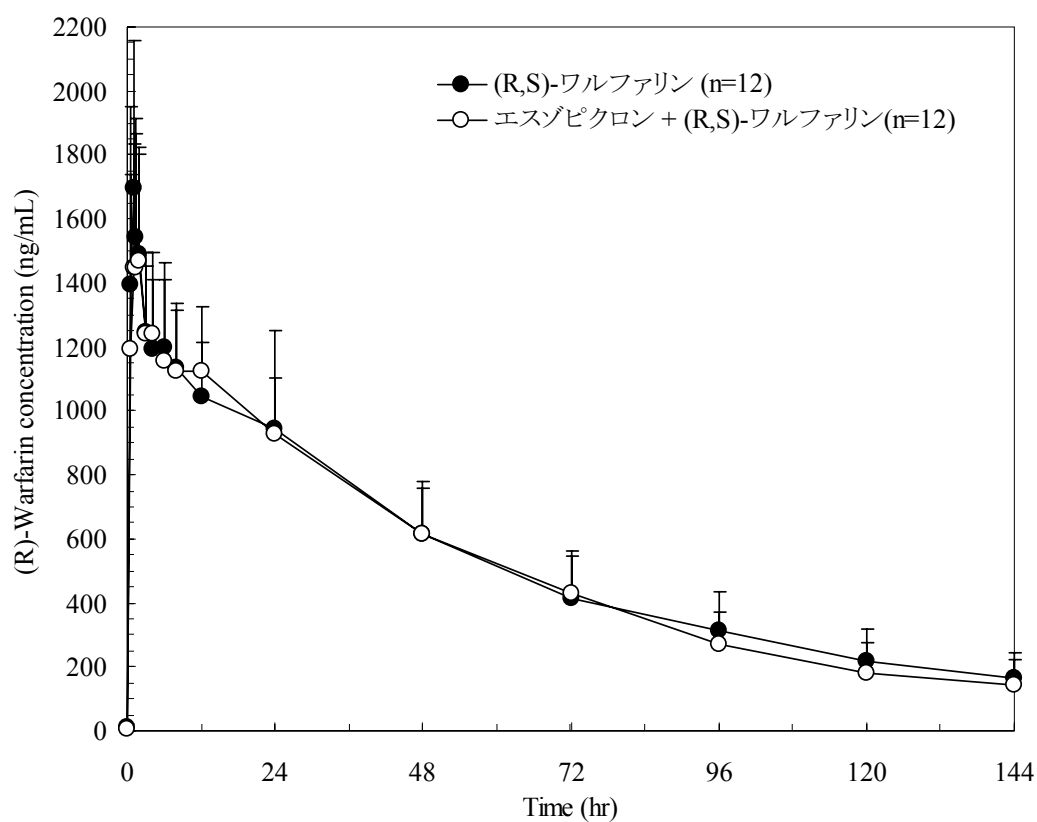


図 2.7.6-32 健康成人に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単独投与したとき及び  
エスゾピクロン 3 mg を併用したときの平均血漿中(R)-ワルファリン濃度推移  
(外国 190-021 試験)

(添付資料番号 5.3.3.4.4 の図 11.4.2.2-1 を改変)

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

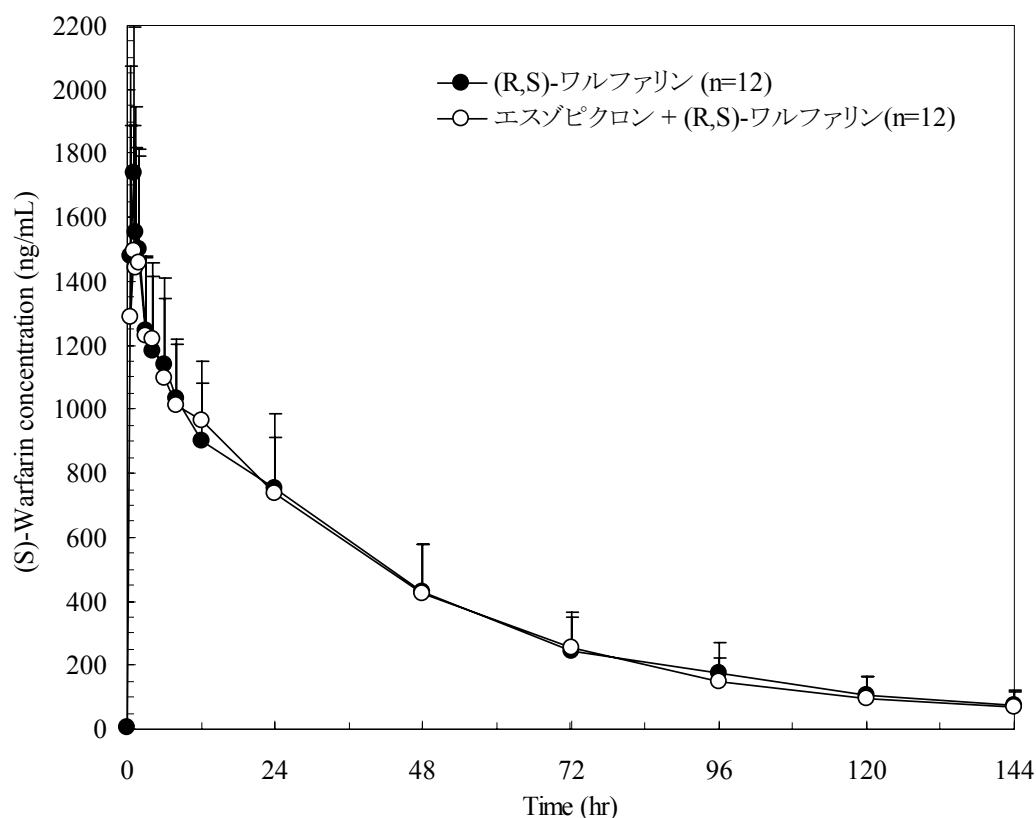


図 2.7.6-33 健康成人に(R,S)-ワルファリン 25 mg を単独投与したとき及び  
エスゾピクロン 3 mg を併用したときの平均血漿中(S)-ワルファリン濃度推移  
(外国 190-021 試験)

(添付資料番号 5.3.3.4.4 の図 11.4.2.2-2 を改変)

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-130 (R)-ワルファリンの薬物動態パラメータ (外国 190-021 試験)

| 薬物動態パラメータ                   | (R,S)-ワルファリン<br>単独投与 (n=12) | エスゾピクロン<br>併用 (n=12) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 1813.3 ± 367.6              | 1666.8 ± 381.0       | 91.1                  | [82.5, 100.6]                     |
| $t_{max}$ (hr)              | 1.0 (0.5 – 24.0)            | 1.0 (0.5 – 3.0)      | p=0.5848              |                                   |
| $AUC_{0-last}$ (ng • hr/mL) | 77136.8 ± 18559.1           | 75384.1 ± 16335.7    | 98.2                  | [93.7, 102.8]                     |
| $AUC_{0-inf}$ (ng • hr/mL)  | 90021.1 ± 26031.4           | 84744.0 ± 22784.2    | 94.6                  | [90.1, 99.3]                      |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 50.8 ± 11.0                 | 43.0 ± 14.1          | 82.2                  | [70.0, 96.5]                      |

(添付資料番号 5.3.3.4.4 の表 11.4.2.2-2 を抜粋し改変)

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値(最小値-最大値)を示す。

a) (R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比(%)及びその90%信頼区間を示す。 $t_{max}$ については順位化して解析を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-131 (S)-ワルファリンの薬物動態パラメータ (外国 190-021 試験)

| 薬物動態パラメータ                          | (R,S)-ワルファリン<br>単独投与 (n=12) | エスゾピクロン<br>併用 (n=12) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 1884.2 ± 391.0              | 1736.7 ± 420.3       | 91.2                  | [81.9, 101.5]                     |
| t <sub>max</sub> (hr)              | 1.0 (0.5–2.0)               | 1.0 (0.5–3.0)        | p=0.1970              |                                   |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng • hr/mL) | 56445.3 ± 15894.4           | 55480.3 ± 14575.4    | 98.6                  | [92.6, 104.9]                     |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng • hr/mL)  | 60748.4 ± 18639.3           | 59080.3 ± 17503.8    | 97.4                  | [91.7, 103.4]                     |
| t <sub>1/2</sub> (hr)              | 37.5 ± 7.7                  | 33.2 ± 9.9           | 86.9                  | [76.4, 98.8]                      |

(添付資料番号 5.3.3.4.4 の表 11.4.2.2-3 を抜粋し改変)

平均値±標準偏差を示す。ただし、t<sub>max</sub>については、中央値（最小値–最大値）を示す。a) (R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。t<sub>max</sub>については順位化して解析を行った。**2.7.6.17.5 薬力学的効果の結果**

(R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時の INR の AUC (AUC<sub>INR</sub>) の幾何平均値の比は 102.37%, その 90%信頼区間は 98.6~106.3%であり, 相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。また, (R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時の INR の最大値 (INR<sub>max</sub>) の幾何平均値の比は 103.90%, その 90%信頼区間は 96.9~111.4%であり, INR<sub>max</sub> も相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。更に, INR<sub>max</sub> に到達する時間 (INR<sub>tmax</sub>) にも (R,S)-ワルファリン単独投与及びエスゾピクロン併用投与時で違いは認められなかった。

**2.7.6.17.6 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-132 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-53 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-54 に示した。

死亡例, 重篤な有害事象, 高度な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

本治験における有害事象の報告は少なかった。高頻度に発現した有害事象は, (R,S)-ワルファリン単独投与時では浮動性めまい, エスゾピクロン単独投与時では浮動性めまい, 不眠症, 傾眠, 味覚異常 (不快な味) 及び鼓腸であり, 両薬物の併用投与では頭痛及び傾眠であった。

(R,S)-ワルファリン単独投与, エスゾピクロン単独投与, 両薬物の併用投与のいずれも身体所見及び体重に影響を与えなかった。

臨床検査値, バイタルサイン, 心電図において臨床上問題となる変化は認められず, エスゾピクロン 3 mg と (R,S)-ワルファリン 25 mg との併用投与は安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-132 有害事象及び副作用（外国 190-021 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | ワルファリン<br>25 mg 群 |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |          | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |          |
|--------------------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|---------------------------------|----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象              | 副作用      | 有害事象              | 副作用      | 有害事象                            | 副作用      |
| 解析対象例数                                     | 12                |          | 12                |          | 12                              |          |
| 合計                                         | 3 (25.0)          | 3 (25.0) | 8 (66.7)          | 5 (41.7) | 8 (66.7)                        | 5 (41.7) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 3 (25.0)                        | 2 (16.7) |
| 背部痛（Back pain）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                               | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 3 (25.0)                        | 2 (16.7) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 3 (25.0)          | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (16.7)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| 舌変色<br>（Tongue discoloration）              | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                           | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 点状出血（Petechia）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 2 (16.7)          | 2 (16.7) | 6 (50.0)          | 4 (33.3) | 4 (33.3)                        | 3 (25.0) |
| 不安（Anxiety）                                | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 2 (16.7)          | 2 (16.7) | 4 (33.3)          | 4 (33.3) | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 不眠症（Insomnia）                              | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 3 (25.0)          | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 4 (33.3)          | 4 (33.3) | 2 (16.7)                        | 2 (16.7) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 3 (25.0)                        | 2 (16.7) |
| 咳嗽増加（Cough increased）                      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 鼻出血（Epistaxis）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (16.7)                        | 2 (16.7) |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| そう痒症（Pruritus）                             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 発疹（Rash）                                   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (16.7)          | 2 (16.7) | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 2 (16.7)          | 2 (16.7) | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                    | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 月経過多（Menorrhagia）                          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                         | 1 (8.3)  |
| 陰茎障害（Penis disorder）                       | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |
| 頻尿（Urinary frequency）                      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)  |

（付表 2.7.6-52 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.17.7 結論**

本治験では、エスゾピクロン反復投与下（1日1回3mg, 5日間反復投与）にて(R,S)-ワルファリン（25mg 単回投与）を併用した際の安全性、忍容性、薬力学的相互作用及び薬物動態について検討を行った。

(R,S)-ワルファリンの抗凝固作用（ $AUC_{INR}$ ,  $INR_{max}$  及び  $INR_{tmax}$ ）は、エスゾピクロン併用による影響を受けなかった。

(R)-ワルファリン及び(S)-ワルファリンの血漿中濃度推移は、(R,S)-ワルファリン単独投与時及びエスゾピクロン併用投与時で類似していた。(R,S)-ワルファリン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の(R)-ワルファリン及び(S)-ワルファリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比の90%信頼区間はいずれも相互作用がないと判断する基準の範囲内であった。

臨床上問題となる安全性上の所見はなく、有害事象の重症度は軽度～中等度であった。臨床検査値及び心電図のデータに臨床上問題と考えられる変化の傾向はみられなかった。また、エスゾピクロン単独投与時及び(R,S)-ワルファリンとの2剤併用投与時では、安全性データに臨床上、又は統計学的に有意な違いは認められなかった。なお、62歳の男性被験者1例が2回の(R,S)-ワルファリン投与後いずれも48時間にINR高値を示したが、60歳を超えている年齢を考慮すると(R,S)-ワルファリンの作用によるものであると考えられた。

死亡及びその他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び、重症度が高度の有害事象は認められなかった。エスゾピクロンを(R,S)-ワルファリンと併用した際の、安全性及び良好な忍容性が確認された。エスゾピクロン、(R,S)-ワルファリン単独投与及び、これらの併用投与時にみられた主な有害事象は、傾眠及び浮動性めまいであり、これらは投与薬の薬理作用に一致し、予測された有害事象であった。また、エスゾピクロン単独投与又は(R,S)-ワルファリンとの併用投与においては、これまでのゾピクロンやエスゾピクロンの臨床試験から予測されたとおり、味覚異常（不快な味）の有害事象がみられた。

以上より、(R,S)-ワルファリンとエスゾピクロンを併用した際、相互作用はないと判断された。また、(R,S)-ワルファリン単独投与時とエスゾピクロン併用投与時との薬力学的効果は同等であった。(R,S)-ワルファリン及びエスゾピクロンの併用は、安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.18 外国 190-022 試験 [ジゴキシンとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.5)

## 2.7.6.18.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンとジゴキシンとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-133 に示した。

表 2.7.6-133 試験方法の概略 (外国 190-022 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目的        | 健康成人を対象とし、ジゴキシンを反復投与した時の薬物動態に及ぼすエスゾピクロン単回投与の影響について検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、非盲検、反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 選択基準      | (1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)治験薬投与前日から治験薬投与後 1 日まで、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者<br>(8)スクリーニング時及び治験薬投与前日に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)治験期間中に、激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)心室細動、心房細動、房室伝導異常を有する者、又は既往のある者<br>(3)治験薬投与前 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(4)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(5)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(6)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(7)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者<br>(8)HIV の血清反応が陽性である者                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-133 試験方法の概略（外国 190-022 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (9)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠剤, ジゴキシン, 又は治験薬の添加剤に対して過敏症を有する者<br>(10)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者<br>(11)治験薬投与前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 又は治験期間中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(12)治験薬投与前の 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者, 又は献血を行った者<br>(13)治験薬投与前の 30 日以内に治験薬を服用した者<br>(14)スクリーニング時前の 4 ヶ月以内にタバコ又は何らかの禁煙用ニコチン製品を使用した者, スクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者<br>(15)同意取得前の 14 日以内にハーブ系サプリメント(錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤)又はハーブ含有製剤を服用した者, 同意取得前の 30 日以内にセントジョーンズワートを服用した者 |
| 使用薬剤                  | ジゴキシン 0.25 mg, 0.5 mg (錠剤)<br>エスゾピクロン 1.5 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | ジゴキシンを 1 日目に 0.5 mg×2 回, 2~7 日目に 1 日 1 回 0.25 mg 経口投与した。ジゴキシン投与 7 日目には同時にエスゾピクロン 3 mg を単回経口投与した。被験者は, 約 10 時間の絶食後に治験薬を服用した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-134 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 評価項目                  | 薬物動態:<br>ジゴキシンの薬物動態パラメータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                       | 安全性:<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 身体所見, 有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 目標症例数                 | 12 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 実施施設                  | 1 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 実施期間                  | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-134 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-022 試験）

| 時期（日）                             | スクリーニング<br>-21～-2 | ベースライン<br>-1 | 1 | 2 | 3 | 4, 5 | 6 | 7 | 8 <sup>i)</sup> |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|---|---|---|------|---|---|-----------------|
| 同意取得                              | ○                 |              |   |   |   |      |   |   |                 |
| 既往歴／精神医学的病歴                       | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   |                 |
| 身体所見 <sup>a)</sup>                | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   | ○               |
| 12誘導心電図 <sup>b)</sup>             | ○                 | ○            | ○ | ○ | ○ | ○    | ○ | ○ | ○               |
| 臨床検査                              | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   | ○               |
| B型・C型肝炎検査                         | ○                 |              |   |   |   |      |   |   |                 |
| 妊娠検査 <sup>c)</sup>                | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   | ○               |
| 尿中薬物検査                            | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   |                 |
| 尿中コチニン検査                          | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   |                 |
| ジゴキシン投与 <sup>d)</sup>             |                   |              | ○ | ○ | ○ | ○    | ○ | ○ |                 |
| エスゾピクロン投与 <sup>e)</sup>           |                   |              |   |   |   |      |   | ○ |                 |
| バイタルサイン <sup>f)</sup>             | ○                 | ○            | ○ | ○ | ○ | ○    | ○ | ○ | ○               |
| 併用薬剤                              | ○                 | ○            |   |   |   |      |   |   |                 |
| 有害事象                              |                   | ○            | ○ | ○ | ○ | ○    | ○ | ○ | ○               |
| 血漿中ジゴキシン濃度測定<br>用採血 <sup>g)</sup> |                   | ○            |   |   |   | ○    | ○ | ○ | ○               |
| ジゴキシン安全性用採血 <sup>h)</sup>         |                   |              |   |   | ○ | ○    | ○ | ○ |                 |
| 入院                                |                   | ○            |   |   |   |      |   |   |                 |
| 退院                                |                   |              |   |   |   |      |   |   | ○               |

a)スクリーニング時は身長，体重の測定を含む。

b)試験1～6日は投与後7時間を実施，試験7日は投与後1, 3, 5, 7時間を実施

c)血清中妊娠検査はすべての女性を対象にスクリーニング時に実施，尿中妊娠検査は妊娠の可能性のある女性のみを対象として投与前日及び第8日に実施

d)試験1日は0時間及び12時間に0.5 mgを投与，試験2～7日は24時間毎（各日の0時間）に0.25 mgを投与

e)3 mgを投与

f)試験1～6日は投与後1, 13時間を実施，第7日は投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12時間，試験8日は試験7日投与後25時間を実施

g)試験4日及び5日は投与前，試験6日及び7日は投与前及び投与後1, 2, 4, 6, 8, 12時間，試験8日は試験7日投与後24時間を実施

h)試験3～7日の投与後6時間を実施

i)試験8日又は中止時に実施

## 2.7.6.18.2 症例の内訳

本治験には12例の被験者が参加し，全例が治験を完了した。治験薬を服用した12例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.18.3 被験者背景**

治験薬を服用した 12 例の被験者背景を表 2.7.6-135 に示した。

表 2.7.6-135 被験者背景（外国 190-022 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)          | 全被験者<br>(n=12)             |
|--------------------------|----------------------------|
| 人種                       |                            |
| 白人                       | 11 (91.7)                  |
| 黒人                       | 1 (8.3)                    |
| 性別                       |                            |
| 男                        | 7 (58.3)                   |
| 女                        | 5 (41.7)                   |
| 年齢 (歳)                   | 40.7 ± 13.8<br>(24 – 64)   |
| 身長 (cm)                  | 171.2 ± 6.9<br>(160 – 185) |
| 体重 (kg)                  | 70.9 ± 12.3<br>(51 – 87)   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.1 ± 3.4<br>(20 – 30)    |

(添付資料番号 5.3.3.4.5 の表 14.1.2 から抜粋し改変)  
人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重及び BMI  
は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

**2.7.6.18.4 薬物動態の結果**

ジゴキシシン単独投与及びエスゾピクロン併用投与時のジゴキシシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-34 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-136 にそれぞれ示した。

第 4～7 日の血漿中トラフ濃度の推移より, ジゴキシシンの血漿中濃度は第 4 日には定常状態に達していると考えられた。ジゴキシシン単独投与時に対するエスゾピクロン併用時のジゴキシシンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (及びその 90%信頼区間) はそれぞれ 87.7% (80.1～96.1%) 及び 99.2% (96.9～101.6%) で, 相互作用がないと判断する基準 (80～125%) の範囲内であり, ジゴキシシンの薬物動態に及ぼすエスゾピクロンの影響は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

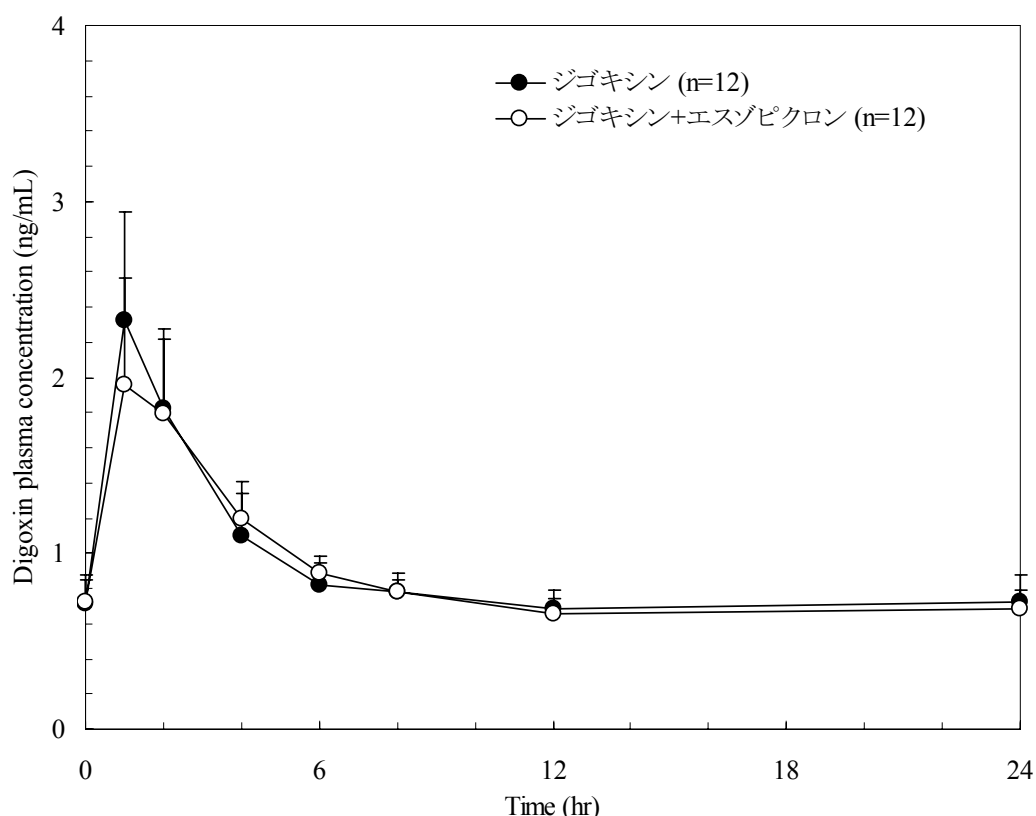


図 2.7.6-34 健康成人にジゴキシン 0.25 mg を単独投与したとき及びエスゾピクロン 3 mg を併用したときの反復投与後の平均血漿中ジゴキシン濃度推移（外国 190-022 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.5 の図 11.4.1.1-2 を改変）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-136 ジゴキシンの薬物動態パラメータ（外国 190-022 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | ジゴキシン<br>単独投与 (n=12) | エスゾピクロン<br>併用 (n=12) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 2.3 ± 0.6            | 2.1 ± 0.6            | 87.7                  | [80.1, 96.1]                      |
| $t_{max}$ (hr)              | 1.0 (1.0 - 2.1)      | 1.0 (1.0 - 2.0)      | p=0.0684              |                                   |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng · hr/mL) | 21.2 ± 3.2           | 21.0 ± 2.7           | 99.2                  | [96.9, 101.6]                     |

（添付資料番号 5.3.3.4.5 の表 11.4.1.2-1 と表 11.4.1.2-2 から抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$ については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) ジゴキシン単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$ については分散分析の群効果に関する p 値の結果を示す。

### 2.7.6.18.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-137 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-56 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-57 に示した。

臨床上問題となる有害事象はなかった。認められた有害事象はいずれも軽度あるいは中等度であった。臨床検査値、身体所見、心電図においても臨床的に意義のある変化は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-137 有害事象及び副作用（外国 190-022 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | ジゴキシン単独投与群 |          | エスゾピクロン 3 mg+<br>ジゴキシン併用投与群 |           | 合計        |           |
|--------------------------------------------|------------|----------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象       | 副作用      | 有害事象                        | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                                     | 12         |          | 12                          |           | 12        |           |
| 合計                                         | 5 (41.7)   | 5 (41.7) | 10 (83.3)                   | 10 (83.3) | 10 (83.3) | 10 (83.3) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 頭痛（Headache）                               | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>          | 2 (16.7)   | 2 (16.7) | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| 頻脈（Tachycardia）                            | 2 (16.7)   | 2 (16.7) | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 4 (33.3)   | 4 (33.3) | 1 (8.3)                     | 1 (8.3)   | 5 (41.7)  | 5 (41.7)  |
| 下痢（Diarrhea）                               | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 食欲亢進<br>（Increased appetite）               | 1 (8.3)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                                 | 3 (25.0)   | 3 (25.0) | 1 (8.3)                     | 1 (8.3)   | 4 (33.3)  | 4 (33.3)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 4 (33.3)   | 4 (33.3) | 10 (83.3)                   | 10 (83.3) | 10 (83.3) | 10 (83.3) |
| 激越（Agitation）                              | 2 (16.7)   | 2 (16.7) | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| 健忘（Amnesia）                                | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                     | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 不安（Anxiety）                                | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 3 (25.0)   | 3 (25.0) | 4 (33.3)                    | 4 (33.3)  | 4 (33.3)  | 4 (33.3)  |
| 不眠症（Insomnia）                              | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                           | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 傾眠（Somnolence）                             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 9 (75.0)                    | 9 (75.0)  | 9 (75.0)  | 9 (75.0)  |
| 会話障害（Speech disorder）                      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                     | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 振戦（Tremor）                                 | 1 (8.3)    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (16.7)                    | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| しゃっくり（Hiccup）                              | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (16.7)                    | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 1 (8.3)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 0 (0.0)   |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）             | 1 (8.3)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)   | 1 (8.3)   | 0 (0.0)   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (16.7)                    | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |
| 視覚異常（Abnormal vision）                      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)                     | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   | 1 (8.3)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)  | 2 (16.7)                    | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  | 2 (16.7)  |

（付表 2.7.6-55 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.18.6 結論**

エスゾピクロン (3 mg 単回投与) は、健康成人においてジゴキシンの定常状態における薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンの単独投与時に対するエスゾピクロン併用時のジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均値の比 (及びその 90%信頼区間) はそれぞれ 87.7% (80.1~96.1%) 及び 99.2% (96.9~101.6%) であり、相互作用がないと判断する基準 (80~125%) の範囲内であった。

エスゾピクロン 3 mg 及びジゴキシンの併用投与は、安全かつ良好な忍容性を示した。また、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。エスゾピクロン及びジゴキシンの併用したときの主な有害事象は傾眠及び浮動性めまいであり、これらはエスゾピクロンの薬理作用と一致する予想された有害事象だった。エスゾピクロン及びジゴキシンの併用投与により、臨床上問題となる心電図の変化は認められなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.19 外国 190-023 試験 [ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験]

(添付資料番号 5.3.3.4.6)

## 2.7.6.19.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンとケトコナゾールとの薬物間相互作用の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-138 に示した。

表 2.7.6-138 試験方法の概略 (外国 190-023 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロンとケトコナゾールを反復併用投与した時の薬物動態学的相互作用について評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 治験デザイン    | 単施設、日中投与、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー、反復投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 選択基準      | (1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)治験の目的を理解し、入院中の制限事項を含め治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守する意思がある旨を同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後 1 年以上経過した者。<br>(4)簡便な神経学的検査を含む身体所見にて、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)各 Visit において、治験薬投与前日から治験薬投与後 2 日まで、実施医療機関に入院できる者<br>(6)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者 [BMI は被験者の体重 (kg) を身長 (m) <sup>2</sup> で割った値]<br>(7)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常所見がみられない者<br>(8)スクリーニング時及び治験薬投与前日に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br>(9)実施医療機関に入院中、激しい運動をしないことに同意した者<br>(10)スクリーニング時の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)治験薬投与前の 10 日以内に急性疾患を合併した者<br>(3)薬物の吸収、分布、代謝及び排泄を妨げるような障害や既往を有する者、臨床上問題となる肝臓又は腎臓の異常を有する者、又は薬物の吸収、代謝に影響を及ぼす吸収不良や消化管手術の既往を有する者<br>(4)治験薬投与前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者<br>(5)臨床上問題となる精神障害（精神遅滞、薬物又はアルコールの乱用／依存症を含む）を有する者、又は既往のある者<br>(6)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者<br>(7)HIV の血清反応が陽性である者                                                                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-138 試験方法の概略（外国 190-023 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)              | (8)ゾピクロン, 催眠鎮静剤, ケトコナゾール, 又は治験薬の添加剤に対して過敏症を有する者<br>(9)妊婦, 授乳中, 出産後 6 ヶ月以内の者<br>(10)治験薬投与前 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェンを除く), 又はその他本治験実施計画書 Appendix II で禁止されている薬物を使用した者, 治験期間中に薬物治療の必要性が予想される者<br>(11)治験薬投与前 30 日以内に重大な出血 (500 mL を超える) のあった者, 又は輸血を行った者<br>(12)治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を服用した者<br>(13)スクリーニング前 4 ヶ月以内にタバコ又は禁煙用ニコチン製品を使用した者, 又はスクリーニング時にニコチンテストが陽性の者<br>(14)同意取得前 14 日以内にハーブ製剤 (錠剤, 粉剤, 抽出物, チンキ剤) 又はハーブ含有製剤を使用した者, 又は同意取得前 30 日以内にセントジョーンズワートを使用した者                                                                                                   |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 使用薬剤                      | エスゾピクロン 1.5 mg (錠剤)<br>ケトコナゾール 200 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間       | 被験者を 6 群 (各群 3 例) に無作為に割り付け, 下表に示す薬剤を ABC, BCA, CAB, BAC, CBA, ACB のいずれかの順序で 5 日間反復投与した。被験者は, 治験薬投与 9 時間前から投与後 2 時間までの間, カフェイン非含有飲料の摂取を除き絶食とし, その後軽食及び標準的な食事を摂取した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>投与薬剤</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ケトコナゾール単<br/>独投与 (A)</td><td>ケトコナゾール 400 mg<br/>(ケトコナゾール 200 mg ×2 錠)</td></tr> <tr> <td>エスゾピクロン単<br/>独投与 (B)</td><td>エスゾピクロン 3 mg<br/>(エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠)</td></tr> <tr> <td>2 剤併用投与 (C)</td><td>ケトコナゾール 400 mg, エスゾピクロン 3 mg (ケトコナゾール 200 mg ×2 錠, エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠)</td></tr> </tbody> </table> | 投与群 | 投与薬剤 | ケトコナゾール単<br>独投与 (A) | ケトコナゾール 400 mg<br>(ケトコナゾール 200 mg ×2 錠) | エスゾピクロン単<br>独投与 (B) | エスゾピクロン 3 mg<br>(エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠) | 2 剤併用投与 (C) | ケトコナゾール 400 mg, エスゾピクロン 3 mg (ケトコナゾール 200 mg ×2 錠, エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠) |
| 投与群                       | 投与薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| ケトコナゾール単<br>独投与 (A)       | ケトコナゾール 400 mg<br>(ケトコナゾール 200 mg ×2 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| エスゾピクロン単<br>独投与 (B)       | エスゾピクロン 3 mg<br>(エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 2 剤併用投与 (C)               | ケトコナゾール 400 mg, エスゾピクロン 3 mg (ケトコナゾール 200 mg ×2 錠, エスゾピクロン 1.5 mg ×2 錠)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-139 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 評価項目                      | 薬物動態:<br>エスゾピクロン, (S)-脱メチルゾピクロン及びケトコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ<br>安全性:<br>バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 身体所見, 有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 症例数の<br>設定根拠              | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 目標症例数                     | 18 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 実施施設                      | 1 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |
| 実施期間                      | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |      |                     |                                         |                     |                                       |             |                                                                         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-139 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-023 試験）

| 観察・検査項目                             | Visit 1<br>(スクリーニング) | Visit 2/Visit 3/Visit 4 共通 |     |   |   |                 |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----|---|---|-----------------|
| 時期                                  | -21~-1               | -1 <sup>a)</sup>           | 1~4 | 5 | 6 | 7               |
| 同意取得                                | ○                    |                            |     |   |   |                 |
| 既往歴／精神医学的病歴                         | ○                    |                            |     |   |   |                 |
| 身体所見                                | ○                    | ○                          |     |   |   | ○ <sup>c)</sup> |
| ロンベルグ神経学的検査                         | ○                    | ○                          |     |   |   | ○               |
| つま先・かかと歩き試験                         | ○                    | ○                          |     |   |   | ○               |
| 12誘導心電図                             | ○                    | ○ <sup>b)</sup>            |     |   |   | ○ <sup>c)</sup> |
| 臨床検査                                | ○                    | ○ <sup>b)</sup>            |     |   |   | ○               |
| B型・C型肝炎検査                           | ○                    |                            |     |   |   |                 |
| 血清妊娠検査                              | ○                    |                            |     |   |   |                 |
| 尿妊娠検査                               |                      | ○                          |     |   |   | ○ <sup>c)</sup> |
| 尿中薬物検査                              | ○                    | ○                          |     |   |   |                 |
| 尿中コチニン検査                            | ○                    | ○                          |     |   |   |                 |
| 治験薬投与                               |                      |                            | ○   | ○ |   |                 |
| バイタルサイン                             | ○                    | ○                          | ○   | ○ | ○ | ○               |
| 有害事象／併用薬剤                           |                      | ○                          | ○   | ○ | ○ | ○               |
| DSST                                |                      | ○                          | ○   | ○ |   |                 |
| 血漿中薬物濃度測定用採血<br>(投与前) <sup>d)</sup> |                      |                            | ○   | ○ |   |                 |
| 血漿中薬物濃度測定用採血<br>(投与後) <sup>e)</sup> |                      |                            |     | ○ | ○ | ○               |

Visit 2, Visit 3 及び Visit 4 の間は 14 日間の休薬期間を設ける。

- a) 入院日
- b) Visit 2 のみ
- c) Visit 4 のみ
- d) 投与前 15 分以内に実施
- e) 第 5 日投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48 時間

**2.7.6.19.2 症例の内訳**

本治験には 18 例の被験者が参加し、全例が治験を完了した。治験薬を服用した 18 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

**2.7.6.19.3 被験者背景**

治験薬を服用した 18 例の被験者背景を表 2.7.6-140 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-140 被験者背景（外国 190-023 試験）

| 被験者                         | 全被験者<br>(n=18)             | 割付順序                        |                             |                            |                             |                            |                            |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                             |                            | ABC<br>(n=3)                | BCA<br>(n=3)                | CAB<br>(n=3)               | BAC<br>(n=3)                | CBA<br>(n=3)               | ACB<br>(n=3)               |
| 人種                          |                            |                             |                             |                            |                             |                            |                            |
| 白人                          | 14 (77.8)                  | 3 (100.0)                   | 2 (66.7)                    | 2 (66.7)                   | 2 (66.7)                    | 2 (66.7)                   | 3 (100.0)                  |
| 黒人                          | 4 (22.2)                   | 0 (0.0)                     | 1 (33.3)                    | 1 (33.3)                   | 1 (33.3)                    | 1 (33.3)                   | 0 (0.0)                    |
| 性別                          |                            |                             |                             |                            |                             |                            |                            |
| 男                           | 12 (66.7)                  | 2 (66.7)                    | 2 (66.7)                    | 2 (66.7)                   | 2 (66.7)                    | 3 (100.0)                  | 1 (33.3)                   |
| 女                           | 6 (33.3)                   | 1 (33.3)                    | 1 (33.3)                    | 1 (33.3)                   | 1 (33.3)                    | 0 (0.0)                    | 2 (66.7)                   |
| 年齢 (歳)                      | 36.7 ± 13.0<br>(22 - 64)   | 32.0 ± 10.6<br>(24 - 44)    | 28.7 ± 11.5<br>(22 - 42)    | 35.3 ± 12.1<br>(26 - 49)   | 39.3 ± 11.7<br>(26 - 48)    | 49.3 ± 13.3<br>(38 - 64)   | 35.7 ± 18.6<br>(23 - 57)   |
| 身長<br>(cm)                  | 174.5 ± 9.7<br>(158 - 191) | 178.3 ± 11.1<br>(166 - 185) | 171.5 ± 12.6<br>(158 - 182) | 171.8 ± 5.9<br>(165 - 176) | 176.1 ± 15.3<br>(160 - 191) | 177.7 ± 9.4<br>(170 - 188) | 171.8 ± 9.2<br>(167 - 183) |
| 体重 (kg)                     | 77.6 ± 10.5<br>(54 - 95)   | 82.7 ± 12.8<br>(70 - 95)    | 74.9 ± 18.3<br>(54 - 89)    | 78.3 ± 6.5<br>(72 - 85)    | 77.0 ± 15.5<br>(60 - 89)    | 79.8 ± 5.8<br>(74 - 86)    | 73.1 ± 6.0<br>(66 - 77)    |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 25.4 ± 2.1<br>(22 - 28)    | 25.9 ± 1.7<br>(25 - 28)     | 25.1 ± 2.8<br>(22 - 27)     | 26.5 ± 1.1<br>(25 - 28)    | 24.7 ± 3.0<br>(23 - 28)     | 25.4 ± 2.6<br>(23 - 28)    | 24.8 ± 2.2<br>(23 - 27)    |

(添付資料番号 5.3.3.4.6 の表 11.2-1 を抜粋し改変)

A : ケトコナゾール単独投与, B : エスゾピクロン単独投与, C : 2 剤併用投与

人種及び性別は例数 (%), 年齢, 身長, 体重及び BMI は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6.19.4 薬物動態の結果

エスゾピクロン単独投与及びケトコナゾール併用投与時のエスゾピクロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6-35 に示し, エスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-141 及び表 2.7.6-142 にそれぞれ示した。一方, ケトコナゾール単独投与及びエスゾピクロン併用投与時のケトコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.7.6-36 に示し, 薬物動態パラメータを表 2.7.6-143 に示した。

エスゾピクロン単独投与時に比べて, ケトコナゾール併用投与時では, エスゾピクロンの  $C_{\max}$  は 1.4 倍,  $AUC_{0-\tau}$  は 2.2 倍,  $t_{1/2}$  は 1.3 倍になった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  とも, エスゾピクロン単独投与時に対する 2 剤併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80~125%を逸脱し, 薬物動態学的相互作用が認められた。 $t_{\max}$  はエスゾピクロン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時で違いは認められなかった。

エスゾピクロン単独投与時に比べて, ケトコナゾール併用投与時では, (S)-脱メチルゾピクロンの  $AUC_{0-\tau}$  は 1.3 倍に増加し, エスゾピクロン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80~125%を逸脱した。しかしながら,  $C_{\max}$  にはケトコナゾール併用による影響は認められず, 幾何平均値の比の 90%信頼区間も 80~125%の範囲内であった。 $t_{\max}$  の中央値はケトコナゾール併用により 3 時間の遅延が認められた。

ケトコナゾール単独投与時に比べて, エスゾピクロン併用投与時では, ケトコナゾールの  $C_{\max}$  は 18%,  $AUC_{0-\tau}$  は 12%減少した。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  とも, ケトコナゾール単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80~125%の下限を逸脱したものの, 臨床的に意義のある変化ではないと判断された。 $t_{\max}$  はケトコナゾール単独投与時及びエスゾピクロン併用投与時で違いは認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

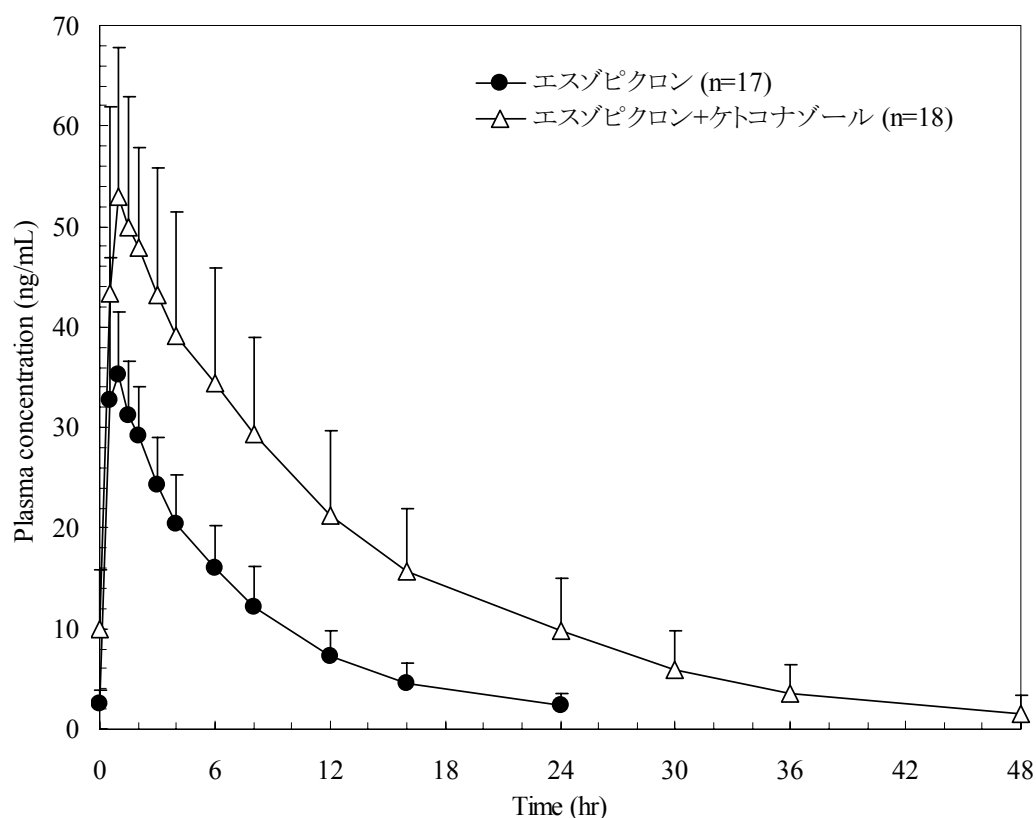


図 2.7.6-35 健康成人にエスゾピクロン 3 mg を単独投与したとき及びケトコナゾール 400 mg を併用したときの反復投与後の平均血漿中エスゾピクロン濃度推移（外国 190-023 試験）

（添付資料番号 5.3.3.4.6 の図 11.4.1.1-1 を改変）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

表 2.7.6-141 エスゾピクロンの薬物動態パラメータ（外国 190-023 試験）

| 薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン<br>単独投与 (n=17) | ケトコナゾール<br>併用投与<br>(n=18) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | 39.84 ± 8.60           | 56.81 ± 14.63             | 143.09                | [130.0, 157.5]                    |
| $t_{max}$ (hr)              | 1.00 (0.38 – 2.05)     | 1.00 (0.50 – 2.00)        | p=0.0469              |                                   |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng • hr/mL) | 260.95 ± 64.05         | 588.23 ± 196.03           | 224.63                | [208.5, 242.0]                    |
| $t_{1/2}$ (hr)              | 7.21 ± 1.25            | 9.44 ± 2.12               | 131.83                | [124.7, 139.4]                    |

（添付資料番号 5.3.3.4.6 の表 11.4.1.2-1 と表 11.4.1.2-2 から抜粋し改変）

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$  については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a) エスゾピクロン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$  については順位化して解析を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-142 (S)-脱メチルゾピクロンの薬物動態パラメータ (外国 190-023 試験)

| 薬物動態パラメータ                   | エスゾピクロン<br>単独投与              | ケトコナゾール<br>併用投与              | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL)           | $2.68 \pm 0.74$<br>(n=17)    | $2.75 \pm 0.84$<br>(n=17)    | 99.90                 | [86.4, 115.5]                     |
| $t_{max}$ (hr)              | 3.00 (0.38 – 6.03)<br>(n=17) | 6.00 (1.50 – 8.00)<br>(n=17) | p=0.0006              |                                   |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng • hr/mL) | $38.32 \pm 12.10$<br>(n=12)  | $51.30 \pm 18.36$<br>(n=15)  | 127.39                | [98.4, 165.0]                     |
| $t_{1/2}$ (hr)              | $11.19 \pm 3.95$<br>(n=16)   | $16.54 \pm 3.39$<br>(n=13)   | 155.04                | [129.1, 186.2]                    |

(添付資料番号 5.3.3.4.6 の表 11.4.1.4-1 と表 11.4.1.4-2 を抜粋し改変)

平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{max}$  については、中央値（最小値-最大値）を示す。パラメータ下段の（）内は被験者数を示す。

a) エスゾピクロン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均値の比（%）及びその 90%信頼区間を示す。 $t_{max}$  については順位化して解析を行った。

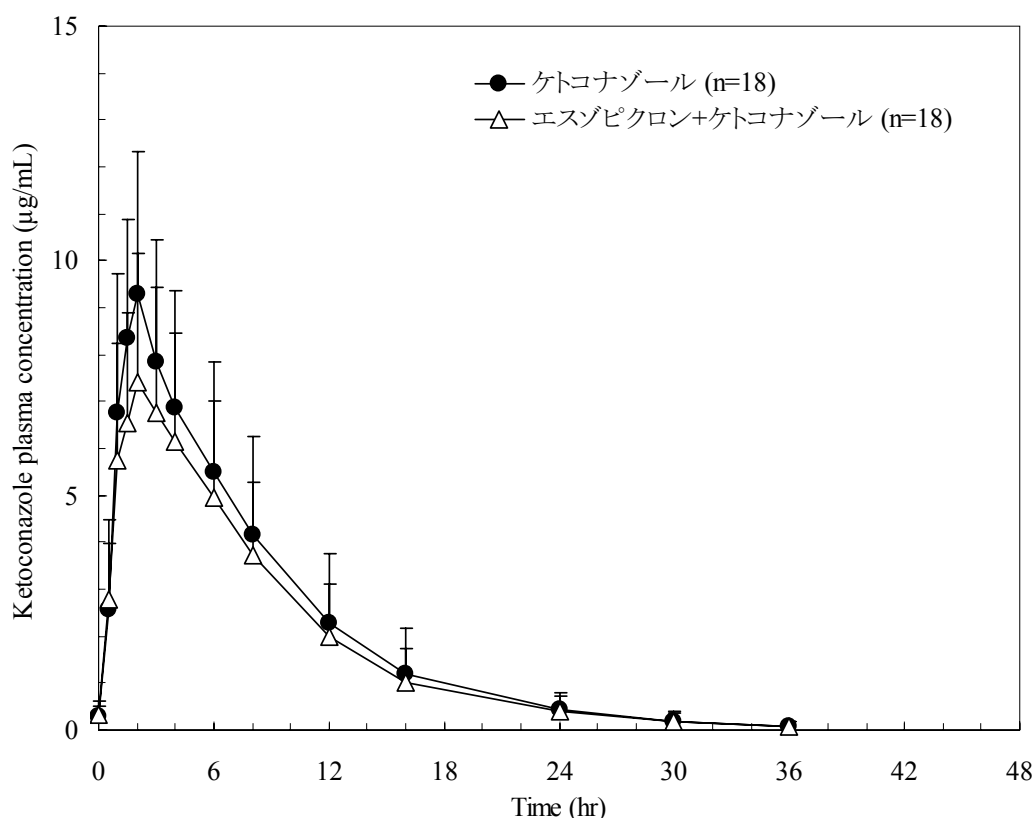


図 2.7.6-36 健康成人にケトコナゾール 400 mg を単独投与したとき及び  
エスゾピクロン 3mg を併用投与したときの反復投与後の平均血漿中ケトコナゾール濃度推移  
(外国 190-023 試験)

(添付資料番号 5.3.3.4.6 の図 11.4.1.5-1 を改変)

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-143 ケトコナゾールの薬物動態パラメータ (外国 190-023 試験)

| 薬物動態パラメータ                       | ケトコナゾール<br>単独投与 (n=18) | エスゾピクロン<br>併用投与(n=18) | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> | 幾何平均値の比の<br>90%信頼区間 <sup>a)</sup> |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| C <sub>max</sub> (μg/mL)        | 9.58 ± 3.02            | 7.99 ± 2.76           | 81.95                 | [70.9, 94.7]                      |
| t <sub>max</sub> (hr)           | 2.00(1.00 – 3.00)      | 2.00 (1.00 – 4.00)    | p=0.6392              |                                   |
| AUC <sub>0-τ</sub> (μg • hr/mL) | 75.63 ± 32.88          | 65.73 ± 27.15         | 87.51                 | [73.7, 103.9]                     |
| t <sub>1/2</sub> (hr)           | 5.90 ± 3.51            | 6.00 ± 3.07           | 102.92                | [90.1, 117.5]                     |

(添付資料番号 5.3.3.4.6 の表 11.4.1.6-1 と表 11.4.1.6-2 から抜粋し改変)

平均値±標準偏差を示す。ただし、t<sub>max</sub>については、中央値(最小値-最大値)を示す。a) ケトコナゾール単独投与時に対するエスゾピクロン併用投与時の幾何平均値の比(%)及びその90%信頼区間を示す。t<sub>max</sub>については順位化して解析を行った。

## 2.7.6.19.5 安全性の結果

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-144 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-59 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-60 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

本治験において高頻度に発現した有害事象は、傾眠、浮動性めまい及び味覚異常(不快な味)であった。これらの有害事象は、ケトコナゾール単独投与時に比べて、エスゾピクロン単独投与時及び2剤併用投与時に多く発現した。なお、このうち傾眠及び浮動性めまいはエスゾピクロン日中投与による出現が予測されていた。傾眠、浮動性めまい、味覚異常(不快な味)をはじめとする有害事象の多くは治験薬と「関連あり」と判断された。多くの被験者において、各投与群で一つ以上の有害事象が発現し、それらは軽度又は中等度であった。高度の有害事象はエスゾピクロン3mg単独投与時の傾眠のみであった。

被験者1例において、臨床上問題となるSGPTの高値(122 U/L: 基準値 0-47 U/L)が認められたが、同被験者の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の多くはベースライン及び治験終了時に基準値内であった。

心電図、バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められず、身体所見にも臨床的に意義のない異常が1例において認められたのみであった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-144 有害事象及び副作用（外国 190-023 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | ケトコナゾール<br>400 mg 群 |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |            | エスゾピクロン 3 mg +<br>ケトコナゾール 400 mg 群 |            |
|--------------------------------------------|---------------------|----------|-------------------|------------|------------------------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象                | 副作用      | 有害事象              | 副作用        | 有害事象                               | 副作用        |
| 解析対象例数                                     | 18                  |          | 18                |            | 18                                 |            |
| 合計                                         | 10 (55.6)           | 8 (44.4) | 18 (100.0)        | 18 (100.0) | 18 (100.0)                         | 18 (100.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 7 (38.9)            | 4 (22.2) | 8 (44.4)          | 4 (22.2)   | 7 (38.9)                           | 4 (22.2)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 2 (11.1)          | 2 (11.1)   | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）             | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 2 (11.1)                           | 0 (0.0)    |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 背部痛（Back pain）                             | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 2 (11.1)          | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 胸痛（Chest pain）                             | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）               | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                               | 4 (22.2)            | 3 (16.7) | 5 (27.8)          | 2 (11.1)   | 3 (16.7)                           | 2 (11.1)   |
| 感染（Infection）                              | 2 (11.1)            | 0 (0.0)  | 2 (11.1)          | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 注射部位出血<br>（Injection site hemorrhage）      | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 2 (11.1)          | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 注射部位疼痛<br>（Injection site pain）            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 2 (11.1)                           | 1 (5.6)    |
| 静脈炎（Phlebitis）                             | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 5 (27.8)            | 5 (27.8) | 10 (55.6)         | 9 (50.0)   | 8 (44.4)                           | 8 (44.4)   |
| 食欲不振（Anorexia）                             | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 5 (27.8)          | 5 (27.8)   | 5 (27.8)                           | 5 (27.8)   |
| 便秘（Constipation）                           | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 3 (16.7)          | 3 (16.7)   | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 下痢（Diarrhea）                               | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 2 (11.1)            | 2 (11.1) | 4 (22.2)          | 4 (22.2)   | 2 (11.1)                           | 2 (11.1)   |
| 悪心（Nausea）                                 | 2 (11.1)            | 2 (11.1) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 3 (16.7)                           | 3 (16.7)   |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                 | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 6 (33.3)            | 5 (27.8) | 18 (100.0)        | 18 (100.0) | 18 (100.0)                         | 18 (100.0) |
| 錯乱（Confusion）                              | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| うつ病（Depression）                            | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 1 (5.6)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 3 (16.7)            | 2 (11.1) | 7 (38.9)          | 7 (38.9)   | 12 (66.7)                          | 12 (66.7)  |

（付表 2.7.6-58 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-144 有害事象及び副作用（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | ケトコナゾール<br>400 mg 群 |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |            | エスゾピクロン 3 mg +<br>ケトコナゾール 400 mg 群 |            |
|-------------------------------------|---------------------|----------|-------------------|------------|------------------------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象                | 副作用      | 有害事象              | 副作用        | 有害事象                               | 副作用        |
| 解析対象例数                              | 18                  |          | 18                |            | 18                                 |            |
| 合計                                  | 10 (55.6)           | 8 (44.4) | 18 (100.0)        | 18 (100.0) | 18 (100.0)                         | 18 (100.0) |
| 多幸症（Euphoria）                       | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 2 (11.1)                           | 2 (11.1)   |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 3 (16.7)          | 2 (11.1)   | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 4 (22.2)            | 3 (16.7) | 18 (100.0)        | 18 (100.0) | 16 (88.9)                          | 16 (88.9)  |
| 会話障害（Speech disorder）               | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 2 (11.1)                           | 2 (11.1)   |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 2 (11.1)          | 1 (5.6)    | 5 (27.8)                           | 3 (16.7)   |
| 鼻出血（Epistaxis）                      | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 3 (16.7)                           | 3 (16.7)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 4 (22.2)            | 2 (11.1) | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 4 (22.2)                           | 3 (16.7)   |
| ざ瘡（Acne）                            | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| そう痒症（Pruritus）                      | 1 (5.6)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 2 (11.1)                           | 1 (5.6)    |
| 発疹（Rash）                            | 2 (11.1)            | 1 (5.6)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 2 (11.1)            | 2 (11.1) | 8 (44.4)          | 8 (44.4)   | 9 (50.0)                           | 9 (50.0)   |
| 視覚異常（Abnormal vision）               | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 1 (5.6)    |
| 耳の障害（Ear disorder）                  | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 耳痛（Ear pain）                        | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 1 (5.6)             | 1 (5.6)  | 8 (44.4)          | 8 (44.4)   | 9 (50.0)                           | 9 (50.0)   |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0)             | 0 (0.0)  | 1 (5.6)           | 1 (5.6)    | 1 (5.6)                            | 0 (0.0)    |

（付表 2.7.6-58 から抜粋）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

**2.7.6.19.6 結論**

ケトコナゾール併用により，エスゾピクロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\tau}$  は統計学的に有意に増加した。したがって，ケトコナゾールのように CYP3A4 の強い阻害作用を有する薬剤と併用する際には，エスゾピクロンの投与量を減らすことを考慮すべきである。一方，ケトコナゾールの薬物動態には，エスゾピクロン併用による臨床的に意義のある影響は認められなかった。

エスゾピクロンは単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時において，安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.20 外国 190-024 試験 [翌日の日中活動に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験]

(添付資料番号 5.3.4.1.1)

## 2.7.6.20.1 試験方法

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回投与時の翌日の日中活動に及ぼす影響の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-145 に示した。

表 2.7.6-145 試験方法の概略 (外国 190-024 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 目的        | 健康成人を対象とし、エスゾピクロンとフルラゼパムの単回投与時の翌日の日常活動に及ぼす影響をプラセボと比較する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 選択基準      | (1)組み入れ時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)同意文書に署名した者<br>(3)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者。<br>(4)BMI が 16 kg/m <sup>2</sup> 以上 30 kg/m <sup>2</sup> 以下の者<br>(5)スクリーニング時 (Visit 1) の身体所見（簡便な神経学的検査を含む）において、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(6)スクリーニング時 (Visit 1) に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(7)治験参加中に激しい運動をしないことに同意した者<br>(8)スクリーニング時 (Visit 1) 及び投与期間中 (Visit 2～5) の試験 1 日の尿中薬物検査が陰性である者                                                         |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、悪性腫瘍、高度な慢性閉塞性肺疾患、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)1 夜の平均睡眠時間が 9 時間未満である者<br>(3)睡眠障害により睡眠開始、睡眠維持が困難である者<br>(4)交代勤務従事者<br>(5)治験薬投与開始前の 10 日以内に急性疾患を合併する者<br>(6)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往を有する者、臨床上問題となる肝機能・腎機能異常を有する者、薬物の代謝に影響を及ぼす吸収不良、消化管手術の既往がある者<br>(7)臨床上問題となる精神障害（精神病、認知症、大うつ病性障害、双極性障害、精神遅滞、薬物／アルコールの乱用又は依存症等）があると医学的に診断された者、又は既往がある者<br>(8)治験薬投与開始前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）のあった者又は献血を行った者<br>(9)スクリーニング時 (Visit 1) の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-145 試験方法の概略（外国 190-024 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (10)HIV 血清反応が陽性である者<br>(11)妊婦, 授乳中, 又は出産後 6 ヶ月以内の者<br>(12)エスゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠薬又は治験薬の添加剤に対する過敏症を有する者<br>(13)治験薬投与開始前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼす薬剤を使用した者<br>(14)治験薬投与開始前の 14 日以内に医療用医薬品, 一般用医薬品 (アセトアミノフェン, 経口避妊薬を除く) 治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者, 又は治験参加中に薬剤による治療が必要になると予想される者<br>(15)治験薬投与開始前の 14 日以内に GABA 受容体の神経薬に作用することが知られている薬剤を服用した者<br>(16)治験薬投与開始前の 30 日以内に治験薬を服用した者 |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1, 1.5 mg, プラセボ (錠剤)<br>フルラゼパム 30 mg, プラセボ (カプセル剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 被験者は無作為クロスオーバー法により, 4 群に割り付け, 投与期ごとに以下の治験薬を A→B→D→C, B→C→A→D, C→D→B→A 又は D→A→C→B の順に服用した。<br>A: プラセボ<br>B: エスゾピクロン 2 mg<br>C: エスゾピクロン 3 mg<br>D: フルラゼパム 30 mg<br>被験者は各来院日の夜 22:00 に治験薬を服用した。各投与期の間の休薬期間は 14±2 日間とした。                                                                                                                                                       |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-146 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目                  | 薬力学的効果:<br>投与後 9.5 時間の注意力 (主要評価項目), 投与後 12.5 時間の注意力 (副次評価項目), DSST, CDR 評価<br>安全性:<br>有害事象, 臨床検査, 12 誘導心電図, バイタルサイン, 身体所見, 神経学的検査                                                                                                                                                                                                                                          |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 目標症例数                 | 12 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 実施施設                  | 1 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 実施期間                  | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-146 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-024 試験）

| 観察・検査項目            | Visit 1 | Visit 2～Visit 5 |             |            |               |             |               |                |                 |
|--------------------|---------|-----------------|-------------|------------|---------------|-------------|---------------|----------------|-----------------|
| 時期                 | スクリーニング | 試験 1 日          |             |            | 試験 2 日        |             |               |                |                 |
|                    |         | 投与前             | 投与前<br>60 分 | 投与前<br>0 分 | 投与後<br>8.5 時間 | 投与後<br>9 時間 | 投与後<br>9.5 時間 | 投与後<br>12.5 時間 | 投与後<br>16 時間    |
| 同意取得               | ○       |                 |             |            |               |             |               |                |                 |
| スクリーニング時の<br>適格性確認 | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                |                 |
| 既往歴                | ○       |                 |             |            |               |             |               |                |                 |
| 精神医学的病歴            | ○       |                 |             |            |               |             |               |                |                 |
| 睡眠歴                | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                |                 |
| 身体所見               | ○       | ○ <sup>a)</sup> |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| 神経学的検査             | ○       | ○ <sup>a)</sup> |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| つま先・かかと歩き<br>試験    | ○       | ○ <sup>a)</sup> |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| 12 誘導心電図           | ○       | ○ <sup>a)</sup> |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| 臨床検査               | ○       | ○ <sup>a)</sup> |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| B 型・C 型肝炎検査        | ○       |                 |             |            |               |             |               |                |                 |
| 妊娠検査 <sup>c)</sup> | 血清      | 尿               |             |            |               |             |               |                | 尿               |
| 尿中薬物検査             | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                |                 |
| 尿中コチニン検査           | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                |                 |
| 治験薬投与              |         |                 |             | ○          |               |             |               |                |                 |
| 起床                 |         |                 |             |            | ○             |             |               |                |                 |
| バイタルサイン            | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                | ○ <sup>b)</sup> |
| 併用薬剤               | ○       | ○               |             |            |               |             |               |                |                 |
| 有害事象               |         | ○               | ○           |            |               | ○           |               | ○              | ○               |
| 朝食                 |         |                 |             |            |               | ○           |               |                |                 |
| CDR トレーニング         | ○       |                 |             |            |               |             |               |                |                 |
| CDR 評価             |         |                 | ○           |            |               |             | ○             | ○              |                 |
| DSST               |         |                 |             |            |               |             | ○             | ○              |                 |
| 退院                 |         |                 |             |            |               |             |               |                | ○               |

a) Visit 2 のみ実施

b) Visit 5 の試験 2 日のみ実施

c) 血清中妊娠検査はすべての女性被験者を対象に実施する。尿中妊娠検査は妊娠の可能性のあるすべての女性を対象に Visit 2～Visit 5 の試験 1 日, Visit 5 の試験 2 日, 中止時に実施する。

**2.7.6.20.2 症例の内訳**

本治験には 12 例の被験者が登録され、全例が治験実施計画書で規定された検査・観察項目を完了した。12 例が安全性解析対象集団となった。

**2.7.6.20.3 被験者背景**

本治験に組み入れられた 12 例の被験者背景を表 2.7.6-147 に示した。

被験者の年齢は 28～53 歳、平均年齢は 38.8 歳であった。男性と女性と同じ例数であった。被験者の 3/4 (75.0%) が白人、残りの 25.0% が黒人であった。平均身長は 170.2 cm、平均体重は 71.4 kg、BMI の平均値は 24.6 kg/m<sup>2</sup> であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-147 被験者背景（外国 190-024 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 性別                             | 人種                         | 年齢<br>(歳)               | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)                  | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=12) | 男<br>6 (50.0)<br>女<br>6 (50.0) | 白人 9 (75.0)<br>黒人 3 (25.0) | 38.8 ± 7.7<br>(28 – 53) | 170.2 ± 8.3<br>(153 – 182) | 71.4 ±<br>11.2<br>(57 – 92) | 24.6 ± 3.1<br>(18 – 28)     |

(添付資料 5.3.4.1.1 の表 11.2-1)

性別、人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重、BMI の値は平均値±標準偏差（最小値-最大値）を示す。

## 2.7.6.20.4 薬力学的効果の結果

## 2.7.6.20.4.1 投与後 9.5 時間の注意力（主要評価項目）

翌日の行動の主要評価項目である投与後 9.5 時間の注意力を表 2.7.6-148 に示した。

注意力の投与前の平均値は投与群間で同様であり、エスゾピクロン 2 mg 群及びプラセボ群の 1038 ms～1065 ms の範囲であった。投与後 9.5 時間ではすべての投与群で注意力の低下を示す平均スコアのわずかな上昇がみられた。プラセボ群と比べて統計学的な有意差はみられなかった（エスゾピクロン 2 mg 群：p=0.183, エスゾピクロン 3 mg 群：p=0.068, フルラゼパム 30 mg 群：p=0.214）。

表 2.7.6-148 投与後 9.5 時間の注意力（安全性解析対象集団）（外国 190-024 試験）

| 注意力 (ms)     | プラセボ群<br>(n=12) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1065 ± 86       | 1038 ± 107       | 1055 ± 99        | 1064 ± 92                   |
| 最小値-最大値      | 923 - 1182      | 876 - 1213       | 870 - 1200       | 909 - 1181                  |
| 投与後 9.5 時間   |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1067 ± 90       | 1083 ± 97        | 1106 ± 105       | 1097 ± 83                   |
| 最小値-最大値      | 919 - 1237      | 892 - 1232       | 898 - 1229       | 955 - 1246                  |
| 投与前からの変化     |                 |                  |                  |                             |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 5.2 ± 18.7      | 38.4 ± 18.8      | 51.0 ± 18.6      | 35.8 ± 18.6                 |
| プラセボ群との比較    | —               | p=0.183          | p=0.068          | p=0.214                     |

プラセボ群との比較は、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて検定を行った。（添付資料 5.3.4.1.1 の表 11.4.1.1-1）

## 2.7.6.20.4.2 投与後 12.5 時間の注意力（副次評価項目）

翌日の行動の投与後 12.5 時間の注意力を表 2.7.6-149 に示した。

投与後 9.5 時間と同様に投与前からの平均スコアの上昇がみられたが、プラセボ群と比べて統計学的な有意差はみられなかった（エスゾピクロン 2 mg 群：p=0.522, エスゾピクロン 3 mg 群：p=0.128, フルラゼパム 30 mg 群：p=0.376）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-149 投与後 12.5 時間の注意力（安全性解析対象集団）（外国 190-024 試験）

| 注意力 (ms)     | プラセボ群<br>(n=12) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1065 ± 86       | 1038 ± 107       | 1055 ± 99        | 1064 ± 92                   |
| 最小値-最大値      | 923 - 1182      | 876 - 1213       | 870 - 1200       | 909 - 1181                  |
| 投与後 12.5 時間  |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1087 ± 90       | 1081 ± 105       | 1120 ± 122       | 1110 ± 97                   |
| 最小値-最大値      | 908 - 1219      | 929 - 1211       | 927 - 1386       | 929 - 1241                  |
| 投与前からの変化     |                 |                  |                  |                             |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 22.7 ± 19.4     | 40.5 ± 19.5      | 65.4 ± 19.4      | 47.2 ± 19.4                 |
| プラセボ群との比較    | －               | p=0.522          | p=0.128          | p=0.376                     |

プラセボ群との比較は、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて検定を行った。（添付資料 5.3.4.1.1 の表 11.4.1.2.1-1）

## 2.7.6.20.4.3 数符号置換検査（DSST）

DSST の結果を表 2.7.6-150 に示した。

投与前の平均スコア（正しく数字を置換できた数）はエスゾピクロン 3 mg 群の 61.6 からエスゾピクロン 2 mg 群の 64.2 の範囲であり、投与群間で同様であった。投与後 9.5, 12.5 時間のいずれにおいても、プラセボ群と比較して DSST スコアに統計学的な有意差がみられた投与群はなかった。

表 2.7.6-150 DSST（安全性解析対象集団）（外国 190-024 試験）

| DSST スコア     | プラセボ群<br>(n=12) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 62.7 ± 12.2     | 64.2 ± 10.3      | 61.6 ± 9.8       | 62.3 ± 13.9                 |
| 最小値-最大値      | 42.0 - 76.0     | 40.0 - 77.0      | 41.0 - 72.0      | 38.0 - 84.0                 |
| 投与後 9.5 時間   |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 62.0 ± 13.6     | 63.0 ± 10.6      | 62.3 ± 12.8      | 59.7 ± 10.2                 |
| 最小値-最大値      | 35.0 - 76.0     | 39.0 - 75.0      | 36.0 - 82.0      | 39.0 - 75.0                 |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | -0.7 ± 1.8      | -0.8 ± 1.8       | 0.5 ± 1.8        | -2.8 ± 1.8                  |
| プラセボ群との比較    | -               | p=0.950          | p=0.614          | p=0.368                     |
| 投与後 12.5 時間  |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 64.3 ± 12.8     | 62.9 ± 11.8      | 63.0 ± 11.8      | 61.8 ± 12.0                 |
| 最小値-最大値      | 42.0 - 79.0     | 41.0 - 80.0      | 42.0 - 81.0      | 39.0 - 75.0                 |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 1.7 ± 1.7       | -1.2 ± 1.7       | 1.3 ± 1.7        | -0.6 ± 1.7                  |
| プラセボ群との比較    | -               | p=0.250          | p=0.894          | p=0.351                     |

プラセボ群との比較は、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて検定を行った。（添付資料 5.3.4.1.1 の表 11.4.1.2.3-1）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.20.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-151 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-62 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-63 に示した。

エスゾピクロン 2, 3 mg の単回投与は安全であり, 良好な忍容性を示した。

エスゾピクロンを服用した数例の被験者に有害事象が発現したが, 発現率や個々の有害事象について用量相関性はみられなかった。最も発現率の高い副作用は味覚異常 (不快な味) であった。エスゾピクロン群に発現したすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

死亡例, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロン投与により臨床検査, バイタルサイン, 心電図, 身体所見, 神経学的検査に臨床上問題となる異常所見はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-151 有害事象及び副作用（外国 190-024 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群    |          | エスゾピクロン  |          |          |          | フルラゼパム   |          |
|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                 |          |          | 2 mg 群   |          | 3 mg 群   |          | 30 mg 群  |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                          | 12       |          | 12       |          | 12       |          | 12       |          |
| 合計                              | 5 (41.7) | 4 (33.3) | 4 (33.3) | 3 (25.0) | 4 (33.3) | 3 (25.0) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 3 (25.0) | 3 (25.0) | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 2 (16.7) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-61 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.20.6 結論**

エスゾピクロンを健康成人に夜間投与したところ、翌日の日中の活動能力に臨床的に意義のある影響を与えなかった。エスゾピクロン 2 mg, 3 mg, あるいはフルラゼパム 30 mg の投与は、プラセボと比較し、主要評価項目の「注意力」に顕著な影響を及ぼさなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.21 外国 190-059 試験 [健康成人を対象とした日中活動及び自動車運転技能に対する影響を検討した臨床薬理試験]**

(添付資料番号 5.3.5.4.6)

**2.7.6.21.1 試験方法**

健康成人を対象に、エスゾピクロンの単回就寝前投与時の日中活動及び自動車運転技能に対する影響の調査を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-152 に示した。

表 2.7.6-152 試験方法の概略（外国 190-059 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 目的        | 健康成人にエスゾピクロンを夜投与し、ブレーキ反応時間により測定された翌日の自動車運転技能に及ぼす影響を調査し、プラセボと比較・検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 対象        | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 選択基準      | (1)組み入れ時の年齢が18歳以上55歳以下<br>(2)既往歴、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、医師による身体所見により健康状態が良好である者<br>(3)同意文書に署名した者<br>(4)BMIが18以上30以下の者<br>(5)主治医の同意を得ている者<br>(6)自動車運転免許を取得後、少なくとも1年間経過しており日常的に自動車の運転を行っている者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 除外基準      | (1)向精神薬を服用している者<br>(2)過去3ヵ月以内に臨床上問題となる（医師により判断）範囲内で向精神薬を使用した者〔例えば、抗うつ薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン薬の長期使用が含まれるが、風邪やインフルエンザ治療薬（通常は抗ヒスタミン薬、オピエートが含まれる）は除く〕<br>(3)過去2週間以内に経口剤、経皮、子宮内避妊器具（黄体ホルモン剤の避妊薬として使用されるミレーナ等）又は徐放性避妊薬、非ステロイド性鎮痛薬（イブプロフェン等）、アセトアミノフェンを除く薬剤を使用する者<br>(4)問題となる精神疾患の既往、薬剤アレルギー、悪性腫瘍又は慢性的な薬物乱用（アルコール乱用を含む）がある者<br>(5)臨床的に問題となる心血管系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、内分泌系、神経学的疾患、血液学的疾患又は異常を有する者<br>(6)医師により臨床上問題とならないと判断された異常を除き、ある特定の臨床検査、生化学的、血液学的な異常を有する者<br>(7)治験薬に対する過敏症を有する者<br>(8)睡眠／起床サイクル（交代勤務等）が治験の結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある者<br>(9)妊婦、授乳中の女性、有効な避妊法を行っていない妊娠の可能性のある女性<br>(10)1日に5本以上のタバコを喫煙する習慣のある者<br>(11)1日のカフェイン摂取量がコップ又はグラス5杯以上の者<br>(12)アルコール又は薬物依存症の既往がある者、又は1週間の飲酒量が女性では14単位以上、男性では21単位以上である者<br>(13)他の治験に参加している者、又は90日以内に治験に参加した者<br>(14)医師、又は評価者である者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-152 試験方法の概略（外国 190-059 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用薬剤                      | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間       | エスゾピクロン 3 mg 又はプラセボを 2 期にわたって単回投与した。<br>1 期と 2 期の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設定し、就寝前（22:30 頃）<br>に 150 mL の水とともに投与した。                                                                                                       |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-153 参照                                                                                                                                                                                                    |
| 評価項目                      | 薬力学的効果：<br>ブレイキ反応時間（主要評価項目）、DSST, Leeds sleep evaluation questionnaire<br>（LSEQ）、持続的トラッキング課題、Leeds snalogue rating scales（LARS）、ス<br>タンバーグの短期記憶課題処理、Rapid visual information processing（RVIP）、<br>中心フリッカー値、選択反応時間 |
|                           | 安全性：<br>有害事象、身体所見、心電図、血液検査、尿検査、バイタルサイン                                                                                                                                                                            |
| 症例数の<br>設定根拠              | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                               |
| 目標症例数                     | 32 例                                                                                                                                                                                                              |
| 実施施設                      | 1 施設（英国）                                                                                                                                                                                                          |
| 実施期間                      | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-153 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-059 試験）

| 観察・検査項目              | 投与前<br>(スクリーニング) | 投与期     |         | 投与後 |
|----------------------|------------------|---------|---------|-----|
|                      |                  | Visit 1 | Visit 2 |     |
| 時期 (日)               | 1                | 4       | 3       | 1   |
| 同意取得                 | ○                |         |         |     |
| 被験者背景                | ○                |         |         |     |
| 医学的健康度調査票            | ○                |         |         |     |
| 身体所見                 | ○                |         |         | ○   |
| 心電図                  | ○                |         |         | ○   |
| 血液検査, 尿検査            | ○                |         |         | ○   |
| バイタルサイン              | ○                | ○       | ○       | ○   |
| 尿中薬物検査/妊娠検査          | ○                | ○       | ○       | ○   |
| 疾患及び治療の有無の確認         | ○                | ○       | ○       | ○   |
| ブレイキ反応時間             |                  | ○       | ○       |     |
| DSST                 |                  | ○       | ○       |     |
| LSEQ                 |                  | ○       | ○       |     |
| 持続的トラッキング課題          |                  | ○       | ○       |     |
| LARS                 |                  | ○       | ○       |     |
| スタンバークの短期記憶課題<br>処理, |                  | ○       | ○       |     |
| RVIP                 |                  | ○       | ○       |     |
| 中心フリッカー値             |                  | ○       | ○       |     |
| 選択反応時間               |                  | ○       | ○       |     |
| 治験薬投与                |                  | ○       | ○       |     |
| 有害事象                 |                  | ○       | ○       | ○   |

## 2.7.6.21.2 症例の内訳

32 例が本治験に組み入れられ, 31 例の被験者が治験実施計画書で規定された検査・観察項目を完了した。32 例を安全性解析対象集団, 完了例の 31 例を評価可能な解析対象集団 (Evaluable Population) とした。

## 2.7.6.21.3 被験者背景

本治験に組み入れられた 32 例の被験者背景を表 2.7.6-154 に示した。

表 2.7.6-154 被験者背景（外国 190-059 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 性別                               | 人種            | 年齢<br>(歳)                             | 身長 (m)                          | 体重<br>(kg)                             | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> )           |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=32) | 男<br>17 (53.1)<br>女<br>15 (46.9) | 白人 32 (100.0) | 26.35<br>± 7.42<br>(19.24<br>– 46.85) | 1.73 ± 0.11<br>(1.55 –<br>1.94) | 69.25<br>± 11.63<br>(51.20<br>– 91.90) | 22.93<br>± 2.17<br>(18.40<br>– 26.70) |

(添付資料 5.3.5.4.6 の表 15.2 から抜粋)

性別, 人種の数値は例数 (%) を示し, 年齢, 身長, 体重, BMI の値は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.21.4 薬力学的効果の結果**

本項では主要評価項目であるブレーキ反応時間の結果を示す。

エスゾピクロン 3 mg 群の自動車運転能力を評価するため、アナログによるブレーキ反応時間を測定した。ブレーキ反応時間は車のボンネットに設置したライトがランダムに点滅した時点でブレーキペダルを踏んで消すまでの速さ（時間）を 25 回測定した。主要な解析項目は平均ブレーキ反応時間（ms）とした。プラセボ群，エスゾピクロン 3 mg 群のブレーキ反応時間の要約統計量を表 2.7.6-155 に示した。

表 2.7.6-155 ブレーキ反応時間（評価可能な解析対象集団）（外国 190-059 試験）

| 投与群               | 評価時期          | n  | 平均値±標準偏差          | 標準誤差     | 中央値     | 最小値-最大値             |
|-------------------|---------------|----|-------------------|----------|---------|---------------------|
| 投与前               |               | 31 | 587.733 ± 15.3337 | 85.3745  | 582.070 | 446.33 – 787.81     |
| プラセボ群             | 投与後 9.5 時間    | 31 | 582.915 ± 15.1204 | 84.1869  | 567.813 | 444.30 – 808.40     |
|                   | 投与前からの<br>変化量 | 31 | -4.819 ± 6.3563   | 35.3902  | -2.031  | -89.53 ± 67.03      |
| エスゾピクロン<br>3 mg 群 | 投与後 9.5 時間    | 31 | 592.097 ± 21.1848 | 117.9521 | 571.563 | 415.35 ± 985.47     |
|                   | 投与前からの<br>変化量 | 31 | 4.364 ± 12.9637   | 72.1786  | -4.922  | -107.89 –<br>218.13 |

（添付資料 5.3.5.4.6 の表 14.1 から抜粋）

**2.7.6.21.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-156 に示した。重症度別及び因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-65 に示した。

死亡例，重篤な有害事象，中止に至った有害事象はなかった。

エスゾピクロン 3 mg 群でみられた発現頻度の高い有害事象は器官別大分類別では全身障害および投与局所様態，神経系障害，胃腸障害，精神障害であった。

臨床検査，心電図，身体所見はスクリーニング時，各来院時の治験期間を通じて実施したが，治験期間中に被験者の健康状態に影響を及ぼすような所見はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-156 有害事象及び副作用（外国 190-059 試験）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                   | プラセボ群        |              | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                  | 有害事象         | 副作用          | 有害事象              | 副作用            |
| 解析対象例数                                                                  | 31           |              | 32                |                |
| 合計                                                                      | 4 (12.9) [5] | 4 (12.9) [5] | 10 (31.3) [20]    | 10 (31.3) [20] |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）                                        | 3 (9.4) [3]  | 3 (9.4) [3]  | 6 (19.4) [8]      | 6 (19.4) [8]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                         | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 2 (6.5) [2]       | 2 (6.5) [2]    |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                         | 2 (6.3) [2]  | 2 (6.3) [2]  | 6 (19.4) [6]      | 6 (19.4) [6]   |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and administration site conditions） | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 2 (6.5) [3]       | 2 (6.5) [3]    |
| 疲労（Fatigue）                                                             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [2]       | 1 (3.2) [2]    |
| 嗜眠（Lethargy）                                                            | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                         | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 5 (16.1) [8]      | 5 (16.1) [8]   |
| 失見当識（Disorientation）                                                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (9.7) [3]       | 3 (9.7) [3]    |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (6.5) [2]       | 2 (6.5) [2]    |
| 振戦（Tremor）                                                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                                                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |
| 霧視（Vision blurred）                                                      | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 精神障害（Psychiatric disorders）                                             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |
| 易刺激性（Irritability）                                                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]    |

（付表 2.7.6-64）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）[ ]内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6.21.6 結論

エスゾピクロン 3 mg を就寝時投与後，翌朝に道路で自動車運転技能を測定したところ，ブレーキ反応時間に及ぼす持ち越し効果は認められなかった。また，認知機能，精神運動機能評価に及ぼす客観的な持ち越し効果もみられなかった。エスゾピクロン投与後，朝の鎮静感の上昇がみられるものの，客観的評価項目に及ぼす悪影響はみられず，中枢神経系に及ぼす薬剤服用後にみられるような正常域内での鎮静効果であった。また，エスゾピクロン投与後，気分や筋肉運動の協調に及ぼす影響はみられなかった。睡眠に関しては，睡眠潜時や睡眠の質は，翌朝の覚醒や行動に悪影響を及ぼすことなく有意な改善が認められた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.22 外国 190-029 試験 [精子の運動能に対する影響を検討した臨床薬理試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.5)

## 2.7.6.22.1 試験方法

健康成人男性を対象に、エスゾピクロンの反復投与時の精子の運動能に対する影響の検討を目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-157 に示した。

表 2.7.6-157 試験方法の概略 (外国 190-029 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-029                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目的        | <p>主目的：<br/>健康成人男性にエスゾピクロンを 12 週間投与し，精子の運動能に対する影響をプラセボと比較し，検討する。</p> <p>副次目的：<br/>・健康成人男性にエスゾピクロンを投与した際の精子の運動能，精子濃度，精液量，精子数及び正常な形態の細胞の割合に及ぼす影響をプラセボと比較し，評価する。<br/>・健康成人男性にエスゾピクロンを投与した際の安全性をプラセボと比較し，評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 対象        | 健康成人男性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 選択基準      | <p>(1)治験参加前に被験者の秘密が保全される旨を含め，同意文書に署名した者</p> <p>(2)治験の目的を理解し，治験実施計画書に規定された治験スケジュール及び治験手順を遵守する意思がある者</p> <p>(3)組み入れ時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下の男性</p> <p>(4)50%以上の精子の運動能，1 mL あたり 20000000 以上の精子数，正常な形態の細胞の割合が 30%以上の精子を有する者</p> <p>(5)BMI が 29 kg/m<sup>2</sup> 未満である者</p> <p>(6)精子採取前の 3 日間，射精，渦流浴を禁止することに同意できる者</p> <p>(7)治験参加中，激しい運動を実施しないことに同意できる者</p> <p>(8)スクリーニング時の簡便な神経学的検査を含む身体所見において，臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(9)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者</p> <p>(10)スクリーニング時に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は生殖器系，肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2)悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往，又は現病を有する者</p> <p>(3)Visit 2 の 3 ヶ月以内に 101.5°F (38.6°C) 以上の発熱がある者</p> <p>(4)Visit 2 の 4 ヶ月以内にタンパク質同化ステロイド薬，テストステロン（医療用医薬品又は一般用医薬品）を増加させるハーブ含有製剤，又は生殖器に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤を服用した者</p>                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-157 試験方法の概略（外国 190-029 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                  | <p>(5)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠薬, ゾルピデム, 非ベンゾジアゼピン, 製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者, 又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎, 薬剤過敏症, 薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(6)過去 2 年以内に薬物乱用歴がある者, 薬物依存症が認められる者, 又はスクリーニング時の尿中薬物検査又はアルコール検査が陽性を示す者</p> <p>(7)タバコ製品を常用している者</p> <p>(8)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者, 又は陽性と判明している者で肝機能検査値が安定しない者（陽性と判明している者であっても血液生化学検査の肝機能検査値が安定していれば適格とする）</p> <p>(9)HIV の血清反応が陽性である者, 又は他の性行為感染症に罹患したことがある者</p> <p>(10)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良, 消化管手術等）を有する者</p> <p>(11)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上, 又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(12)スクリーニング時前の 30 日以内に他の治験に参加した者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | プラセボ又はエスゾピクロン 3 mg を少なくとも夕食後 2 時間に就寝前に反復投与した。投与期間は 12 週間とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-158 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 評価項目                  | 薬力学的効果：<br>精子の運動能（主要評価項目）、精子の進行能、精子濃度、精液量、精子数、正常な形態の細胞の割合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                       | 安全性：<br>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 症例数の<br>設定根拠          | 統計的な面から症例数は設定しなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 目標症例数                 | 100 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 実施施設                  | 9 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 実施期間                  | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-158 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-029 試験）

| 観察・検査項目             | スクリーニング | 単盲検期            |                 | 二重盲検期           |                 |                 |                 | 休薬期間            |                 |
|---------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 時期                  | Visit 1 | Visit 2         | Visit 3         | Visit 4         | Visit 5         | Visit 6         | Visit 7         | Visit 8         | Visit 9<br>治験終了 |
| 同意取得                | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 選択基準・除外基準の確認        | ○       | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 既往歴／精神医学的病歴         | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 身体所見                | ○       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |
| 無作為化の適格性確認          |         |                 |                 | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| バイタルサイン             | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 身長, 体重              | ○       | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>a)</sup> |
| 臨床検査                | ○       |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 尿中薬物検査／アルコール<br>検査  | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 12誘導心電図             | ○       |                 |                 | ○               |                 |                 | ○               |                 | ○               |
| 精液サンプル採取            |         | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 無作為化                |         |                 |                 | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 単盲検期の治験薬の処方／<br>回収  |         | ○               | ○               | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 二重盲検期の治験薬の処方<br>／回収 |         |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○               |                 |                 |
| 医学的事象調査票            | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 併用薬剤                | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 有害事象                |         | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |
| 制限規定の確認             | ○       | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |                 |

a)体重のみ測定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.22.2 症例の内訳**

スクリーニングされた 365 例のうち 95 例が無作為化された。無作為化された 95 例の被験者のうち、91 例（プラセボ群 45 例、エスゾピクロン 3 mg 群 46 例）が治験実施計画書で規定された観察・検査項目を完了した。95 例全例を ITT（二重盲検期で少なくとも 1 回治験薬を服用した被験者）とした。

**2.7.6.22.3 被験者背景**

ITT 解析対象の被験者背景を表 2.7.6-159 に示した。

表 2.7.6-159 被験者背景 (ITT) (外国 190-029 試験)

| 被験者<br>(n=被験者数) | 性別                              | 人種                                                                                | 年齢<br>(歳)               | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)               | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ITT<br>(n=95)   | 男<br>95 (100.0)<br>女<br>0 (0.0) | 白人 72 (75.8)<br>黒人 11 (11.6)<br>アジア系 1 (1.1)<br>ヒスパニック系<br>9 (9.5)<br>その他 2 (2.1) | 32.2 ± 6.6<br>(20 – 45) | 178.1 ± 7.6<br>(144 – 196) | 82.0 ± 9.4<br>(53 – 107) | 25.9 ± 2.6<br>(19 – 35)     |

(添付資料 5.3.5.4.5 の表 11.2-1 から抜粋)

性別、人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重、BMI の値は平均値±標準偏差 (最小値-最大値) を示す。

**2.7.6.22.4 薬力学的効果の結果****2.7.6.22.4.1 精子の運動能 (主要評価項目)**

ITT における精子の運動能を表 2.7.6-160 に示した。エスゾピクロンの安全性を評価するため、精子の運動能に及ぼす影響を主要評価項目とした。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前から投与終了時までの精子の運動能の変化量に有意差はみられなかった ( $p=0.7719$ )。エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較していずれの評価時期においても精子の運動能の実測値、精子の運動能の投与前からの変化量に有意差はみられなかった。更に、エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して治験期間中、治験終了後の 2 週間の休薬期間において精子の運動能の実測値に変化はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-160 精子の運動能 (ITT) (外国 190-029 試験)

| 評価時期           | 要約統計量     | 精子の運動能          |                             | 投与前からの変化量       |                             |
|----------------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                |           | プラセボ群<br>(n=47) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=48) | プラセボ群<br>(n=47) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=48) |
| 投与前            | 平均値       | 69.5            | 65.9                        |                 |                             |
|                | 標準偏差      | 8.9             | 10.9                        |                 |                             |
|                | 中央値       | 69.5            | 66.5                        |                 |                             |
|                | 最小値-最大値   | 53.3 – 86.3     | 43.0 – 94.0                 |                 |                             |
| Visit 5        | 平均値       | 67.6            | 64.2                        | -2.0            | -1.9                        |
|                | 標準偏差      | 16.1            | 14.2                        | 14.1            | 12.5                        |
|                | 中央値       | 70.0            | 64.0                        | 0.8             | -0.7                        |
|                | 最小値-最大値   | 0.0 – 90.0      | 17.0 – 85.0                 | -73.0 – 18.0    | -56.3 – 13.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.74508                   |
| Visit 6        | 平均値       | 69.9            | 66.1                        | 0.6             | 0.1                         |
|                | 標準偏差      | 10.7            | 14.4                        | 8.5             | 10.0                        |
|                | 中央値       | 70.5            | 66.0                        | 2.2             | 0.8                         |
|                | 最小値-最大値   | 41.0 – 92.0     | 17.0 – 98.0                 | -21.0 – 23.7    | -28.0 – 26.3                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.5137                    |
| Visit 7        | 平均値       | 70.6            | 67.8                        | 1.5             | 1.7                         |
|                | 標準偏差      | 12.7            | 13.4                        | 10.6            | 9.1                         |
|                | 中央値       | 71.0            | 67.5                        | 3.5             | 4.2                         |
|                | 最小値-最大値   | 34.0 – 91.0     | 34.0 – 94.0                 | -37.0 – 15.3    | -22.7 – 21.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.7653                    |
| 投与終了時          | 平均値       | 70.7            | 67.6                        | 1.2             | 1.6                         |
|                | 標準偏差      | 12.4            | 13.3                        | 10.5            | 9.0                         |
|                | 中央値       | 72.0            | 67.0                        | 3.0             | 4.0                         |
|                | 最小値-最大値   | 34.0 – 91.0     | 34.0 – 94.0                 | -37.0 – 15.3    | -22.7 – 21.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.7719                    |
| Visit 8<br>休薬期 | 平均値       | 69.2            | 68.0                        | 0.1             | 2.0                         |
|                | 標準偏差      | 11.8            | 15.3                        | 9.1             | 12.1                        |
|                | 中央値       | 71.0            | 70.0                        | 1.7             | 2.3                         |
|                | 最小値-最大値   | 34.0 – 92.0     | 2.0 – 96.0                  | -28.3 – 15.0    | -41.3 – 28.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.3636                    |
| Visit 9<br>休薬期 | 平均値       | 70.9            | 68.8                        | 1.4             | 2.8                         |
|                | 標準偏差      | 11.3            | 11.7                        | 9.9             | 9.0                         |
|                | 中央値       | 72.0            | 69.5                        | 1.7             | 3.3                         |
|                | 最小値-最大値   | 45.0 – 89.0     | 40.0 – 92.0                 | -20.0 – 16.3    | -17.0 – 17.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.8518                    |
| 治験終了時          | 平均値       | 70.9            | 68.8                        | 1.8             | 2.8                         |
|                | 標準偏差      | 11.4            | 11.7                        | 9.9             | 9.0                         |
|                | 中央値       | 72.0            | 69.5                        | 2.3             | 3.3                         |
|                | 最小値-最大値   | 45.0 – 89.0     | 40.0 – 92.0                 | -20.0 – 16.3    | -17.0 – 17.7                |
|                | プラセボ群との比較 |                 |                             |                 | p=0.9008                    |

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。  
(添付資料 5.3.5.4.5 の表 11.4.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.22.4.2 その他の副次評価項目

副次評価項目として精子の進行能, 精子濃度, 精液量, 精液数, 正常な形態の細胞の割合の投与前から Visit 7 の変化量を表 2.7.6-161 に示した。

いずれの評価項目においてもエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して有意差はみられず, 投与前からの変化量は臨床的に意義のあるものではなかった。

表 2.7.6-161 その他の精子の評価項目 (ITT) (外国 190-029 試験)

| 評価項目                                | 要約統計量     | 投与前から Visit 7 の変化量 |                          |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------|
|                                     |           | プラセボ群<br>(n=47)    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=48) |
| 精子の進行能 (%)                          | 平均値       | -2.0               | -1.3                     |
|                                     | 標準偏差      | 17.3               | 10.1                     |
|                                     | 中央値       | 0.0                | -0.5                     |
|                                     | 最小値-最大値   | -88.3 - 27.8       | -30.0 - 25.0             |
|                                     | プラセボ群との比較 | p=0.9241           |                          |
| 精子濃度<br>( $\times 10^6/\text{mL}$ ) | 平均値       | -3.6               | 0.4                      |
|                                     | 標準偏差      | 28.1               | 29.5                     |
|                                     | 中央値       | -2.5               | 0.8                      |
|                                     | 最小値-最大値   | -67.1 - 50.0       | -54.3 - 87.8             |
|                                     | プラセボ群との比較 | p=0.5212           |                          |
| 精液量 (mL)                            | 平均値       | -0.2               | -0.4                     |
|                                     | 標準偏差      | 0.8                | 1.1                      |
|                                     | 中央値       | -0.3               | -0.3                     |
|                                     | 最小値-最大値   | -2.8 - 1.3         | -3.1 - 2.7               |
|                                     | プラセボ群との比較 | p=0.3494           |                          |
| 精子数 ( $\times 10^6$ )               | 平均値       | -5.0               | -3.0                     |
|                                     | 標準偏差      | 29.1               | 22.5                     |
|                                     | 中央値       | -1.3               | -4.3                     |
|                                     | 最小値-最大値   | -125 - 88.5        | -89.8 - 45.0             |
|                                     | プラセボ群との比較 | p=0.9758           |                          |
| 正常な形態の細胞の<br>割合 (%)                 | 平均値       | -6.6               | -5.6                     |
|                                     | 標準偏差      | 7.6                | 6.0                      |
|                                     | 中央値       | -9.0               | -5.3                     |
|                                     | 最小値-最大値   | -23.7 - 12.3       | -21.7 - 7.7              |
|                                     | プラセボ群との比較 | p=0.4216           |                          |

プラセボ群との比較は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。  
(添付資料 5.3.5.4.5 の表 11.4.1.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.22.5 安全性の結果**

本治験の投与期間において発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-162 に示した。重症度別の有害事象を付表 2.7.6-67 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-68 に示した。

死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。

重症度が高度の有害事象は、感染であり、プラセボ群にみられた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率はエスゾピクロン 3 mg 群、プラセボ群で同様であり、因果関係が関連ありと判定された有害事象は、味覚異常（不快な味）のみであり、エスゾピクロン 3 mg 群にみられた。

プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群の有害事象発現率は同様であった（プラセボ群 44.7%, エスゾピクロン 3 mg 群 47.9%, 以下同様の順序で記載）。しかしながら、呼吸器系の有害事象（感染、咽頭炎、鼻炎等）及び味覚異常（不快な味）のエスゾピクロン 3 mg 群の発現率はプラセボ群よりも高かったが〔それぞれ呼吸器系の有害事象（12.8%, 22.9%）, 味覚異常（不快な味）（0.0%, 6.3%）〕, これらはエスゾピクロン投与前から継続していた有害事象であった。

血液学的検査, 血液生化学検査の測定結果の平均値はいずれの測定時期においてもプラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群との間で同様であった。プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群で臨床上問題となる臨床検査値の異常はみられなかった。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧の投与前からの変化量は小さく, 臨床的に意義のある低下ではなかった。呼吸数, 体温, 体重の投与前からの変化量は小さく, 両投与群で同様であった。

プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群ともに投与前の臨床上問題となる心電図の異常はみられず, 治験期間中にみられた臨床上問題となる心電図の異常の発現率は両投与群で同様であった。

無作為化された被験者のうち QT<sub>c</sub>B 又は QT<sub>c</sub>F が 500 ms を超えた被験者はなかった。無作為化された 5 例（プラセボ群 4 例, エスゾピクロン 3 mg 群 1 例）は QT<sub>c</sub>B 又は QT<sub>c</sub>F が 450 ms を超えたが, 医師により臨床上問題にならないと判断された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-162 有害事象及び副作用（外国 190-029 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                            | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                     | 47        |                   | 48                |                   |
| 合計                                                         | 21 (44.7) | －                 | 23 (47.9)         | －                 |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                | 13 (27.7) | －                 | 13 (27.1)         | －                 |
| 頭痛（Headache）                                               | 9 (19.1)  | －                 | 7 (14.6)          | －                 |
| 疼痛（Pain）                                                   | 1 (2.1)   | －                 | 2 (4.2)           | －                 |
| 無力症（Asthenia）                                              | 2 (4.3)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）                                   | 2 (4.3)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| ホルモン値変動（Hormone level altered）                             | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 事故による外傷（Accidental injury）                                 | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| アレルギー反応（Allergic reaction）                                 | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 背部痛（Back pain）                                             | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| なごり作用（Hangover effect）                                     | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 感染（Infection）                                              | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 頸部痛（Neck pain）                                             | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>                               | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 高血圧（Hypertension）                                          | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                     | 8 (17.0)  | －                 | 4 (8.3)           | －                 |
| 齲歯（Tooth caries）                                           | 1 (2.1)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 嘔吐（Vomiting）                                               | 2 (4.3)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 下痢（Diarrhea）                                               | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                            | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 消化不良（Dyspepsia）                                            | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                       | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                            | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 肝機能検査異常（Liver function tests abnormal）                     | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                                  | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 悪心（Nausea）                                                 | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 口腔モニリア症（Oral moniliasis）                                   | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 1 (2.1)   | －                 | 2 (4.2)           | －                 |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                         | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| ヨウ素アイソトープ摂取増加<br>（Iodine isotope uptake increased）         | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                                  | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                                  | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 2 (4.3)   | －                 | 2 (4.2)           | －                 |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 1 (2.1)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）（付表 2.7.6-66 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、有害事象のみを示す。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-162 有害事象及び副作用（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 47        |                   | 48                |                   |
| 合計                              | 21 (44.7) | －                 | 23 (47.9)         | －                 |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 神経系（Nervous）                    | 2 (4.3)   | －                 | 3 (6.3)           | －                 |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 1 (2.1)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 不眠症（Insomnia）                   | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 不安（Anxiety）                     | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 0 (0.0)   | －                 | 1 (2.1)           | －                 |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 6 (12.8)  | －                 | 11 (22.9)         | －                 |
| 感染（Infection）                   | 4 (8.5)   | －                 | 4 (8.3)           | －                 |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 0 (0.0)   | －                 | 4 (8.3)           | －                 |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 1 (2.1)   | －                 | 3 (6.3)           | －                 |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 1 (2.1)   | －                 | 3 (6.3)           | －                 |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0)   | －                 | 3 (6.3)           | －                 |
| 結膜炎（Conjunctivitis）             | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 陰茎障害（Penis disorder）            | 1 (2.1)   | －                 | 0 (0.0)           | －                 |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（％）（付表 2.7.6-66 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示す。

## 2.7.6.22.6 結論

投与前から，エスゾピクロン 3 mg 投与により投与前から投与終了時（12 週間）まで，精子の運動能に変化はみられなかった。また，エスゾピクロン 3 mg 投与により，精子濃度，精液量，精子数及び正常な形態の細胞の割合にも変化は生じなかった。

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。全般的な有害事象の発現率は低く，プラセボと同程度であった。また，エスゾピクロン又はプラセボの投与により，バイタルサイン及び心電図に臨床上問題のある異常はみられなかった。エスゾピクロン 3 mg を 12 週間投与し，プラセボと比較した結果，安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.23 外国 rprzd-0008 試験 [健康成人男性を対象とした $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン投与薬物動態試験]**

(添付資料番号 5.3.3.1.1)

**2.7.6.23.1 試験方法**

健康成人男性を対象に $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン (7.5 mg) 単回投与時の薬物動態を検討する目的として本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-163 に示した。

表 2.7.6-163 試験方法の概略 (外国 rprzd-0008 試験)

| 項 目                 | 内 容                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号           | rprzd-0008                                                          |
| 目的                  | 健康成人男性を対象とし, $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンを投与した際の薬物動態 (代謝, 排泄) を検討する。      |
| 治験デザイン              | 非盲検, 非比較, 単回投与試験                                                    |
| 対象                  | 健康成人男性                                                              |
| 使用薬剤                | $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン 7.5 mg (50 $\mu\text{Ci}$ )                  |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 絶食後の朝 8:00 から 9:00 の間に標識したゾピクロン 7.5 mg を単回経口投与した。                   |
| 評価項目                | 血液, 尿, 糞及び呼気の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ , $t_{\max}$ , AUC, $t_{1/2}$ ) |
| 目標症例数               | 6 例                                                                 |
| 実施施設                | 1 施設 (スイス)                                                          |
| 実施期間                | 19 年 月                                                              |

**2.7.6.23.2 症例の内訳**

治験薬を服用した 6 例全例が, 治験を完了した。

**2.7.6.23.3 被験者背景**

治験薬を服用した 6 例の被験者背景を表 2.7.6-164 に示した。

表 2.7.6-164 被験者背景 (外国 rprzd-0008 試験)

| 被験者番号 | 身長 (cm) | 体重 (kg) |
|-------|---------|---------|
| 21    | 179     | 69      |
| 22    | 191     | 83      |
| 23    | 175     | 73      |
| 24    | 166     | 66      |
| 25    | 156     | 54      |
| 26    | 178     | 77      |

(添付資料番号 5.3.3.1.1 の Table 1 から抜粋)

**2.7.6.23.4 薬物動態の結果**

生体試料中の放射能の測定は, 液体シンチレーションカウンターを用いて行った。なお, 投与前のサンプルから得られたバックグラウンド値が被験者ごとに異なること及び検出感度は測定に使用されるサンプル量によって影響されるため, 定量下限値は定義していない。被験者ごとの血液及び血漿中 $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6-165 に示した。血液中 $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンは, 投与後 30 分から 4 時間で  $C_{\max}$  に到達し,  $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン等価量として



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

79.9±21.3 ng/mL (平均値±標準偏差, 以下同様) であった。また, 血漿中 $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンは, 投与後 30 分から 4 時間で  $C_{\max}$  に到達し,  $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン等価量として 103.3±24.0 ng/mL であった。平均血液中 $^{14}\text{C}$ -ゾピクロン及び平均血漿中 $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンの AUC はそれぞれ 1780±678 ng•hr/mL 及び 2111±503 ng•hr/mL であった。平均血液／血漿比は 0.82±0.04 であった。また, ほとんどが尿中に排泄され, 投与後 120 時間までに投与量の 74.8±9.3% (5.5±0.7 mg) が尿中に排泄された。そのうち約 85%が投与後 24 時間までに排泄された。糞中には, 15.8±2.8% (1.2±0.2 mg) が排泄された。

呼気中からは, 2 人の被験者において 0~48 時間の間に $^{14}\text{C}$ -ゾピクロンが検出され, 放射活性はそれぞれ 251 nCi (投与量の 0.48%) 及び 30.1 nCi (投与量の 0.06%) であった。

投与後 5 日目までの放射能の総回収率は 90.5±9.7%であった。

表 2.7.6-165 血液及び血漿中放射能濃度における薬物動態パラメータ  
(外国 rprzd-0008 試験)

| 被験者番号 | 血液                    |                    |                                |                   | 血漿                    |                    |                                |                   |
|-------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|
|       | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng•hr/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng•hr/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
| 21    | 75.7                  | 0.5                | 960                            | 18.1              | 89.9                  | 0.5                | 1333                           | 42.3              |
| 22    | 50.9                  | 2.0                | 1354                           | 55.1              | 89.2                  | 4.0                | 1710                           | 54.5              |
| 23    | 101.8                 | 1.0                | 2433                           | 73.6              | 124.6                 | 1.0                | 2315                           | 37.4              |
| 24    | 108.1                 | 1.0                | 2682                           | 118.8             | 142.3                 | 1.0                | 2149                           | 47.4              |
| 25    | 72.3                  | 3.0                | 1349                           | 14.9              | 86.1                  | 2.0                | 2663                           | 58.4              |
| 26    | 70.4                  | 4.0                | 1903                           | 69.7              | 87.9                  | 2.0                | 2498                           | 84.1              |
| 平均値   | 79.9                  | 1.9                | 1780                           | 58.4              | 103.3                 | 1.7                | 2111                           | 54.0              |
| 標準偏差  | 21.3                  | 1.4                | 678                            | 38.8              | 24.0                  | 1.2                | 503                            | 16.6              |

(添付資料番号 5.3.3.1.1 の Table 11)

## 2.7.6.23.5 結論

6 人の被験者のヘマトクリット値は 45~47%であり, 血液／血漿比が 0.77~0.86 と高値を示したことから, ゾピクロンの血球中への移行が示唆された。

また, ゾピクロンは主に尿中に排泄されることが明らかとなり, 呼気中への排泄はほとんどなかった。なお, 投与後 5 日目までの放射能の総回収率は 90.5±9.7%であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24 国内 190-126 試験〔原発性不眠症患者を対象とした臨床第 II/III 相試験〕

(添付資料番号 5.3.5.1.1)

## 2.7.6.24.1 試験方法

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ及びゾルピデムを用いた 5 期クロスオーバー二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-166 に示した。

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-126                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目的        | <p>主目的：<br/>           原発性不眠症患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフィ（polysomnography, PSG）による睡眠潜時（客観的睡眠潜時）及び主観評価による睡眠潜時を主要評価項目として、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg の用量反応性を検討し、また、エスゾピクロン 2, 3 mg のプラセボに対する優越性を検証する。</p> <p>副次目的：<br/>           (1)エスゾピクロンの用量反応性を日本人と外国人で比較検討する。<br/>           (2)エスゾピクロン 1, 2, 3 mg の安全性をプラセボと比較検討する。<br/>           (3)エスゾピクロン 1, 2, 3 mg の有効性及び安全性をゾルピデム 10 mg と比較検討する。</p>                                                                                                                                                                                                                       |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，5 期クロスオーバー，二重盲検比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 選択基準      | <p>(1)本人より文書による治験参加の同意が得られた者<br/>           (2)文書同意時の年齢が 21 歳以上 65 歳未満の者<br/>           (3)日本語版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> edition text revision（DSM-IV-TR）で原発性不眠症と診断され、かつ観察期開始日前の 4 週間以上にわたり、以下の状態が 2 つとも持続していると訴える者<br/>             1)睡眠潜時が 30 分以上である日が 1 週間に 3 日以上ある<br/>             2)総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある<br/>           (4)観察期の PSG で以下の基準を 2 つとも満たす者<br/>             1)客観的睡眠潜時が 2 日間とも 20 分以上である<br/>             2)客観的総睡眠時間が 2 日間とも 420 分以下である、又は客観的中途覚醒時間が 2 日間とも 20 分以上である<br/>           (5)外来患者であるが、PSG を行う日には入院が可能である者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)原発性不眠症以外の原発性睡眠障害（概日リズム障害、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群等）を合併する者<br/>           (2)観察期の PSG で無呼吸低呼吸指数が 2 日間とも 15 以上である者<br/>           (3)観察期の PSG で周期性四肢運動指数が 2 日間とも 10 以上である者<br/>           (4)就床時刻調査票で調査した就床時刻の中央値が 21 時より前又は 0 時より後であった者、又は就床時刻調査票に 2 日分以上のデータがなかった者<br/>           (5)薬理学的原因による不眠（薬剤起因性不眠）である者<br/>           (6)精神疾患に伴う睡眠障害、身体疾患に伴う睡眠障害等の、他の疾患に随伴して生じる睡眠障害を合併する者</p>                                                                                                                                                                                                    |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）（続き）

| 項 目                                    | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)                           | <p>(7)日本語版 DSM-IV-TR 第 I 軸の精神疾患, 又は第 II 軸のパーソナリティ障害を合併する者</p> <p>(8)器質性精神障害の疑いのある者</p> <p>(9)重症筋無力症を合併する者</p> <p>(10)急性狭隅角緑内障を合併する者</p> <p>(11)肺性心, 肺気腫, 気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している者（呼吸機能の高度の低下とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「呼吸器」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(12)ゾピクロン, エスゾピクロン又はゾルピデムに対する過敏性を有する者</p> <p>(13)自動車の運転業務又は危険を伴う機械の操作業務に従事する者</p> <p>(14)交代勤務従事者又は夜間勤務従事者</p> <p>(15)観察期開始日前 2 週間以内に, 時差が 3 時間以上ある外国に行った者</p> <p>(16)自殺念慮, 自殺企図を合併又は過去 5 年以内に既往する者</p> <p>(17)薬物乱用歴がある者, 又は薬物の乱用が疑われる者</p> <p>(18)アルコール依存症を合併又は既往する者</p> <p>(19)観察期開始日の 1 週間前から観察期 2 夜の来院日までの間に, 本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> <p>(20)観察期開始日の 1 週間前から観察期 2 夜の来院日までの間に, 本治験で定める併用禁止療法を行った者</p> <p>(21)1 日あたりの飲酒量が, アルコールとして 30 g（例えば 350 mL 缶ビール 2 本, 日本酒 1.3 合）以上であり, 1 週間に 5 日以上飲酒する者</p> <p>(22)肝, 腎, 心・血管系, 血液及びその他の高度の疾患, 又は悪性腫瘍を合併する者（高度の疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(23)薬物アレルギー又は高度のアレルギー疾患を合併又は既往する者（高度のアレルギー疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「過敏症状」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(24)妊婦又は授乳中の者</p> <p>(25)本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者</p> <p>(26)同意取得日前 12 週間以内に他の治験に参加した者</p> <p>(27)治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者</p> |
| 使用薬剤                                   | <p>エスゾピクロン 1, 2, 3 mg, プラセボ（錠剤）</p> <p>ゾルピデム 10 mg, プラセボ（錠剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間<br>(図 2.7.6-37 参照) | <p>単盲検の観察期（2 連夜）でプラセボを投与し, 引き続き治療期（5 期の二重盲検期）における下記の投与パターンに分かれて投与（PSG 測定開始時刻の 30 分前に経口投与）を行った。</p> <p>1) A→B→E→C→D, 2) B→C→A→D→E</p> <p>3) C→D→B→E→A, 4) D→E→C→A→B</p> <p>5) E→A→D→B→C, 6) D→C→E→B→A</p> <p>7) E→D→A→C→B, 8) A→E→B→D→C</p> <p>9) B→A→C→E→D, 10) C→B→D→A→E</p> <p>A : エスゾピクロン 3 mg, B : エスゾピクロン 2 mg,<br/>C : エスゾピクロン 1 mg, D : プラセボ, E : ゾルピデム 10 mg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 併用薬剤<br>併用療法          | <p>以下の薬剤（外用剤は除く）は、観察期開始日の1週間前から、治験終了まで禁止した（他の治験薬は観察期開始日の12週間前から禁止）。ただし、解熱鎮痛消炎剤及び総合感冒剤については、PSGを行う日及びその前日以外であれば使用を可とした。</p> <p>催眠鎮静剤・抗不安剤、精神神経用剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤（総合感冒剤に含まれるものを除く）、解熱鎮痛消炎剤、副腎ホルモン剤、気管支拡張剤（イソプレナリン系製剤、サルブタモール製剤、配合剤）、塩酸イソクスプリン、塩酸エフェドリン、<i>dl</i>-塩酸メチルエフェドリン、総合感冒剤、不眠症又は神経症の適応を有する漢方製剤、睡眠の改善を目的として使用される一般用医薬品、睡眠の改善を目的として使用されるメラトニン又はメラトニン含有製品、睡眠の改善を目的として使用されるグリシン又はグリシン含有製品、睡眠の改善を目的として使用されるハーブ又はサプリメント、強力な CYP3A4 の誘導又は阻害作用を有する薬剤（クラリスロマイシン、イトラコナゾール、テリスロマイシン、リファンピシン、カルバマゼピン）、他の治験薬</p> <p>睡眠衛生、睡眠制限療法、弛緩療法、電気睡眠療法、認知療法、不眠症の改善を目的としたその他の非薬物療法については、観察期開始日の1週間前から、治験終了まで禁止した。</p> |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-167 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目                  | <p>有効性：<br/> <u>主要評価項目</u>：PSG による客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時<br/> <u>副次評価項目（PSG によるもの）</u>：<br/> 客観的総睡眠時間、睡眠効率、客観的中途覚醒時間、客観的中途覚醒回数、持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間、睡眠中の客観的覚醒時間、睡眠後の客観的覚醒時間、睡眠構築〔睡眠段階1（Stage 1）の時間等〕<br/> <u>副次評価項目〔主観評価（就床前質問票及び起床時質問票）によるもの〕</u>：<br/> 総睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒時間、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の眠気、日中の集中力・思考力、身体健康感、日中の活動能力</p> <p>安全性：<br/> 有害事象、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、臨床検査、心電図、神経学的検査</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
| 解析方法                  | <p>有効性<br/> 本治験では2つの主要評価項目（PSG による客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時）を設定し、これらの両方でエスゾピクロン 2 mg 及び 3 mg のプラセボに対する優越性が検証された時のみ有効性の結論を解釈することとした。有効性の解析には各期の測定値の平均（代表値 1）、測定値を対数変換した後の平均（代表値 2）及び第 2 夜の測定値を用いた。主要評価の優越性の検証には代表値 2 を用いた。睡眠効率については対数変換ではなくロジット変換を用いた。また、「最大の解析対象集団」（FAS）を対象とした解析を有効性評価に関する主要な結果とみなし、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」（PPS）を対象とした解析は主要な結果との整合を確認するための解析として、主要評価項目のみで実施した。</p>                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>(続き) | <p>検定の有意水準は両側 5%とした。</p> <p>PSG による客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時については、代表値 2 を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてクロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析を行い、対比係数を (1, 0, -1, 0, 0) としたプラセボに対するエスゾピクロン 2 mg、及び対比係数を (1, 0, 0, -1, 0) としたプラセボに対する 3 mg の対比較を行った。また、同一の混合効果モデルを用いて対比係数を (1, -1, 0, 0, 0) としたプラセボに対するエスゾピクロン 1 mg の対比較を行った。更に、同一の混合効果モデルを用いて、対比係数を (3, 1, -1, -3, 0) とした「線形傾向」、対比係数を (5, 1, -3, -3, 0) とした「2 mg 飽和」、対比係数を (3, -1, -1, -1, 0) とした「1 mg 飽和」、対比係数を (3, 3, -1, -5, 0) とした「2 mg 立ち上がり」の 4 種類の対比を設定し、用量反応パターンを検討した。代表値 1 について、薬剤ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、25%点、75%点、中央値、最小値、最大値）を算出した。また、参考として、同一の混合効果モデルを用いて、対比係数を (1, 0, 0, 0, -1) としたプラセボに対するゾルピデムの対比較を行った。代表値 1 について横軸を薬剤、縦軸を中央値とした棒グラフを作成した。</p> <p>PSG 及び主観評価（起床時質問票）による睡眠パラメータ（総睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒時間等）についても主要評価項目と同一の解析を実施した。客観的総睡眠時間、総睡眠時間、睡眠の質、睡眠の深さについてはクロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析において代表値 1 を応答変数として用いた。</p> <p>主観評価（就床前質問票）による評価項目（日中の眠気、日中の集中力・思考力、身体健康感、日中の活動能力）については、各解析項目について、各夜、薬剤ごとに測定値の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、25%点、75%点、中央値、最小値、最大値）を算出した。また、クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析において第 2 夜の測定値を応答変数とし、第 1 夜の測定値を共変量として、主要評価項目と同一の解析を実施した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>いずれの解析においても安全性解析対象集団を解析対象とした。</p> <p>有害事象・副作用については、各薬剤で発現件数、発現例数、及び発現率を集計した。発現率は、事象を 1 件でも発現した被験者数、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとの安全性解析対象集団の各用量の解析対象例数に占める割合を算出した。治験薬との因果関係別及び重症度別にも集計した。</p> <p>臨床検査値の連続量は、被験者合計で観察期、フォローアップ期／中止時で実測値及び観察期からの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。順序分類変数については、被験者合計で観察期、フォローアップ期／中止時の測定値のクロス表を作成した。</p> <p>バイタルサイン（血圧・脈拍数）については、薬剤ごとに各時期の実測値及び観察期開始日からの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。</p> <p>心電図については、被験者合計で観察期、フォローアップ期／中止時の異常の分類（異常なし、異常あり）のクロス表を作成した。神経学的検査は、被験者合計、薬剤ごとに各時期の異常の分類（異常なし、異常あり）について発現例数及び発現率を算出した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）（続き）

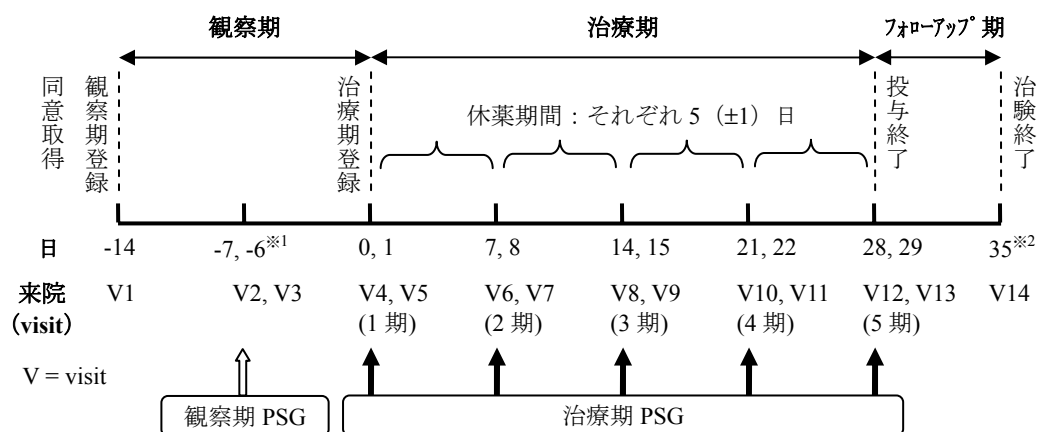
| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |          |                |                |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|-------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>(1)解析手法と仮説の設定</p> <p>本治験は、2 種類の主要評価項目〔客観的睡眠潜時（分）、睡眠潜時（分）〕による5投与（プラセボ、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg, ゾルピデム 10 mg）の無作為化5期クロスオーバー試験である。この2種類の主要評価項目のそれぞれについて、プラセボに対するエスゾピクロン 2 mg の優越性とプラセボに対する3 mg の優越性を検証する。</p> <p>5群（プラセボ群, 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群, ゾルピデム群）の無作為化5期クロスオーバー試験である。この2種類の主要評価項目のそれぞれについて、プラセボ群に対する2 mg 群の優越性とプラセボ群に対する3 mg 群の優越性を検証する。統計的には、次の4つの仮説をすべて検証することである。</p> <p>1)客観的睡眠潜時</p> $\begin{cases} H_0 : \tau_{O\_P} = \tau_{O\_2} \\ H_1 : \tau_{O\_P} > \tau_{O\_2} \end{cases} \quad \begin{cases} H_0 : \tau_{O\_P} = \tau_{O\_3} \\ H_1 : \tau_{O\_P} > \tau_{O\_3} \end{cases}$ <p>(H<sub>0</sub> は帰無仮説, H<sub>1</sub> は対立仮説, τ<sub>O</sub> は客観的睡眠潜時の対数変換後の母平均, P はプラセボ, 2 は 2 mg, 3 は 3 mg をあらわす。)</p> <p>2)睡眠潜時</p> $\begin{cases} H_0 : \tau_{S\_P} = \tau_{S\_2} \\ H_1 : \tau_{S\_P} > \tau_{S\_2} \end{cases} \quad \begin{cases} H_0 : \tau_{S\_P} = \tau_{S\_3} \\ H_1 : \tau_{S\_P} > \tau_{S\_3} \end{cases}$ <p>(H<sub>0</sub> は帰無仮説, H<sub>1</sub> は対立仮説, τ<sub>S</sub> は睡眠潜時の対数変換後の母平均, P はプラセボ, 2 は 2 mg, 3 は 3 mg をあらわす。)</p> <p>主解析は、投与量、投与順、時点を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用い、各仮説に対応する対比の検定である。対比係数は、プラセボ, 1 mg, 2 mg, 3 mg, ゾルピデムの順で、プラセボと 2 mg の比較の対比については [ 1, 0, -1, 0, 0 ] とし、プラセボと 3 mg の対比は [ 1, 0, 0, -1, 0 ] とする。</p> <p>(2)目標被験者数の算出に用いた評価項目と見積り値</p> <p>本治験の目標被験者は、外国での用量反応性を確認した臨床第 II 相後期試験（外国 190-045 試験）の結果に基づき設定した。外国 190-045 試験における客観的睡眠潜時（分）及び睡眠潜時（分）の対数変換後の各推定値は以下のとおりであった。</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |          |                |                |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <table><tr><th>評価項目</th><th>比較</th><th>平均値</th><th>標準<br/>誤差</th><th>95%信頼区<br/>間下限値</th><th>95%信頼区間<br/>上限値</th><th>残差分散</th></tr><tr><td rowspan="2">客観的<br/>睡眠潜時</td><td>P vs 2mg</td><td>0.692</td><td>0.120</td><td>0.456</td><td>0.927</td><td rowspan="2">0.447</td></tr><tr><td>P vs 3mg</td><td>0.955</td><td>0.119</td><td>0.721</td><td>1.189</td></tr><tr><td rowspan="2">睡眠潜時</td><td>P vs 2mg</td><td>0.554</td><td>0.095</td><td>0.367</td><td>0.742</td><td rowspan="2">0.284</td></tr><tr><td>P vs 3mg</td><td>0.623</td><td>0.095</td><td>0.436</td><td>0.809</td></tr></table> | 評価項目  | 比較       | 平均値            | 標準<br>誤差       | 95%信頼区<br>間下限値 | 95%信頼区間<br>上限値 | 残差分散 | 客観的<br>睡眠潜時 | P vs 2mg | 0.692 | 0.120 | 0.456 | 0.927 | 0.447 | P vs 3mg | 0.955 | 0.119 | 0.721 | 1.189 | 睡眠潜時 | P vs 2mg | 0.554 | 0.095 | 0.367 | 0.742 | 0.284 | P vs 3mg | 0.623 | 0.095 | 0.436 | 0.809 |
|              | 評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 平均値   | 標準<br>誤差 | 95%信頼区<br>間下限値 | 95%信頼区間<br>上限値 | 残差分散           |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|              | 客観的<br>睡眠潜時                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | P vs 2mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.692 | 0.120    | 0.456          | 0.927          | 0.447          |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | P vs 3mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.955 | 0.119    | 0.721          | 1.189          |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
| 睡眠潜時         | P vs 2mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0.554                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0.095 | 0.367    | 0.742          | 0.284          |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|              | P vs 3mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0.623                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0.095 | 0.436    | 0.809          |                |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |
|              | <p>客観的睡眠潜時（分）については、投与順序、投与量、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いると、被験者内分散（残差分散）が 0.447, プラセボ群に対する 2 mg の差及び 3 mg の差（調整平均）はそれぞれ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |          |                |                |                |                |      |             |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |      |          |       |       |       |       |       |          |       |       |       |       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-166 試験方法の概略（国内 190-126 試験）（続き）

| 項 目                  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|-------|--|-----|----------|----------|----------|----------|----|--------|-------|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 症例数の<br>設定根拠<br>(続き) | 0.692, 0.955 であった。睡眠潜時（分）についても、客観的睡眠潜時で用いた同様の因子を含めた混合効果モデルを用いると、被験者内分散（残差分散）が 0.284, プラセボ群に対する 2 mg の差及び 3 mg の差（調整平均）はそれぞれ 0.554, 0.623 であった。ここで、本治験の推定値は、外国と日本の試験間変動を考慮し、95%信頼区間の下限値を推定値として用いて、目標被験者数を見積もることとした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
|                      | (3)目標被験者数の算出<br>目標被験者数を設定するために、4 種類のすべての対比較について統計的な有意差を検出する確率を算出した。はじめに、(2) で述べた推定値を用いて、各対比の 4 種類の検出力を計算する。本治験では (1) に示した 4 個の仮説のすべてを検証することから、この検出力の積が 90%以上となる例数を、本治験における目標被験者数とした。例数が 30, 40, 50, 60 のときの検出力の結果を以下にまとめた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
|                      | <table><tr><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">客観的睡眠潜時</th><th colspan="2">睡眠潜時</th><th rowspan="2">検出力</th></tr><tr><th>P vs 2mg</th><th>P vs 3mg</th><th>P vs 2mg</th><th>P vs 3mg</th></tr><tr><td>30</td><td>74.625</td><td>98.56</td><td>75.43</td><td>88.22</td><td>48.95</td></tr><tr><td>40</td><td>85.87</td><td>99.77</td><td>86.52</td><td>95.35</td><td>70.67</td></tr><tr><td>50</td><td>92.45</td><td>99.97</td><td>92.91</td><td>98.27</td><td>84.39</td></tr><tr><td>60</td><td>96.11</td><td>99.99</td><td>96.40</td><td>99.39</td><td>92.08</td></tr></table> | 例数       | 客観的睡眠潜時  |          | 睡眠潜時  |  | 検出力 | P vs 2mg | P vs 3mg | P vs 2mg | P vs 3mg | 30 | 74.625 | 98.56 | 75.43 | 88.22 | 48.95 | 40 | 85.87 | 99.77 | 86.52 | 95.35 | 70.67 | 50 | 92.45 | 99.97 | 92.91 | 98.27 | 84.39 | 60 | 96.11 | 99.99 | 96.40 | 99.39 | 92.08 |
|                      | 例数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          | 客観的睡眠潜時  |          | 睡眠潜時  |  |     | 検出力      |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| P vs 2mg             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | P vs 3mg | P vs 2mg | P vs 3mg |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 30                   | 74.625                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 98.56    | 75.43    | 88.22    | 48.95 |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 40                   | 85.87                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 99.77    | 86.52    | 95.35    | 70.67 |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 50                   | 92.45                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 99.97    | 92.91    | 98.27    | 84.39 |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 60                   | 96.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 99.99    | 96.40    | 99.39    | 92.08 |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
|                      | この結果から、例数が 60 例以上の場合に 90%以上の高い検出力が得られることになり、必要症例数として 60 例を設定した。また、約 10～15%の中止・脱落例を考慮して 70 例を本治験の目標症例とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 目標症例数                | 70 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 実施施設                 | 21 施設（日本）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |
| 実施期間                 | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |          |          |       |  |     |          |          |          |          |    |        |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |    |       |       |       |       |       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ



※1 8日前と7日前（-8, -7），又は，6日前と5日前（-6, -5）でもよい

※2 第1期1夜を0日とし，各期及びフォローアップ期の間隔を5日とした場合の合計日数

図 2.7.6-37 試験デザイン（国内 190-126 試験）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-167 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-126 試験）

| 来院                        | 同意<br>取得時       | 観察期             |                 |                 | 治療期             |            |            |            |            |            |             |             |             |             | 中止時 | フォローアップ期 |   |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----|----------|---|
|                           |                 | Visit<br>1      | Visit<br>2      | Visit<br>3      | Visit<br>4      | Visit<br>5 | Visit<br>6 | Visit<br>7 | Visit<br>8 | Visit<br>9 | Visit<br>10 | Visit<br>11 | Visit<br>12 | Visit<br>13 |     | Visit 14 |   |
|                           |                 | -14             | -7              | -6              | 0               | 1          | 7          | 8          | 14         | 15         | 21          | 22          | 28          | 29          |     | 35       |   |
| 時期（日） <sup>a)</sup>       |                 | -14             | -7              | -6              | 0               | 1          | 7          | 8          | 14         | 15         | 21          | 22          | 28          | 29          |     | 35       |   |
| 許容日数（日） <sup>a)</sup>     |                 | -7              | ±1              |                 |                 |            | ±1         |            | ±1         |            | ±1          |             | ±1          |             |     | +7       |   |
| 同意取得                      | ○ <sup>b)</sup> |                 |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 来院                        | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           | ○   | ○        | ○ |
| 入院                        |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 被験者背景                     |                 | ○               |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 睡眠状態に関する適格性               |                 | ○               |                 | ○ <sup>c)</sup> |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 選択基準・除外基準の確認              |                 | ○               |                 | ○               |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 観察期登録 <sup>d)</sup>       |                 | ○               |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 就床時刻調査票 <sup>e)</sup>     |                 | ←→              |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 就床時刻調査票の回収 <sup>f)</sup>  |                 |                 | ○               |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 治験薬投与                     |                 |                 | ○ <sup>g)</sup> | ○               | ○ <sup>h)</sup> | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 観察期 PSG <sup>i)</sup>     |                 |                 | ○               | ○               |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 睡眠段階の判定及び評価 <sup>j)</sup> |                 |                 | ○ <sup>k)</sup> | ○ <sup>k)</sup> |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 治療期登録 <sup>l)</sup>       |                 |                 |                 | ○               |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 治療期 PSG <sup>m)</sup>     |                 |                 |                 |                 | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 就床前質問票                    |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 起床時質問票                    |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 症状・徴候                     |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           | ○   | ○        | ○ |
| 血圧・脈拍数                    |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           | ○   | ○        | ○ |
| 神経学的検査 <sup>n)</sup>      |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 臨床検査 <sup>o)</sup>        |                 | ○               |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             | ○   | ○        | ○ |
| 心電図                       |                 | ○ <sup>p)</sup> |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             | ○   | ○        | ○ |
| 併用治療 <sup>q)</sup>        |                 |                 | ←               |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          | → |
| その他の制限 <sup>r)</sup>      |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           |     |          |   |
| 他科・他院の受診                  |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○          | ○          | ○          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           | ○           | ○   | ○        | ○ |
| 薬物反応                      |                 | ○               |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          |   |
| 妊娠検査                      |                 | ○               |                 |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             | ○   | ○        | ○ |
| 有害事象 <sup>s)</sup>        |                 |                 | ←               |                 |                 |            |            |            |            |            |             |             |             |             |     |          | → |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

「表 2.7.6-167 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-126 試験）」の脚注

- a: 2 夜連続の PSG を行うため、Visit 2 の来院日の翌日を Visit 3 の来院日とした（Visit 4 及び 5, Visit 6 及び 7, Visit 8 及び 9, Visit 10 及び 11, Visit 12 及び 13 も同様）。また、PSG の 2 夜目と次の PSG の 1 夜目の間隔（各期の間隔）は 5 (±1) 日とした。また、表中の Visit 1 以外の来院時期は、各期の間隔をすべて 5 日とした場合のものを記載し、Visit 1 以外の許容日数「±1」は、各期の間隔が 4 日又は 6 日でもよいことを示す。
- b: 観察期開始日前 4 週間以内に文書で取得した。本試験のための「前治療の休止」等が必要な場合は、その開始前に同意を取得することとした。観察期開始日と同日でもよいこととした。
- c: 原発性不眠症、薬剤起因性不眠症及び原発性睡眠障害の診断に間違いがないことを再度確認した。
- d: 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者が被験者の適格性を確認し、190-126 観察期登録連絡票を被験者登録センターに FAX で送信した。被験者登録センターが記載内容を確認し、190-126 観察期登録完了票を治験実施医療機関及び治験依頼者に FAX で送信した時点で、観察期登録完了とした。
- e: 初回の PSG を行う日の前 1 週間、被験者自身が毎日就床時刻（例：消灯して床に就いた時刻）を記載した。
- f: 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者が記載状況を点検・確認し、就床時刻の中央値を算出した。中央値の±30 分以内の範囲で PSG 測定開始時刻を決定した。
- g: PSG 測定開始時刻の 30 分前に、単盲検下で治験薬（プラセボ）を投与した（Visit 3 でも同様）。
- h: PSG 測定開始時刻の 30 分前に、二重盲検下で治験薬を投与した（治療期の他の Visit でも同様）。
- i: 終夜睡眠ポリグラフィの手引きに従って実施した（エアーフロー、胸部呼吸運動、腹部呼吸運動、動脈血酸素飽和度の測定を含む）。
- j: 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者の中から選出された施設評価者が、治療期登録までの間に、Rechtschaffen & Kales の基準に従い、観察期 PSG データに基づいて睡眠段階を判定し、睡眠パラメータを決定した。
- k: Visit 2 の PSG データに基づく睡眠段階の判定は Visit 3 の調査開始よりも前に実施してよいこととし、これにより Visit 3 の調査開始前に選択基準に合致しないことが確認された場合は、Visit 3 は行わないこととした。
- l: 治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者が被験者の適格性を確認し、190-126 治療期登録連絡票を被験者登録センターに FAX で送信した。被験者登録センターが記載内容を確認し、190-126 治療期登録完了票を治験実施医療機関及び治験依頼者に FAX で送信した時点で、治療期登録完了とした。
- m: 終夜睡眠ポリグラフィの手引きに従って実施した。
- n: つま先歩き試験、かかと歩き試験及びロンベルグ試験を行った。
- o: 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査
- p: 観察期開始日前 4 週間以内に測定されたデータがある場合は、これを利用することを可とした。
- q: 観察期開始日から調査を開始した。
- r: 飲酒（PSG 当日及び休薬期間中）、喫煙（PSG 当日）、カフェイン摂取（PSG 当日及び休薬期間中）、食事（PSG 当日）、日中活動（PSG 当日）の調査
- s: 観察期の初回の治験薬投与時点から調査を開始した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-38 に示した。文書同意を取得後、観察期に登録された症例は 192 例であった。観察期登録後の観察期中止例は 120 例であった。中止理由の内訳は、選択基準に合致しないため (90 例)、除外基準に抵触するため (薬物検査が陽性反応であった 2 例を含む) (29 例)、同意撤回 (1 例) であった。

中止例の内訳を表 2.7.6-168 に示した。治療期に登録された 72 例のうち治療期中止例は 5 例であった。中止理由は、被験者より治験参加継続拒否の申し出があったため (2 例)、被験者が妊娠したため (1 例)、被験者が来院しなくなったため (1 例)、その他 (来院調整不可) (1 例) であった。その結果、治療期完了例は 67 例であった。なお、治療期に登録されたが治験薬が投与されなかった症例 (未投与例) はなかった。

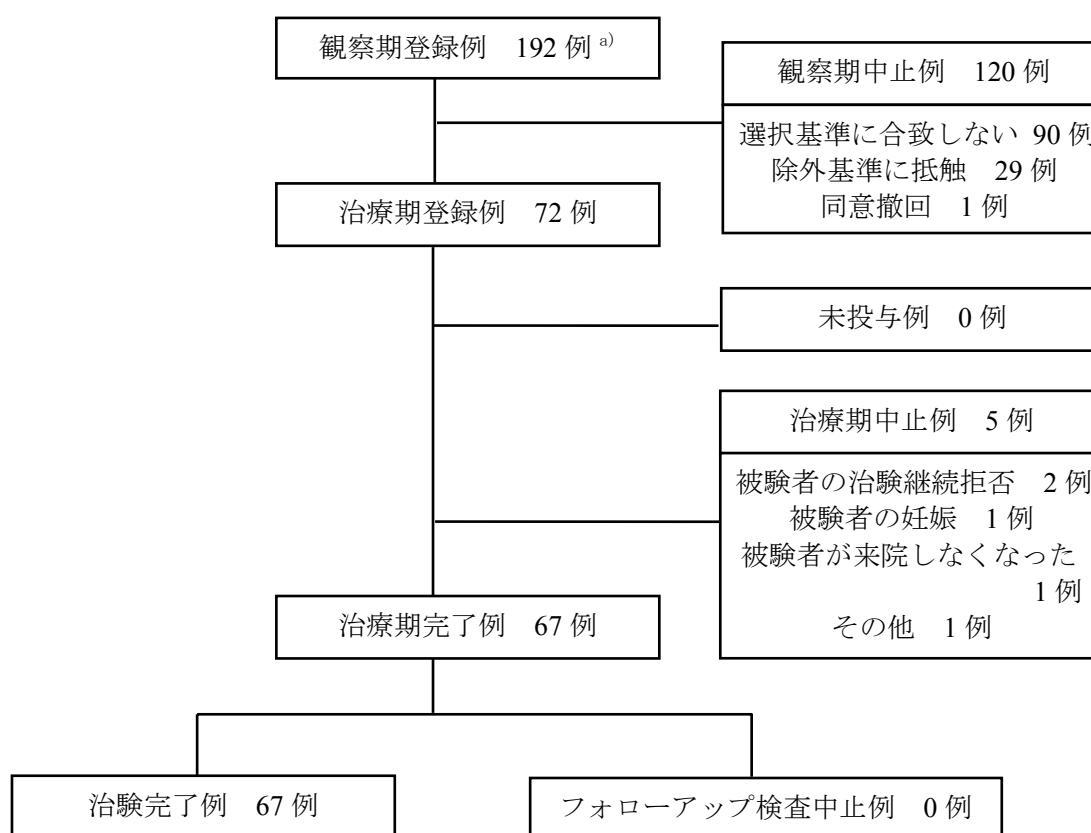


図 2.7.6-38 症例の内訳 (国内 190-126 試験)

(添付資料 5.3.5.1.1 の図 10-1)

- a) 観察期への登録が適格と判定され、観察期を開始した観察期登録例は 202 例であるが、このうち、10 例の被験者は重複して登録された被験者である。  
 10 例のうち 5 例は同意取得後、観察期に登録されたが、治療期への登録が不適格と判定された。その後、再度観察期に登録され、治療期への登録が適格と判定されたため、治療期に登録された。  
 また、10 例のうち 5 例は同意取得後、観察期に登録されたが、治療期への登録が不適格と判定された。その後、再度観察期に登録されたが、治療期への登録が不適格と判定され、観察期中止例となった。  
 したがって、観察期登録例は 202 例から重複した 10 例を除く 192 例と記載した。

治療期に登録された 72 例の全例を FAS 採用例及び安全性解析対象集団採用例とした。FAS 採

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

用例のうち治験実施計画書からの逸脱があった 7 例（各期のいずれかで 1 回以上の治験薬の投与がない 6 例, 併用禁止薬を 1 期, 4 期に使用した 1 例）を除く 65 例を PPS 採用例とした。

表 2.7.6-168 中止例の内訳（国内 190-126 試験）

|        |              | 被験者数       |
|--------|--------------|------------|
| 観察期登録例 |              | 192        |
| 観察期中止例 |              | 120        |
| 治療期登録例 |              | 72 (100.0) |
| 未投与例   |              | 0 (0.0)    |
| 治療期完了例 |              | 67 (93.1)  |
| 治療期中止例 |              | 5 (6.9)    |
| 中止理由   | 被験者の治験継続拒否   | 2 (2.8)    |
|        | 被験者の妊娠       | 1 (1.4)    |
|        | 被験者が来院しなくなった | 1 (1.4)    |
|        | その他（来院調整不可）  | 1 (1.4)    |

数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 10-1 から抜粋)

## 2.7.6.24.3 被験者背景

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS について, 人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6-169 に示した。

表 2.7.6-169 被験者背景 (FAS) (国内 190-126 試験)

| 項目                       | 分類       | 合計<br>(72 例)  |
|--------------------------|----------|---------------|
| 年齢 (歳)                   | 平均値±標準偏差 | 39.4 ± 11.9   |
|                          | 中央値      | 39.0          |
|                          | 最小値-最大値  | 21 - 64       |
| 性別                       | 男        | 43 (59.7)     |
|                          | 女        | 29 (40.3)     |
| 身長 (cm)                  | 平均値±標準偏差 | 164.65 ± 8.72 |
|                          | 中央値      | 165.10        |
|                          | 最小値-最大値  | 146.0 - 180.1 |
| 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差 | 62.68 ± 10.82 |
|                          | 中央値      | 61.30         |
|                          | 最小値-最大値  | 43.4 - 112.0  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差 | 23.15 ± 3.87  |
|                          | 中央値      | 22.90         |
|                          | 最小値-最大値  | 17.5-43.8     |
| 客観的睡眠潜時 <sup>a)</sup>    | 平均値±標準偏差 | 74.3 ± 51.9   |
|                          | 中央値      | 60.0          |
|                          | 最小値-最大値  | 21.0 - 282.0  |
| 客観的総睡眠時間 <sup>a)</sup>   | 平均値±標準偏差 | 338.9 ± 74.7  |
|                          | 中央値      | 359.5         |
|                          | 最小値-最大値  | 81.5 - 432.8  |
| 客観的中途覚醒時間 <sup>a)</sup>  | 平均値±標準偏差 | 78.8 ± 61.5   |
|                          | 中央値      | 56.3          |
|                          | 最小値-最大値  | 6.0 - 299.5   |

性別の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-4 から抜粋)

a) 観察期における平均値 (分)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

FAS は 72 例であった。被験者合計の年齢は  $39.4 \pm 11.9$  (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) 歳, 性別の構成比は男 59.7% (43/72 例), 女 40.3% (29/72 例), 身長は  $164.65 \pm 8.72$  cm, 体重は  $62.68 \pm 10.82$  kg, BMI は  $23.15 \pm 3.87$  kg/m<sup>2</sup> であった。観察期における客観的睡眠潜時は  $74.3 \pm 51.9$  分, 客観的総睡眠時間は  $338.9 \pm 74.7$  分, 客観的中途覚醒時間は  $78.8 \pm 61.5$  分であった。いずれの投与順序においても年齢, 性別, 身長, 体重, BMI, 客観的睡眠潜時, 客観的総睡眠時間, 客観的中途覚醒時間について, 臨床上顕著な差異あるいは所見はみられなかった。

**2.7.6.24.4 有効性の結果**

本治験では, 2 つの主要評価項目 [PSG による客観的睡眠潜時, 主観評価 (起床時質問票) による睡眠潜時] を設定し, これらの両方でエスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された時のみ有効性の結論を解釈することとし, これらの検証を主解析とした。

また, 副次的に 1) エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の用量反応性の検討, 2) プラセボ群に対するエスゾピクロン 1 mg 群の対比較, 3) プラセボ群に対するゾルピデム 10 mg 群の対比較, 4) 客観的睡眠潜時と睡眠潜時の関連性の検討, 5) 外国 190-045 試験との用量反応性の視覚的検討を行った。

主解析及び副次解析の上記 1), 2), 3) は薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてクロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析を行い, 対比係数をそれぞれ適切に設定した。プラセボ群に対するエスゾピクロン 1 mg 群の対比較では (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群に対するエスゾピクロン 2 mg 群の対比較では (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群に対するエスゾピクロン 3 mg 群の対比較では (1, 0, 0, -1, 0), プラセボ群に対するゾルピデム 10 mg 群の対比較では (1, 0, 0, 0, -1) を対比係数に設定した。また, 用量反応性の検討では対比係数を (3, 1, -1, -3, 0) とした「線形傾向」, 対比係数を (5, 1, -3, -3, 0) とした「2 mg 飽和」, 対比係数を (3, -1, -1, -1, 0) とした「1 mg 飽和」, 対比係数を (3, 3, -1, -5, 0) とした「2 mg 立ち上がり」の 4 種類の対比を設定した。2.7.6.24.4.1.1 項 (主要評価項目) の表 2.7.6-170, 表 2.7.6-171 には線形傾向の結果を示した。就床前質問票のクロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析については, 第 1 夜の測定値を共変量として用いた。

有効性の解析には各期の測定値の平均 (代表値 1), 測定値を対数変換した後の平均 (代表値 2) 及び第 2 夜の測定値を用いた。主要評価項目の優越性の検証には代表値 2 を使用した。睡眠効率については対数変換ではなくロジット変換を用いた。

治験実施計画書では, FAS を対象とした解析を有効性評価に関する主要な結果とし, PPS を対象とした解析は, 主要な結果との整合を確認するため主要評価項目のみで実施すると規定した。そのため, 2.7.6.24.4.1.1 項 (主要評価項目) では FAS の解析結果を中心にまとめ, FAS の結果との整合性を確認するために PPS の結果も併せて示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.1 客観的睡眠潜時及び睡眠潜時（主要評価項目）

## 2.7.6.24.4.1.1 プラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較（主解析／副次解析）

代表値 1 を用いた FAS における客観的睡眠潜時、睡眠潜時の要約統計量（解析対象例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を薬剤ごとにそれぞれ表 2.7.6-170、表 2.7.6-171 に示した。

客観的睡眠潜時はプラセボ群で 22.8 分（代表値 1、中央値、以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 17.9, 11.3, 10.4 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析、以下同様]（表 2.7.6-170）。

睡眠潜時はプラセボ群で 45.0 分、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 32.5, 25.0, 20.0 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p=0.011$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]（表 2.7.6-171）。

以上の結果より、本治験の主目的として設定したエスゾピクロン 2, 3 mg 群のプラセボ群に対する客観的睡眠潜時及び睡眠潜時の優越性が検証され、エスゾピクロン 1 mg 群のプラセボ群に対する客観的睡眠潜時及び睡眠潜時の有意差も示された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-170 PSG による客観的睡眠潜時 (FAS) (国内 190-126 試験)

| 客観的睡眠潜時 (分)<br>要約統計量                                 | プラセボ<br>群      | エスゾピクロン        |                |                | ゾルピデム 10 mg<br>群 |
|------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|                                                      |                | 1 mg 群         | 2 mg 群         | 3 mg 群         |                  |
| 解析対象例数                                               | 71             | 70             | 69             | 68             | 70               |
| 平均値±標準偏差                                             | 37.5 ±<br>37.8 | 24.4 ±<br>22.7 | 20.9 ±<br>24.3 | 12.8 ±<br>11.2 | 14.3 ±<br>22.6   |
| 中央値                                                  | 22.8           | 17.9           | 11.3           | 10.4           | 7.0              |
| 最小値-最大値                                              | 0.8 –<br>194.5 | 0.5 –<br>88.8  | 0.3 –<br>132.3 | 0.0 –<br>59.3  | 0.0 –<br>146.5   |
| プラセボ群に対するエスゾピクロン<br>投与群の対比較 (主解析/副次解析) <sup>a)</sup> |                | p<0.001 *      | p<0.001 *      | p<0.001 *      |                  |
| 用量反応性 (副次解析) <sup>a)</sup>                           |                | p<0.001 *      |                |                |                  |
| プラセボ群に対するゾルピデム10<br>mg群の対比較 (副次解析) <sup>a)</sup>     |                |                |                |                | p<0.001 *        |

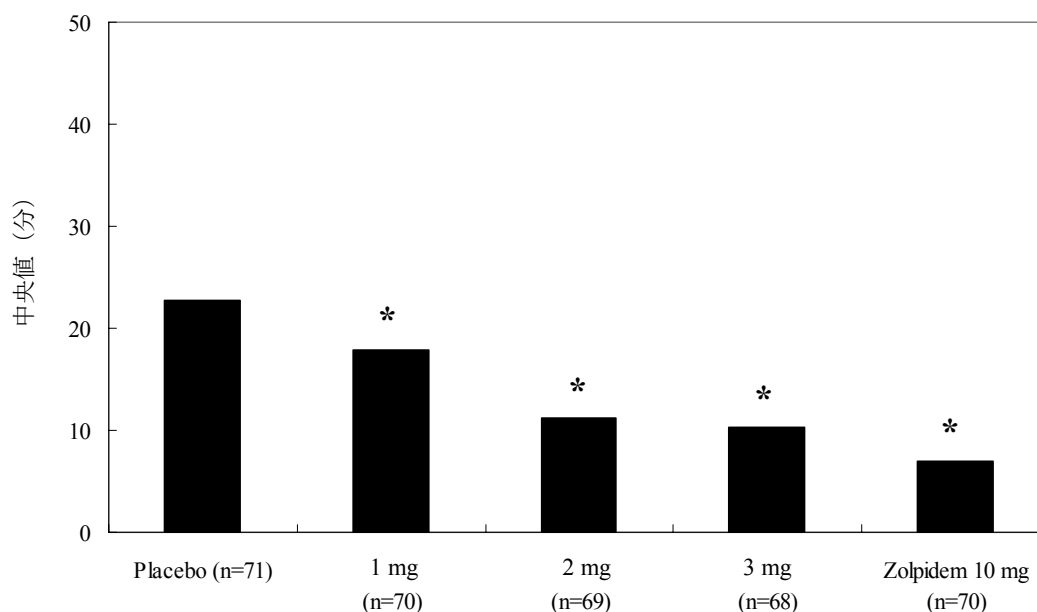
(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-5 から抜粋し改変)

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた解析を行った。

プラセボ群に対する対比較 (\* p<0.05) : プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0), プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は (1, 0, 0, 0, -1) とした。

用量反応性 (\* p<0.05) : 線形傾向の結果を示し、対比係数は (3, 1, -1, -3, 0) とした。

図 2.7.6-39 PSG による客観的睡眠潜時 (中央値) (FAS)  
(国内 190-126 試験)

縦軸の値は各期の平均の中央値 (分), n は解析対象例数  
(\* p<0.05 ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析)

(添付資料 5.3.5.1.1 の図 11-2)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-171 主観評価（起床時質問票）による睡眠潜時（FAS）（国内 190-126 試験）

| 睡眠潜時（分）<br>要約統計量                                    | プラセボ<br>群       | エスゾピクロン         |                |                | ゾルピデ<br>ム 10 mg<br>群 |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------|
|                                                     |                 | 1 mg 群          | 2 mg 群         | 3 mg 群         |                      |
| 解析対象例数                                              | 71              | 70              | 69             | 68             | 70                   |
| 平均値±標準偏差                                            | 62.0 ±<br>47.8  | 45.5 ±<br>36.7  | 32.6 ±<br>26.4 | 28.4 ±<br>23.8 | 28.0 ±<br>24.6       |
| 中央値                                                 | 45.0            | 32.5            | 25.0           | 20.0           | 22.5                 |
| 最小値-最大値                                             | 12.5 –<br>210.0 | 10.0 –<br>202.5 | 3.0 –<br>120.0 | 3.0 –<br>142.5 | 0.0 –<br>150.0       |
| プラセボ群に対するエスゾピクロン<br>投与群の対比較（主解析/副次解析） <sup>a)</sup> |                 | p=0.011 *       | p<0.001 *      | p<0.001 *      |                      |
| 用量反応性（副次解析） <sup>a)</sup>                           |                 | p<0.001 *       |                |                |                      |
| プラセボ群に対するゾルピデム10<br>mg群の対比較（副次解析） <sup>a)</sup>     |                 |                 |                |                | p<0.001 *            |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-6 から抜粋し改変）

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた解析を行った。

プラセボ群に対する対比較（\* p<0.05）：プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は（1, -1, 0, 0, 0），プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は（1, 0, -1, 0, 0），プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は（1, 0, 0, -1, 0），プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は（1, 0, 0, 0, -1）とした。

プラセボ群に対する 2 mg 群及びプラセボ群に対する 3 mg 群の対比較を主解析とした。

用量反応性（\* p<0.05）：線形傾向の結果を示し、対比係数は（3, 1, -1, -3, 0）とした。

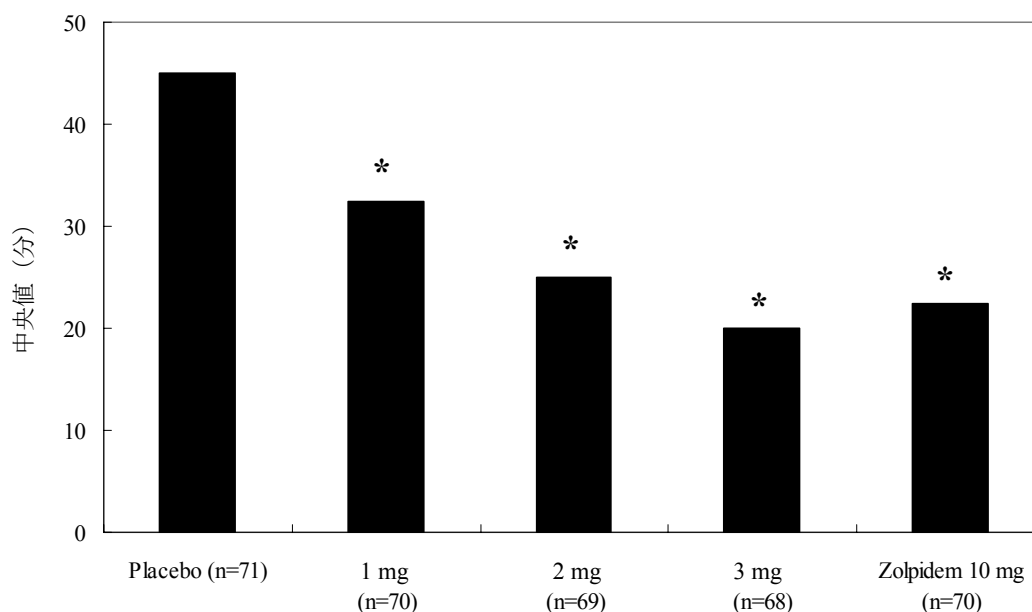


図 2.7.6-40 主観評価（起床時質問票）による睡眠潜時（中央値）（FAS）（国内 190-126 試験）

縦軸の値は各期の平均の中央値（分），n は解析対象例数  
（\* p<0.05；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 11-3）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

代表値 1 を用いた PPS における客観的睡眠潜時はプラセボ群で 21.8 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 17.8, 11.0, 9.8 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p=0.001$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。また, 代表値 1 を用いた PPS における睡眠潜時はプラセボ群で 40.0 分, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 32.5, 25.0, 20.0 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する睡眠潜時の有意な短縮がみられ [ $p=0.013$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)], 客観的睡眠潜時, 睡眠潜時ともに PPS を対象とした解析においても, FAS を対象とした主要な解析と同様の結果が得られた。

## 2.7.6.24.4.1.2 エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の用量反応性（副次解析）

エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の用量反応性を検討するため, FAS における客観的睡眠潜時, 睡眠潜時について代表値 2 を用いて, 用量反応パターンの検討を行った。その結果, 客観的睡眠潜時, 睡眠潜時ともに検討を行ったすべての用量反応パターンで有意となり [ $p<0.001$  (線形傾向, 2 mg 飽和, 1 mg 飽和, 2 mg 立ち上がり)]；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析],  $p$  値からは最も近い用量反応パターンを特定することができなかった。しかし, 横軸を薬剤, 縦軸を中央値とした棒グラフから, 用量の増加に伴い, 客観的睡眠潜時, 睡眠潜時が 3 mg 群まで短縮し続けていることから, 線形傾向の用量反応パターンを示すと考えられた (表 2.7.6-170, 図 2.7.6-39, 表 2.7.6-171, 図 2.7.6-40)。

## 2.7.6.24.4.1.3 プラセボ群に対するゾルピデム 10 mg 群の対比較（副次解析）

代表値 1 を用いた FAS における客観的睡眠潜時はプラセボ群で 22.8 分（中央値, 以下同様）、ゾルピデム 10 mg 群で 7.0 分であり, 代表値 2 を用いてプラセボ群に対する対比較を行ったところ, 客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p<0.001$ ；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様] (表 2.7.6-170)。また, 代表値 1 を用いた FAS における睡眠潜時はプラセボ群で 45.0 分, ゾルピデム 10 mg 群で 22.5 分であり, 代表値 2 を用いてプラセボ群に対する対比較を行ったところ, 睡眠潜時の有意な短縮がみられた ( $p<0.001$ ) (表 2.7.6-171)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.1.4 日本人と外国人での用量反応性の視覚的検討（副次解析）

本試験の FAS 及び外国 190-045 試験の ITT において得られた客観的睡眠潜時、睡眠潜時において、横軸にプラセボ群（Placebo）、エスゾピクロン 1 mg 群（エスゾピクロン 1 mg）、2 mg 群（エスゾピクロン 2 mg）、3 mg 群（エスゾピクロン 3 mg）、ゾルピデム 10 mg 群（Zolpidem 10 mg）の順で並べた薬剤、縦軸を代表値 1 の中央値とした棒グラフをそれぞれ図 2.7.6-41、図 2.7.6-42 に示した。なお、外国 190-045 試験ではエスゾピクロン 2.5 mg 群が検討されているが、本試験では検討用量に含まれていないため、図には示さなかった。なお、棒グラフ（図 2.7.6-41、図 2.7.6-42）の作成に用いた本試験及び外国 190-045 試験の客観的睡眠潜時、睡眠潜時を表 2.7.6-172 に示した。

表 2.7.6-172 客観的睡眠潜時及び睡眠潜時（中央値）（本試験及び外国 190-045 試験）

| 解析項目                      | プラセボ<br>群 | エスゾピクロン |        |        | ゾルピデム 10 mg<br>群 |
|---------------------------|-----------|---------|--------|--------|------------------|
|                           |           | 1 mg 群  | 2 mg 群 | 3 mg 群 |                  |
| 本試験 <sup>a)</sup>         |           |         |        |        |                  |
| 解析対象例数                    | 71        | 70      | 69     | 68     | 70               |
| 客観的睡眠潜時（分）                | 22.8      | 17.9 *  | 11.3 * | 10.4 * | 7.0 *            |
| 睡眠潜時（分）                   | 45.0      | 32.5 *  | 25.0 * | 20.0 * | 22.5 *           |
| 外国190-045試験 <sup>b)</sup> |           |         |        |        |                  |
| 解析対象例数                    | 63        | 63      | 63     | 64     | 64               |
| 客観的睡眠潜時（分）                | 29.0      | 16.8 *  | 15.5 * | 13.1 * | 13.1 *           |
| 睡眠潜時（分）                   | 47.5      | 27.5 *  | 25.0 * | 25.0 * | 25.0 *           |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-7 から抜粋し改変）

a)客観的睡眠潜時は表 2.7.6-170、睡眠潜時は表 2.7.6-171 より引用し、検定（\*  $p<0.05$ ）は代表値 2 を応答変数、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてプラセボ群に対する対比較を行った。

b)外国 190-045 試験の客観的睡眠潜時、睡眠潜時はそれぞれ総括報告書の表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.3.2-1 より引用し、検定（\*  $p<0.05$ ）は代表値 1 を順位変換したデータを応答変数、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボ群に対する対比較を行った。

客観的睡眠潜時、睡眠潜時ともにエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の範囲で、いずれの試験においても用量の増加に伴い、客観的睡眠潜時、睡眠潜時の短縮がみられた。この結果は両試験で類似しており、日本人と外国人でエスゾピクロンの用量反応性は類似していると考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

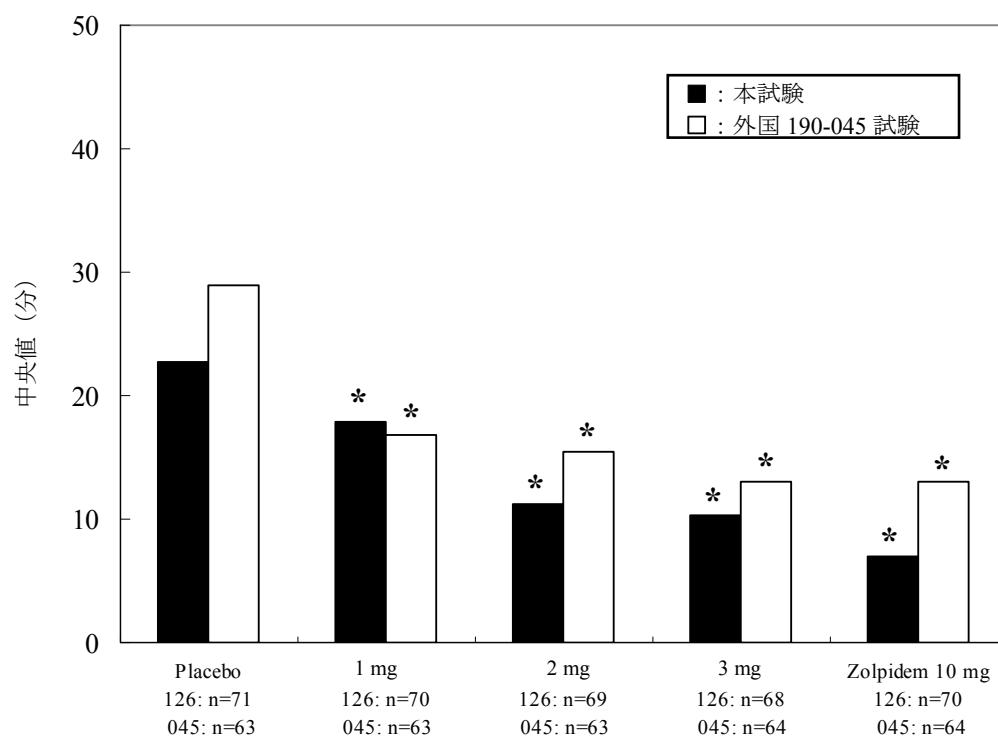


図 2.7.6-41 本試験及び外国 190-045 試験の客観的睡眠潜時（中央値）

本試験の結果（FAS を対象）は表 2.7.6-170 に基づいて図示し，検定（\*  $p < 0.05$ ）は代表値 2 を応答変数，薬剤，群，時期を固定効果，被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボ群に対する対比較を行った。

外国 190-045 試験の結果（ITT を対象）は総括報告書（表 11.4.1.1-1）に基づいて図示し，検定（\*  $p < 0.05$ ）は代表値 1 を順位変換したデータを応答変数，薬剤，群，時期を固定効果，被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボに対する対比較を行った。

図中の 126 は本試験，045 は外国 190-045 試験を示し，n は解析対象例数を示す。

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 11-4）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

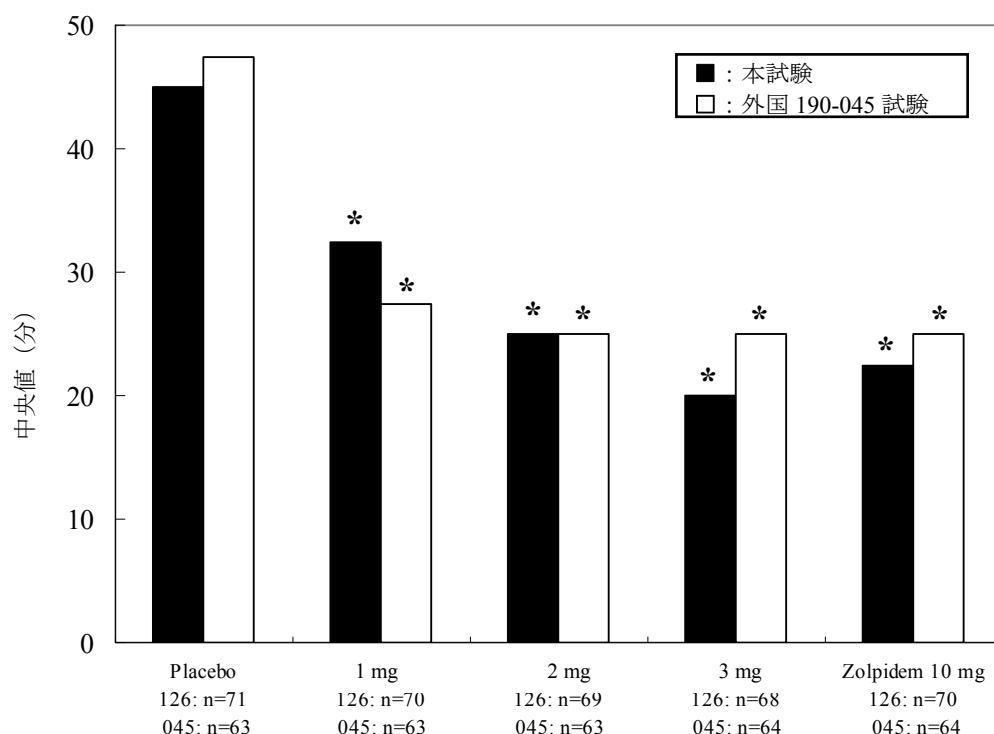


図 2.7.6-42 本試験及び外国 190-045 試験の睡眠潜時（中央値）

本試験の結果（FAS を対象）は表 2.7.6-171 に基づいて図示し、検定（\*  $p < 0.05$ ）は代表値 2 を応答変数、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボ群に対する対比較を行った。

外国 190-045 試験の結果（ITT を対象）は総括報告書（表 11.4.1.3.2-1）に基づいて図示し、検定（\*  $p < 0.05$ ）は代表値 1 を順位変換したデータを応答変数、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボに対する対比較を行った。

図中の 126 は本試験、045 は外国 190-045 試験を示し、n は解析対象例数を示す。

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 11-5）

## 2.7.6.24.4.1.5 客観的睡眠潜時と睡眠潜時の関連性の検討（副次解析）

睡眠潜時（横軸）に対して客観的睡眠潜時（縦軸）の各被験者データ（代表値 2）をプロットした散布図を薬剤ごと（プラセボ群、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群、ゾルピデム 10 mg 群）に図 2.7.6-43（FAS）に示した。なお、グラフには客観的睡眠潜時と睡眠潜時が等しい値であった場合の傾き 1 の直線を示した。

更に、薬剤ごとに代表値 2 を用いた相関係数を治療期（プラセボ群、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群、ゾルピデム 10 mg 群）のそれぞれについて表 2.7.6-173 に示した。

客観的睡眠潜時と睡眠潜時の間の相関係数は、プラセボ群、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群で 0.549～0.670、ゾルピデム 10 mg 群で 0.441 であり、いずれも正の相関が示された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

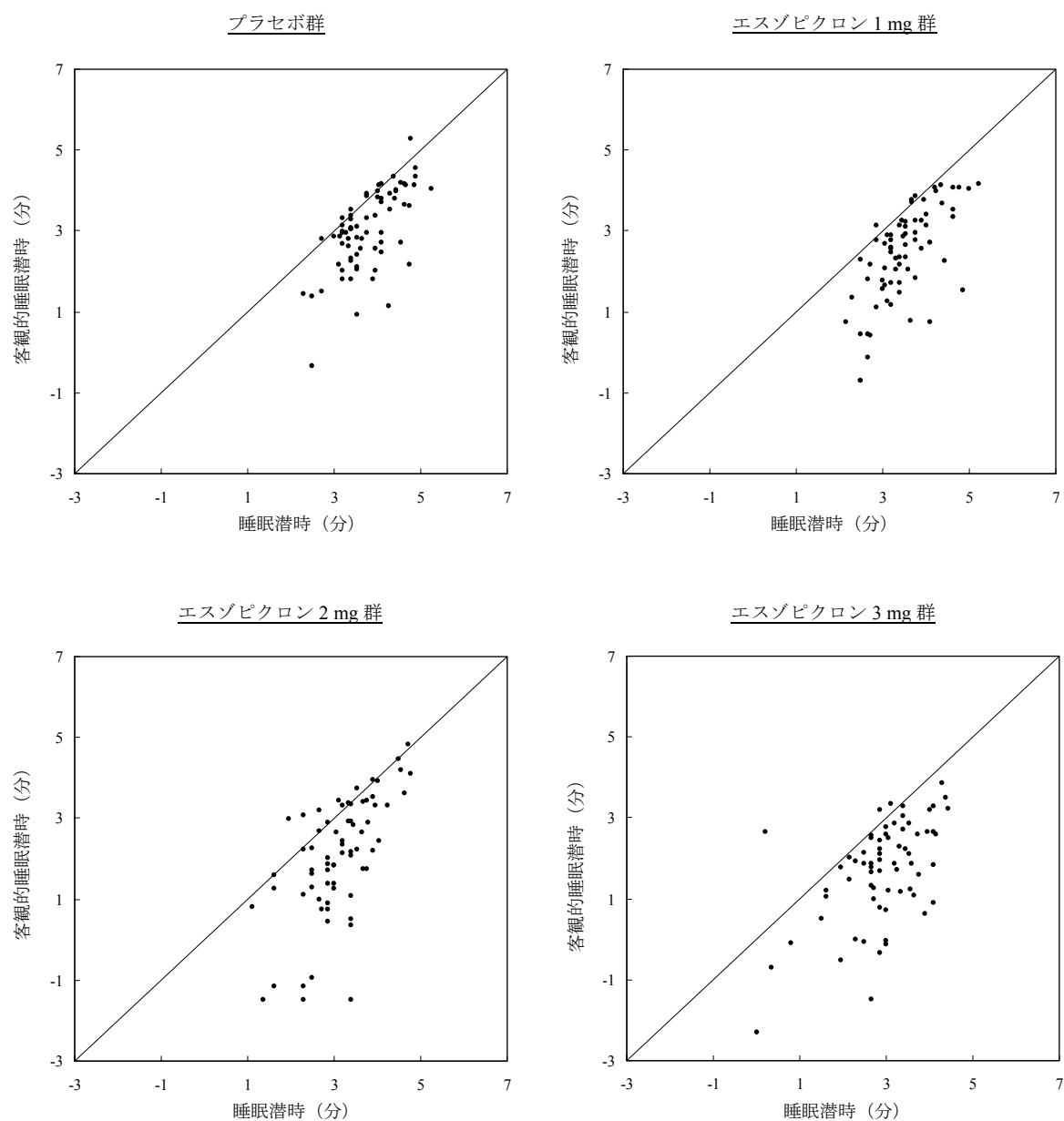


図 2.7.6-43 客観的睡眠潜時と睡眠潜時の散布図（平均値）（FAS）  
（国内 190-126 試験）

測定値を対数変換した後の各期の平均（代表値 2）を薬剤ごとにプロットした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

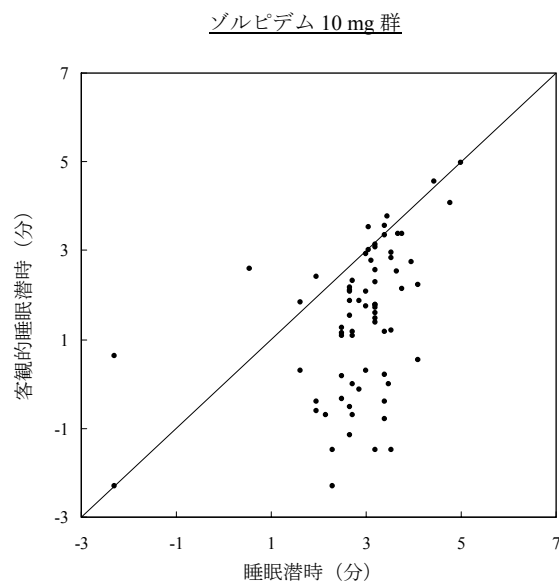


図 2.7.6-43 客観的睡眠潜時と睡眠潜時の散布図（平均値）（FAS）  
（国内 190-126 試験）（続き）

測定値を対数変換した後の各期の平均（代表値 2）を薬剤ごとにプロットした。

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 11-6）

表 2.7.6-173 客観的睡眠潜時と睡眠潜時の相関係数（FAS）（国内 190-126 試験）

| 薬剤  |              | 解析項目    | 例数 | 相関係数 <sup>a)</sup> |
|-----|--------------|---------|----|--------------------|
| 治療期 | プラセボ群        | 客観的睡眠潜時 | 71 | 0.649              |
|     |              | 睡眠潜時    | 71 |                    |
|     | エスゾピクロン1 mg群 | 客観的睡眠潜時 | 70 | 0.670              |
|     |              | 睡眠潜時    | 70 |                    |
|     | エスゾピクロン2 mg群 | 客観的睡眠潜時 | 69 | 0.634              |
|     |              | 睡眠潜時    | 69 |                    |
|     | エスゾピクロン3 mg群 | 客観的睡眠潜時 | 68 | 0.549              |
|     |              | 睡眠潜時    | 68 |                    |
|     | ゾルピデム10 mg群  | 客観的睡眠潜時 | 70 | 0.441              |
|     |              | 睡眠潜時    | 70 |                    |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-8 から抜粋し改変）

a)ピアソンの積率相関係数（Pearson product-moment correlation coefficient）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.2 PSGにおける評価項目（客観的睡眠潜時を除く）（副次評価項目）

代表値 1 を用いた FAS の PSG における評価項目（客観的睡眠潜時を除く）の要約統計量（解析対象例数, 中央値, 最小値, 最大値）を薬剤ごとに表 2.7.6-174 に示した。

## (1)睡眠維持に関する主要な評価項目（客観的中途覚醒時間, 睡眠効率）

客観的中途覚醒時間はプラセボ群で 26.3 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 22.5, 17.8, 18.8 分であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた [ $p<0.001$  (2 mg 群),  $p=0.001$  (3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。また、睡眠効率はプラセボ群で 86.3%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 91.3, 94.3, 94.5%であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な増加がみられた [ $p=0.001$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]。なお、ゾルピデム 10 mg 群の客観的中途覚醒時間は 20.0 分、睡眠効率は 93.5%であり、代表値 2 を用いた対比較において、それぞれプラセボ群に対する有意な短縮、プラセボ群に対する有意な増加がみられた（いずれも  $p<0.001$ ）。

## (2)睡眠維持に関するその他の評価項目（客観的総睡眠時間, 客観的中途覚醒回数）

客観的総睡眠時間はプラセボ群で 414.0 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 438.3, 452.5, 453.4 分であり、代表値 1 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な延長がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。また、客観的中途覚醒回数はプラセボ群で 4.0 回、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 4.0, 3.5, 2.8 回であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な減少がみられた [ $p=0.023$  (2 mg 群),  $p<0.001$  (3 mg 群)]。なお、ゾルピデム 10 mg 群の客観的総睡眠時間は 448.6 分、客観的中途覚醒回数は 3.5 回であり、客観的睡眠時間は代表値 1, 客観的中途覚醒回数は代表値 2 を用いた対比較において、それぞれプラセボ群に対する有意な延長、プラセボ群に対する有意な減少がみられた（それぞれ  $p<0.001$ ,  $p=0.045$ ）。

## (3)睡眠構築に関する評価項目（ノンレム睡眠, レム睡眠）

本試験ではエスゾピクロンの夜間睡眠に及ぼす影響を評価するため、睡眠構築に関連する評価項目（ノンレム睡眠, レム睡眠の時間及び割合）を算出した。ノンレム睡眠は R&K の基準に従い睡眠段階を、睡眠段階 1 (Stage 1), 睡眠段階 2 (Stage 2), 睡眠段階 3 又は 4 [Stage 3/4, Slow Wave Sleep : SWS (徐波睡眠)] と判定して評価した。

## 1)ノンレム睡眠

睡眠段階 1 (Stage 1) の時間はプラセボ群で 51.5 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 49.8, 44.9, 48.3 分であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意差はみられなかった。また、睡眠段階 1 (Stage 1) の割合はプラセボ群で 12.3%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 11.3, 10.6, 10.7%であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な減少がみられた [ $p=0.024$  (2, 3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。なお、ゾルピデム 10 mg 群の睡眠段階 1 (Stage 1) の時間は 52.5 分、睡眠段階 1 (Stage 1) の割合は 11.9%であり、代表値 2 を用いた対比較において睡眠段階 1 (Stage 1) の割合でプラセボ群に対する有意な減少がみられた ( $p=0.030$ )。

睡眠段階 2 (Stage 2) の時間はプラセボ群で 182.8 分、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 208.5, 218.3, 224.5 分であり、代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2,

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

3 mg 群でプラセボ群に対する有意な延長がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)]。また、睡眠段階 2 (Stage 2) の割合はプラセボ群で 44.8%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 48.1, 49.9, 50.4%であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な増加がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の睡眠段階 2 (Stage 2) の時間は 209.5 分, 睡眠段階 2 (Stage 2) の割合は 47.8%であり, 代表値 2 を用いた対比較において, それぞれプラセボ群に対する有意な延長, プラセボ群に対する有意な増加がみられた (いずれも  $p<0.001$ )。

睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4, SWS) の時間はプラセボ群で 79.1 分, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 76.9, 74.5, 78.8 分であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意差はみられなかった。また, 睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4, SWS) の割合はプラセボ群で 18.8%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 17.7, 17.3, 18.3%であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意差はみられなかった。なお, ゾルピデム 10 mg 群の睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4, SWS) の時間は 86.5 分, 睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4, SWS) の割合は 19.3%であり, 代表値 2 を用いた対比較において睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4, SWS) の時間でプラセボ群に対する有意な延長がみられた ( $p=0.006$ )。

ノンレム睡眠時間はプラセボ群で 317.3 分, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 340.1, 352.3, 358.6 分であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な延長がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)]。また, ノンレム睡眠の割合はプラセボ群で 78.1%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 78.9, 79.0, 80.9%であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な増加がみられた [ $p=0.027$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]。なお, ゾルピデム 10 mg 群のノンレム睡眠時間は 357.3 分, ノンレム睡眠の割合は 80.9%であり, 代表値 2 を用いた対比較において, それぞれプラセボ群に対する有意な延長, プラセボ群に対する有意な増加がみられた (いずれも  $p<0.001$ )。

## 2) レム睡眠

代表値 1 を用いた FAS におけるレム睡眠時間はプラセボ群で 90.8 分 (中央値, 以下同様), エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 91.5, 95.5, 87.0 分であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意差はみられなかった。また, レム睡眠の割合はプラセボ群で 21.9%, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 21.1, 21.1, 19.1%であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な減少がみられた [ $p=0.029$  (2 mg 群),  $p<0.001$  (3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。なお, ゾルピデム 10 mg 群のレム睡眠時間は 86.3 分, レム睡眠の割合は 19.1%であり, 代表値 2 を用いた対比較においてレム睡眠の割合で, プラセボ群に対する有意な減少がみられた ( $p<0.001$ )。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-174 PSG における評価項目（客観的睡眠潜時を除く）（FAS）（国内 190-126 試験）

| 解析項目   |                     | 要約統計量                      | プラセボ群         | エスゾピクロン       |               |               | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------|---------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
|        |                     |                            |               | 1 mg 群        | 2 mg 群        | 3 mg 群        |                  |
| 解析対象例数 |                     |                            | 71            | 70            | 69            | 68            | 70               |
| 睡眠維持   | 客観的中途覚醒時間（分）        | 中央値                        | 26.3          | 22.5          | 17.8          | 18.8          | 20.0             |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 1.5 – 164.3   | 1.0 – 144.8   | 0.5 – 176.0   | 0.8 – 165.5   | 1.5 – 139.5      |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p=0.197       | p<0.001 *     | p=0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 睡眠効率（%）             | 中央値                        | 86.3          | 91.3          | 94.3          | 94.5          | 93.5             |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 58.2 – 98.0   | 60.9 – 97.6   | 47.4 – 99.2   | 65.3 – 98.9   | 70.6 – 99.3      |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p=0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 客観的総睡眠時間（分）         | 中央値                        | 414.0         | 438.3         | 452.5         | 453.4         | 448.6            |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 279.3 – 470.3 | 292.3 – 468.5 | 227.5 – 475.8 | 313.5 – 474.5 | 338.8 – 476.3    |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 客観的中途覚醒回数（回）        | 中央値                        | 4.0           | 4.0           | 3.5           | 2.8           | 3.5              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 0.5 – 18.0    | 0.0 – 11.0    | 0.0 – 10.0    | 0.0 – 10.0    | 0.5 – 14.0       |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p=0.880       | p=0.023 *     | p<0.001 *     | p=0.045 *        |
|        | 持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間（分） | 中央値                        | 19.0          | 12.8          | 8.5           | 7.1           | 6.5              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 0.8 – 191.0   | 0.5 – 81.8    | 0.3 – 130.0   | 0.0 – 48.3    | 0.0 – 101.3      |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 睡眠中の客観的覚醒時間（分）      | 中央値                        | 18.0          | 17.5          | 13.8          | 13.4          | 15.5             |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 1.5 – 164.3   | 1.0 – 144.5   | 0.5 – 121.8   | 0.8 – 147.0   | 1.5 – 117.0      |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p=0.261       | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p=0.001 *        |
|        | 睡眠後の客観的覚醒時間（分）      | 中央値                        | 1.3           | 0.6           | 0.8           | 0.3           | 1.3              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 0.0 – 78.8    | 0.0 – 122.8   | 0.0 – 139.0   | 0.0 – 79.5    | 0.0 – 48.5       |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |               | p=0.854       | p=0.952       | p=0.334       | p=0.771          |

a)測定値を対数変換（睡眠効率についてはロジット変換）した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較（\* p<0.05）。プラセボ群と1 mg群の比較における対比係数は（1, -1, 0, 0, 0），プラセボ群と2 mg群の比較における対比係数は（1, 0, -1, 0, 0），プラセボ群と3 mg群の比較における対比係数は（1, 0, 0, -1, 0），プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は（1, 0, 0, 0, -1）とした。

b)各期の測定値の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較（\* p<0.05）。プラセボ群と1 mg群の比較における対比係数は（1, -1, 0, 0, 0），プラセボ群と2 mg群の比較における対比係数は（1, 0, -1, 0, 0），プラセボ群と3 mg群の比較における対比係数は（1, 0, 0, -1, 0），プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は（1, 0, 0, 0, -1）とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-174 PSG における評価項目（客観的睡眠潜時を除く）（FAS）（国内 190-126 試験）（続き）

| 解析項目     |                                              | 要約統計量                      | プラセボ群         | エスゾピクロン       |               |               | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|----------|----------------------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
|          |                                              |                            |               | 1 mg 群        | 2 mg 群        | 3 mg 群        |                  |
| 解析対象例数   |                                              |                            | 71            | 70            | 69            | 68            | 70               |
| 睡眠<br>構築 | 睡眠段階1（Stage 1）の時間（分） <sup>a)</sup>           | 中央値                        | 51.5          | 49.8          | 44.9          | 48.3          | 52.5             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 14.5 - 137.0  | 21.0 - 130.8  | 16.3 - 261.0  | 19.0 - 120.3  | 14.3 - 153.5     |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p=0.595       | p=0.654       | p=0.945       | p=0.996          |
|          | 睡眠段階2（Stage 2）の時間（分） <sup>a)</sup>           | 中央値                        | 182.8         | 208.5         | 218.3         | 224.5         | 209.5            |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 69.0 - 274.5  | 100.5 - 292.5 | 58.5 - 322.3  | 114.5 - 314.8 | 132.0 - 333.0    |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|          | 睡眠段階3又は4（Stage 3/4）の時間（分） <sup>a)</sup>      | 中央値                        | 79.1          | 76.9          | 74.5          | 78.8          | 86.5             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 0.0 - 169.0   | 0.0 - 167.8   | 0.0 - 169.3   | 0.0 - 178.8   | 0.0 - 212.0      |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p=0.907       | p=0.534       | p=0.779       | p=0.006 *        |
|          | ノンレム睡眠時間（分）                                  | 中央値                        | 317.3         | 340.1         | 352.3         | 358.6         | 357.3            |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 188.0 - 371.0 | 233.5 - 429.0 | 196.3 - 396.3 | 253.8 - 400.5 | 240.5 - 406.0    |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|          | 睡眠段階1（Stage 1）の割合（%） <sup>a)</sup>           | 中央値                        | 12.3          | 11.3          | 10.6          | 10.7          | 11.9             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 3.8 - 35.5    | 4.7 - 29.2    | 3.5 - 64.2    | 4.1 - 30.6    | 3.1 - 33.9       |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p=0.478       | p=0.024 *     | p=0.024 *     | p=0.030 *        |
|          | 睡眠段階2（Stage 2）の割合（%） <sup>a)</sup>           | 中央値                        | 44.8          | 48.1          | 49.9          | 50.4          | 47.8             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 24.0 - 62.2   | 31.2 - 71.9   | 14.3 - 69.2   | 30.0 - 72.4   | 34.3 - 71.5      |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|          | 睡眠段階3又は4（Stage 3/4, SWS）の割合（%） <sup>a)</sup> | 中央値                        | 18.8          | 17.7          | 17.3          | 18.3          | 19.3             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 0.0 - 52.6    | 0.0 - 41.7    | 0.0 - 44.3    | 0.0 - 46.0    | 0.0 - 49.4       |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p=0.624       | p=0.778       | p=0.508       | p=0.059          |
|          | ノンレム睡眠の割合（%）                                 | 中央値                        | 78.1          | 78.9          | 79.0          | 80.9          | 80.9             |
|          |                                              | 最小値-最大値                    | 60.6 - 95.7   | 67.9 - 96.7   | 70.2 - 88.3   | 73.9 - 89.6   | 68.9 - 89.9      |
|          |                                              | プラセボ群に対する対比較 <sup>b)</sup> |               | p=0.027 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |

a)解析対象例数はプラセボ群, エスゾピクロン1, 2, 3 mg群, ゾルピデム10 mg群でそれぞれ70, 68, 68, 67, 69例

b)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較 (\* p&lt;0.05)。プラセボ群と1 mg群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と2 mg群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と3 mg群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0), プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は (1, 0, 0, 0, -1) とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-174 PSG における評価項目（客観的睡眠潜時を除く）（FAS）（国内 190-126 試験）（続き）

| 解析項目   |            | 要約統計量                      | プラセボ群        | エスゾピクロン      |              |              | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------|------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
|        |            |                            |              | 1 mg 群       | 2 mg 群       | 3 mg 群       |                  |
| 解析対象例数 |            |                            | 71           | 70           | 69           | 68           | 70               |
| 睡眠構築   | レム睡眠時間（分）  | 中央値                        | 90.8         | 91.5         | 95.5         | 87.0         | 86.3             |
|        |            | 最小値-最大値                    | 16.3 - 171.0 | 14.5 - 143.0 | 31.3 - 129.3 | 41.3 - 118.5 | 35.0 - 136.8     |
|        |            | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.814      | p=0.974      | p=0.364      | p=0.395          |
|        | レム睡眠の割合（%） | 中央値                        | 21.9         | 21.1         | 21.1         | 19.1         | 19.1             |
|        |            | 最小値-最大値                    | 4.3 - 39.5   | 3.3 - 32.1   | 11.8 - 29.9  | 10.4 - 26.2  | 10.1 - 31.1      |
|        |            | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.233      | p=0.029 *    | p<0.001 *    | p<0.001 *        |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-9 から抜粋）

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし，薬剤，群，時期を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較（\* p<0.05）。プラセボ群と1 mg群の比較における対比係数は（1, -1, 0, 0, 0），プラセボ群と2 mg群の比較における対比係数は（1, 0, -1, 0, 0），プラセボ群と3 mg群の比較における対比係数は（1, 0, 0, -1, 0），プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は（1, 0, 0, 0, -1）とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.3 起床時質問票（睡眠潜時を除く）（副次評価項目）

代表値 1 を用いた FAS における起床時質問票による評価項目（睡眠潜時を除く）の要約統計量（解析対象例数, 中央値, 最小値, 最大値, 睡眠の質及び睡眠の深さは平均値, 標準偏差を含む）を薬剤ごとに表 2.7.6-175 に示した。

## (1)睡眠維持に関する評価項目（中途覚醒時間, 中途覚醒回数, 総睡眠時間）

中途覚醒時間はプラセボ群で 75.0 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 60.0, 37.5, 40.0 分であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた [ $p=0.001$  (2 mg 群),  $p<0.001$  (3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の中途覚醒時間は 50.0 分であり, 代表値 2 を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意な短縮がみられた ( $p<0.001$ )。

中途覚醒回数はプラセボ群で 3.0 回, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 3.0, 2.5, 2.0 回であり, 代表値 2 を用いた対比較においてエスゾピクロン 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な減少がみられた [ $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の中途覚醒回数は 2.0 回であり, 代表値 2 を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意な減少がみられた ( $p<0.001$ )。

総睡眠時間はプラセボ群で 360.0 分, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 390.0, 397.5, 420.0 分であり, 代表値 1 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な延長がみられた [ $p<0.001$  (1, 2, 3 mg 群)]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の総睡眠時間は 411.3 分であり, 代表値 1 を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意な延長がみられた ( $p<0.001$ )。

## (2)その他の評価項目（睡眠の質, 睡眠の深さ）

睡眠の質はプラセボ群で  $5.2\pm1.9$ （代表値 1, 平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様）, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ  $5.8\pm1.9$ ,  $6.3\pm1.8$ ,  $6.7\pm1.9$  であり, 代表値 1 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p=0.005$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の睡眠の質は  $6.6\pm2.0$  であり, 代表値 1 を用いた対比較においてプラセボ群に対して有意に高かった ( $p<0.001$ )。

睡眠の深さはプラセボ群で  $5.2\pm1.9$ , エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ  $5.8\pm1.9$ ,  $6.1\pm1.9$ ,  $6.7\pm1.9$  であり, 代表値 1 を用いた対比較においてエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p=0.010$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]。なお, ゾルピデム 10 mg 群の睡眠の深さは  $6.7\pm1.9$  であり, 代表値 1 を用いた対比較においてプラセボ群に対して有意に高かった ( $p<0.001$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-175 起床時質問票による評価項目（睡眠潜時を除く）（FAS）（国内 190-126 試験）

| 解析項目   |                     | 要約統計量                      | プラセボ群        | エスゾピクロン       |               |               | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------|---------------------|----------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
|        |                     |                            |              | 1 mg 群        | 2 mg 群        | 3 mg 群        |                  |
| 解析対象例数 |                     |                            | 71           | 70            | 69            | 68            | 70               |
| 睡眠維持   | 中途覚醒時間（分）           | 中央値                        | 75.0         | 60.0          | 37.5          | 40.0          | 50.0             |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 3.0 - 300.0  | 0.5 - 285.0   | 0.0 - 255.0   | 0.0 - 227.5   | 0.0 - 285.0      |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |              | p=0.087       | p=0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 中途覚醒回数（回）           | 中央値                        | 3.0          | 3.0           | 2.5           | 2.0           | 2.0              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 0.0 - 11.0   | 0.5 - 8.0     | 0.0 - 6.5     | 0.0 - 8.0     | 0.0 - 6.0        |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |              | p=0.590       | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 総睡眠時間（分）            | 中央値                        | 360.0        | 390.0         | 397.5         | 420.0         | 411.3            |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 90.0 - 452.5 | 225.0 - 460.0 | 225.0 - 478.5 | 225.0 - 480.0 | 195.0 - 480.0    |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>d)</sup> |              | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
| その他    | 睡眠の質 <sup>a)</sup>  | 平均値±標準偏差                   | 5.2 ± 1.9    | 5.8 ± 1.9     | 6.3 ± 1.8     | 6.7 ± 1.9     | 6.6 ± 2.0        |
|        |                     | 中央値                        | 5.5          | 5.8           | 6.0           | 6.5           | 7.0              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 1.0 - 9.0    | 2.0 - 10.0    | 1.0 - 10.0    | 1.0 - 10.0    | 1.5 - 10.0       |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>d)</sup> |              | p=0.005 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |
|        | 睡眠の深さ <sup>b)</sup> | 平均値±標準偏差                   | 5.2 ± 1.9    | 5.8 ± 1.9     | 6.1 ± 1.9     | 6.7 ± 1.9     | 6.7 ± 1.9        |
|        |                     | 中央値                        | 5.0          | 5.5           | 6.0           | 6.5           | 7.0              |
|        |                     | 最小値-最大値                    | 1.0 - 9.0    | 2.0 - 10.0    | 1.0 - 10.0    | 1.5 - 10.0    | 2.0 - 10.0       |
|        |                     | プラセボ群に対する対比較 <sup>d)</sup> |              | p=0.010 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *     | p<0.001 *        |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-10 から抜粋)

a) 0=悪かった, 10=非常によかった, とした場合の0から10までの整数値での評価

b) 0=非常に浅い, 10=非常に深い, とした場合の0から10までの整数値での評価

c) 測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較 (\* p&lt;0.05)。プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0), プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は (1, 0, 0, 0, -1) とした。

d) 各期の測定値の平均を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.4 就床前質問票（副次評価項目）

第2夜の測定値を用いたFASにおける就床前質問票による評価項目の要約統計量（解析対象例数, 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値, 最大値）を薬剤ごとに表2.7.6-176に示した。

日中の眠気はプラセボ群で $5.8 \pm 2.3$ （第2夜の測定値, 平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様）, エスゾピクロン1, 2, 3 mg群でそれぞれ $5.9 \pm 2.3$ ,  $6.6 \pm 2.3$ ,  $6.3 \pm 2.6$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてエスゾピクロン2 mg群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p=0.002$ ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。なお, ゾルピデム10 mg群の日中の眠気は $6.3 \pm 2.4$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意差はみられなかった。

日中の集中力・思考力はプラセボ群で $6.0 \pm 2.2$ , エスゾピクロン1, 2, 3 mg群でそれぞれ $6.2 \pm 2.2$ ,  $6.7 \pm 2.1$ ,  $6.5 \pm 2.4$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてエスゾピクロン2, 3 mg群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p<0.001$  (2 mg群),  $p=0.036$  (3 mg群)]。なお, ゾルピデム10 mg群の日中の集中力・思考力は $6.6 \pm 2.1$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意差がみられた ( $p=0.006$ )。

身体健康感（VAS）はプラセボ群で $6.1 \pm 2.2$ , エスゾピクロン1, 2, 3 mg群でそれぞれ $6.3 \pm 2.0$ ,  $6.6 \pm 2.2$ ,  $6.7 \pm 2.3$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてエスゾピクロン2, 3 mg群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p=0.026$  (2 mg群),  $p=0.029$  (3 mg群)]。なお, ゾルピデム10 mg群の身体健康感（VAS）は $6.5 \pm 2.0$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてプラセボ群に対する有意差はみられなかった。

日中の活動能力はプラセボ群で $6.1 \pm 2.1$ , エスゾピクロン1, 2, 3 mg群でそれぞれ $6.4 \pm 2.0$ ,  $6.7 \pm 2.2$ ,  $6.5 \pm 2.2$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてエスゾピクロン2, 3 mg群でプラセボ群に対して有意に高かった [ $p=0.001$  (2 mg群),  $p=0.048$  (3 mg群)]。なお, ゾルピデム10 mg群の日中の活動能力は $6.7 \pm 1.9$ であり, 第2夜の測定値を用いた対比較においてプラセボ群に対して有意に高かった ( $p=0.009$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-176 就床前質問票による評価項目 (FAS) (国内 190-126 試験)

| 解析項目                     | 要約統計量                      | プラセボ群     | エスゾピクロン   |           |           | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
|                          |                            |           | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 3 mg 群    |                  |
| 解析対象例数                   |                            | 70        | 68        | 69        | 67        | 68               |
| 日中の眠気 <sup>a)</sup>      | 平均値±標準偏差                   | 5.8 ± 2.3 | 5.9 ± 2.3 | 6.6 ± 2.3 | 6.3 ± 2.6 | 6.3 ± 2.4        |
|                          | 中央値                        | 6.0       | 6.0       | 7.0       | 7.0       | 6.0              |
|                          | 最小値-最大値                    | 0 - 10    | 0 - 10    | 1 - 10    | 0 - 10    | 2 - 10           |
|                          | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |           | p=0.295   | p=0.002 * | p=0.056   | p=0.179          |
| 日中の集中力・思考力 <sup>b)</sup> | 平均値±標準偏差                   | 6.0 ± 2.2 | 6.2 ± 2.2 | 6.7 ± 2.1 | 6.5 ± 2.4 | 6.6 ± 2.1        |
|                          | 中央値                        | 6.0       | 6.0       | 7.0       | 7.0       | 6.0              |
|                          | 最小値-最大値                    | 1 - 10    | 2 - 10    | 2 - 10    | 2 - 10    | 2 - 10           |
|                          | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |           | p=0.138   | p<0.001 * | p=0.036 * | p=0.006 *        |
| 身体健康感 <sup>b)</sup>      | 平均値±標準偏差                   | 6.1 ± 2.2 | 6.3 ± 2.0 | 6.6 ± 2.2 | 6.7 ± 2.3 | 6.5 ± 2.0        |
|                          | 中央値                        | 6.0       | 6.0       | 7.0       | 7.0       | 6.5              |
|                          | 最小値-最大値                    | 1 - 10    | 2 - 10    | 1 - 10    | 2 - 10    | 2 - 10           |
|                          | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |           | p=0.361   | p=0.026 * | p=0.029 * | p=0.074          |
| 日中の活動能力 <sup>b)</sup>    | 平均値±標準偏差                   | 6.1 ± 2.1 | 6.4 ± 2.0 | 6.7 ± 2.2 | 6.5 ± 2.2 | 6.7 ± 1.9        |
|                          | 中央値                        | 6.0       | 6.0       | 7.0       | 7.0       | 6.5              |
|                          | 最小値-最大値                    | 1 - 10    | 2 - 10    | 1 - 10    | 1 - 10    | 2 - 10           |
|                          | プラセボ群に対する対比較 <sup>c)</sup> |           | p=0.138   | p=0.001 * | p=0.048 * | p=0.009 *        |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-11 から抜粋)

a) 0=非常に眠かった, 10=十分に目覚めていた, とした場合の0から10までの整数値での評価

b) 0=悪かった, 10=非常によかった, とした場合の0から10までの整数値での評価

c) 第2夜の測定値を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 第1夜の測定値を共変量, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較 (\* p&lt;0.05)。プラセボ群と1mg群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と2mg群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と3mg群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0), プラセボ群とゾルピデム群の比較における対比係数は (1, 0, 0, 0, -1) とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.4.5 部分集団の検討

## 2.7.6.24.4.5.1 「味覚異常」を発現した被験者を除いた部分集団別解析

エスゾピクロンは服薬後に味覚異常がみられることがあり、治験期間中に治験薬が予見される可能性がある。味覚異常が本試験の盲検性に影響を及ぼすか否かを検討するため、FAS に対して有害事象の MedDRA/J の PT で「味覚異常」を発現した被験者を除いて主解析／副次解析（睡眠潜時）と同じ解析を実施した。FAS における「味覚異常」を発現した被験者を除いた睡眠潜時を薬剤ごとに表 2.7.6-177 に示した。また、FAS における「味覚異常」を発現した被験者を除いた客観的睡眠潜時を薬剤ごとに表 2.7.6-178 に示した。

「味覚異常」を発現した被験者を除いた睡眠潜時はプラセボ群で 40.0 分（代表値 1, 中央値, 以下同様）、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 32.5, 22.5, 20.0 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p=0.004$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。

「味覚異常」を発現した被験者を除いた睡眠潜時においても、プラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の効果に有意差がみられ、FAS を対象とした主要な解析と同様の結果が得られた。したがって、味覚異常が本試験の主要評価項目の睡眠潜時の結果に影響を及ぼさないことが確認された。

表 2.7.6-177 睡眠潜時（味覚異常を発現した被験者を除いた FAS）  
（国内 190-126 試験）

| 睡眠潜時（分）<br>要約統計量                          | プラセボ<br>群       | エスゾピクロン         |                |                | ゾルピデ<br>ム 10 mg<br>群 |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------|
|                                           |                 | 1 mg 群          | 2 mg 群         | 3 mg 群         |                      |
| 解析対象例数                                    | 59              | 59              | 57             | 56             | 58                   |
| 平均値±標準偏差                                  | 62.9 ±<br>50.7  | 44.5 ±<br>37.9  | 32.4 ±<br>26.5 | 29.9 ±<br>25.4 | 29.3 ±<br>26.1       |
| 中央値                                       | 40.0            | 32.5            | 22.5           | 20.0           | 23.8                 |
| 最小値-最大値                                   | 12.5 –<br>210.0 | 10.0 –<br>202.5 | 4.0 –<br>120.0 | 3.0 –<br>142.5 | 5.0 –<br>150.0       |
| プラセボ群に対するエスゾピクロン<br>投与群の対比較 <sup>a)</sup> |                 | $p=0.004 *$     | $p<0.001 *$    | $p<0.001 *$    |                      |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-12 から抜粋）

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

a) 測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた解析を行った。

プラセボ群に対する対比較 ( $* p<0.05$ ): プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0) とした。

「味覚異常」を発現した被験者を除いた客観的睡眠潜時はプラセボ群で 21.8 分、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 17.8, 10.5, 10.0 分であった。代表値 2 を用いてプラセボ群に対するエスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群の対比較を行った結果、エスゾピクロン 1, 2, 3 mg 群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられ [ $p=0.004$  (1 mg 群),  $p<0.001$  (2, 3 mg 群)], 「味覚異常」を発現した被験者を除いた睡眠潜時と同様の結果が得られた。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-178 客観的睡眠潜時（味覚異常を発現した被験者を除いた FAS）  
（国内 190-126 試験）

| 客観的睡眠潜時（分）<br>要約統計量                       | プラセボ<br>群      | エスゾピクロン        |                |                | ゾルピデ<br>ム 10 mg<br>群 |
|-------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|
|                                           |                | 1 mg 群         | 2 mg 群         | 3 mg 群         |                      |
| 解析対象例数                                    | 59             | 59             | 57             | 56             | 58                   |
| 平均値±標準偏差                                  | 37.6 ±<br>40.4 | 23.5 ±<br>22.0 | 20.9 ±<br>26.3 | 12.9 ±<br>11.9 | 15.6 ±<br>24.5       |
| 中央値                                       | 21.8           | 17.8           | 10.5           | 10.0           | 7.5                  |
| 最小値-最大値                                   | 0.8 –<br>194.5 | 0.5 –<br>88.8  | 0.3 –<br>132.3 | 0.0 –<br>59.3  | 0.0 –<br>146.5       |
| プラセボ群に対するエスゾピクロン<br>投与群の対比較 <sup>a)</sup> |                | p=0.004 *      | p<0.001 *      | p<0.001 *      |                      |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-13 から抜粋）

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた解析を行った。

プラセボ群に対する対比較（\* p<0.05）：プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は（1, -1, 0, 0, 0），プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は（1, 0, -1, 0, 0），プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は（1, 0, 0, -1, 0）とした。

#### 2.7.6.24.4.5.2 年齢、性別、BMI 別の部分集団解析

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、年齢（35 歳以下／35 歳超）、性別、BMI（25 kg/m<sup>2</sup> 以下／25 kg/m<sup>2</sup> 超）について部分集団解析を行った。FAS を対象とした年齢、性別、BMI 別の客観的睡眠潜時を表 2.7.6-179 に、年齢、性別、BMI 別の睡眠潜時を表 2.7.6-180 に示した。

BMI（25 kg/m<sup>2</sup> 超）のエスゾピクロン 2 mg 群を除き、いずれの項目においても、エスゾピクロン 2, 3 mg 群においてプラセボ群に対する有意差がみられ、すべての被験者を対象とした FAS の結果と大きく異なる部分集団（年齢、性別、BMI）はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-179 年齢, 性別, BMI 別の客観的睡眠潜時 (FAS) (国内 190-126 試験)

| 部分集団         |                         | 要約統計量                      | プラセボ群       | エスゾピクロン    |             |            | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------------|-------------------------|----------------------------|-------------|------------|-------------|------------|------------------|
|              |                         |                            |             | 1 mg 群     | 2 mg 群      | 3 mg 群     |                  |
| 解析対象集団 (FAS) |                         |                            | 71          | 70         | 69          | 68         | 70               |
| 年齢           | 35歳以下                   | 解析対象例数                     | 31          | 31         | 30          | 30         | 29               |
|              |                         | 中央値                        | 21.8        | 15.0       | 9.3         | 9.8        | 7.0              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 3.8 - 194.5 | 1.0 - 88.8 | 0.3 - 132.3 | 0.0 - 48.3 | 0.3 - 96.3       |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.003 *  | p<0.001 *   | p<0.001 *  | p<0.001 *        |
|              | 35歳超                    | 解析対象例数                     | 40          | 39         | 39          | 38         | 41               |
|              |                         | 中央値                        | 22.8        | 18.0       | 14.5        | 10.4       | 8.0              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 0.8 - 162.3 | 0.5 - 79.8 | 0.3 - 69.3  | 0.8 - 59.3 | 0.0 - 146.5      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.039 *  | p=0.002 *   | p<0.001 *  | p<0.001 *        |
| 性別           | 男                       | 解析対象例数                     | 42          | 42         | 40          | 40         | 42               |
|              |                         | 中央値                        | 22.3        | 18.1       | 11.1        | 8.5        | 7.0              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 3.8 - 194.5 | 1.0 - 88.8 | 0.3 - 132.3 | 0.3 - 48.3 | 0.3 - 96.3       |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.006 *  | p<0.001 *   | p<0.001 *  | p<0.001 *        |
|              | 女                       | 解析対象例数                     | 29          | 28         | 29          | 28         | 28               |
|              |                         | 中央値                        | 22.8        | 14.3       | 16.8        | 10.6       | 7.5              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 0.8 - 96.5  | 0.5 - 79.8 | 0.3 - 69.3  | 0.0 - 59.3 | 0.0 - 146.5      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.059    | p=0.001 *   | p<0.001 *  | p<0.001 *        |
| BMI          | 25 kg/m <sup>2</sup> 以下 | 解析対象例数                     | 56          | 55         | 54          | 53         | 55               |
|              |                         | 中央値                        | 24.8        | 18.3       | 11.3        | 10.5       | 8.0              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 0.8 - 194.5 | 0.5 - 88.8 | 0.3 - 132.3 | 0.8 - 48.3 | 0.0 - 96.3       |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.002 *  | p<0.001 *   | p<0.001 *  | p<0.001 *        |
|              | 25 kg/m <sup>2</sup> 超  | 解析対象例数                     | 15          | 15         | 15          | 15         | 15               |
|              |                         | 中央値                        | 20.0        | 10.5       | 11.3        | 8.3        | 5.8              |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 3.8 - 96.5  | 1.0 - 79.8 | 0.3 - 69.3  | 0.0 - 59.3 | 0.3 - 146.5      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |             | p=0.117    | p=0.009 *   | p=0.008 *  | p=0.003 *        |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-14 から抜粋)

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較 (\* p<0.05)。プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0) とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-180 年齢, 性別, BMI 別の睡眠潜時 (FAS) (国内 190-126 試験)

| 部分集団         |                         | 要約統計量                      | プラセボ群        | エスゾピクロン      |             |             | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|--------------|-------------------------|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------------|
|              |                         |                            |              | 1 mg 群       | 2 mg 群      | 3 mg 群      |                  |
| 解析対象集団 (FAS) |                         |                            | 71           | 70           | 69          | 68          | 70               |
| 年齢           | 35歳以下                   | 解析対象例数                     | 31           | 31           | 30          | 30          | 29               |
|              |                         | 中央値                        | 45.0         | 30.0         | 25.0        | 20.0        | 20.0             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 12.5 - 205.0 | 12.5 - 150.0 | 4.0 - 112.5 | 5.0 - 90.0  | 5.0 - 90.0       |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.252      | p<0.001 *   | p<0.001 *   | p<0.001 *        |
|              | 35歳超                    | 解析対象例数                     | 40           | 39           | 39          | 38          | 41               |
|              |                         | 中央値                        | 42.5         | 32.5         | 25.0        | 20.0        | 25.0             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 12.5 - 210.0 | 10.0 - 202.5 | 3.0 - 120.0 | 3.0 - 142.5 | 0.0 - 150.0      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.024 *    | p<0.001 *   | p<0.001 *   | p<0.001 *        |
| 性別           | 男                       | 解析対象例数                     | 42           | 42           | 40          | 40          | 42               |
|              |                         | 中央値                        | 45.0         | 36.3         | 25.0        | 20.0        | 25.0             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 25.0 - 210.0 | 10.0 - 150.0 | 5.0 - 120.0 | 3.0 - 90.0  | 5.0 - 120.0      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.008 *    | p<0.001 *   | p<0.001 *   | p<0.001 *        |
|              | 女                       | 解析対象例数                     | 29           | 28           | 29          | 28          | 28               |
|              |                         | 中央値                        | 40.0         | 28.8         | 30.0        | 20.0        | 20.0             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 12.5 - 205.0 | 12.5 - 202.5 | 3.0 - 70.0  | 5.0 - 142.5 | 0.0 - 150.0      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.263      | p=0.001 *   | p<0.001 *   | p<0.001 *        |
| BMI          | 25 kg/m <sup>2</sup> 以下 | 解析対象例数                     | 56           | 55           | 54          | 53          | 55               |
|              |                         | 中央値                        | 45.0         | 32.5         | 23.8        | 20.0        | 22.5             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 12.5 - 210.0 | 10.0 - 150.0 | 3.0 - 120.0 | 3.0 - 90.0  | 0.0 - 120.0      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.009 *    | p<0.001 *   | p<0.001 *   | p<0.001 *        |
|              | 25 kg/m <sup>2</sup> 超  | 解析対象例数                     | 15           | 15           | 15          | 15          | 15               |
|              |                         | 中央値                        | 35.0         | 35.0         | 30.0        | 22.5        | 22.5             |
|              |                         | 最小値-最大値                    | 12.5 - 170.0 | 12.5 - 202.5 | 4.0 - 70.0  | 5.0 - 142.5 | 7.5 - 150.0      |
|              |                         | プラセボ群に対する対比較 <sup>a)</sup> |              | p=0.583      | p=0.074     | p=0.028 *   | p=0.064          |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 11-15 から抜粋)

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし, 薬剤, 群, 時期を固定効果, 被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いたプラセボ群に対する対比較 (\* p<0.05)。プラセボ群と 1 mg 群の比較における対比係数は (1, -1, 0, 0, 0), プラセボ群と 2 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, -1, 0, 0), プラセボ群と 3 mg 群の比較における対比係数は (1, 0, 0, -1, 0) とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.5 安全性の結果

## 2.7.6.24.5.1 有害事象の発現率

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-181 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 16.9% (12/71 例), エスゾピクロン 1 mg 群 22.9% (16/70 例), エスゾピクロン 2 mg 群 23.2% (16/69 例), エスゾピクロン 3 mg 群 26.5% (18/68 例), ゾルピデム 10 mg 群 18.6% (13/70 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群 7.0% (5/71 例), エスゾピクロン 1 mg 群 14.3% (10/70 例), エスゾピクロン 2 mg 群 17.4% (12/69 例), エスゾピクロン 3 mg 群 22.1% (15/68 例), ゾルピデム 10 mg 群 15.7% (11/70 例) であった。有害事象, 副作用の発現率はエスゾピクロンの用量の増加に伴って高くなった。

死亡例, 重症度が高度の有害事象はなかった。観察期にプラセボを投与された被験者に重篤な有害事象 (血腫), 重要な有害事象 (治験薬投与の中止原因となった有害事象) (頭痛) がそれぞれ 1 例みられたが, いずれも治験薬との因果関係は否定された。治療期登録例で治験薬を投与された被験者 (安全性解析対象集団) において, 治療期に発現した重篤な有害事象, 重要な有害事象はなかった。

表 2.7.6-181 有害事象の要約 (国内 190-126 試験)

|                                     | プラセボ<br>群<br>(n=71) | エスゾピクロン          |                  |                  |                            | ゾルピデ<br>ム 10 mg<br>群<br>(n=70) |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|--------------------------------|
|                                     |                     | 1 mg 群<br>(n=70) | 2 mg 群<br>(n=69) | 3 mg 群<br>(n=68) | 合計 <sup>c)</sup><br>(n=71) |                                |
| 有害事象発現件数                            | 15                  | 18               | 27               | 26               | 71                         | 22                             |
| 有害事象が発現した被験者数                       | 12 (16.9)           | 16 (22.9)        | 16 (23.2)        | 18 (26.5)        | 29 (40.8)                  | 13 (18.6)                      |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数              | 7                   | 12               | 19               | 23               | 54                         | 17                             |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数         | 5 (7.0)             | 10 (14.3)        | 12 (17.4)        | 15 (22.1)        | 22 (31.0)                  | 11 (15.7)                      |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数                | 0 (0.0)             | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                        |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数 <sup>b)</sup>      | 0 (0.0)             | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                        |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 <sup>b)</sup> | 0 (0.0)             | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                        |

(添付資料5.3.5.1.1の表12-1)

数値は例数又は件数, ( )は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

b) 観察期の治験薬 (プラセボ) 投与 6 日後に重篤な有害事象が発現した被験者が 1 例, 観察期の治験薬 (プラセボ) 投与 1 日後に有害事象の発現により治験を中止した被験者が 1 例みられた (2.7.6.24.5.4.2 項, 2.7.6.24.5.5 項参照)。これらの 2 例はともに治療期に発現した有害事象ではないため, 解析対象には含まれていない。

c) 本試験はクロスオーバー試験であるため, エスゾピクロンのいずれかの薬剤を投与された被験者を合計として集計した。

## 2.7.6.24.5.2 有害事象及び副作用

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-182 に示した。

エスゾピクロン投与群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつプラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 [プラセボ群 1.4% (1/71 例), エスゾピクロン 1 mg 群 5.7% (4/70 例), 2 mg 群 8.7% (6/69 例), 3 mg 群 16.2% (11/68 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 傾眠 [2.8% (2/71 例), 1.4% (1/70 例), 4.3% (3/69 例), 5.9% (4/68 例)], 異常感 [0.0% (0/71 例), 4.3% (3/70 例), 0.0% (0/69 例), 0.0% (0/68 例)], 接触性皮膚炎 [2.8% (2/71 例), 2.9% (2/70

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

例), 1.4% (1/69 例), 0.0% (0/68 例)], 浮動性めまい [0.0% (0/71 例), 0.0% (0/70 例), 0.0% (0/69 例), 2.9% (2/68 例)] であった。

ゾルピデム 10 mg 群で発現率が 2%以上, かつプラセボ群より高い有害事象は, 浮動性めまい [プラセボ群 0.0% (0/71 例), ゾルピデム 10 mg 群 4.3% (3/70 例), 以下同様の順序で記載], 傾眠 [2.8% (2/71 例), 4.3% (3/70 例)] であった。

なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 傾眠, 接触性皮膚炎 [ともに 2.8% (2/71 例)] であった。

エスゾピクロン投与群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 [プラセボ群 1.4% (1/71 例), エスゾピクロン 1 mg 群 5.7% (4/70 例), 2 mg 群 8.7% (6/69 例), 3 mg 群 16.2% (11/68 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 傾眠 [2.8% (2/71 例), 1.4% (1/70 例), 4.3% (3/69 例), 5.9% (4/68 例)], 異常感 [0.0% (0/71 例), 4.3% (3/70 例), 0.0% (0/69 例), 0.0% (0/68 例)], 浮動性めまい [0.0% (0/71 例), 0.0% (0/70 例), 0.0% (0/69 例), 2.9% (2/68 例)] であった。

ゾルピデム 10 mg 群で発現率が 2%以上, かつプラセボ群より高い副作用は, 浮動性めまい [プラセボ群 0.0% (0/71 例), ゾルピデム 10 mg 群 4.3% (3/70 例), 以下同様の順序で記載], 傾眠 [2.8% (2/71 例), 4.3% (3/70 例)] であった。

重症度別の有害事象を付表 2.7.6-70 に, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-71 に示した。

**2.7.6.24.5.3 器官別大分類 (SOC) 別の有害事象及び副作用**

器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-183 に示した。

エスゾピクロン投与群で有害事象発現率が最も高かった SOC は, 神経系障害 [プラセボ群 5.6% (4/71 例), エスゾピクロン 1 mg 群 7.1% (5/70 例), 2 mg 群 13.0% (9/69 例), 3 mg 群 22.1% (15/68 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 皮膚および皮下組織障害 [4.2% (3/71 例), 4.3% (3/70 例), 2.9% (2/69 例), 0.0% (0/68 例)], 感染症および寄生虫症 [1.4% (1/71 例), 2.9% (2/70 例), 1.4% (1/69 例), 1.5% (1/68 例)], 全身障害および投与局所様態 [0.0% (0/71 例), 4.3% (3/70 例), 1.4% (1/69 例), 0.0% (0/68 例)], 臨床検査 [1.4% (1/71 例), 1.4% (1/70 例), 4.3% (3/69 例), 0.0% (0/68 例)] であった。

ゾルピデム 10 mg 群で有害事象発現率が最も高かった SOC は, 神経系障害 [プラセボ群 5.6% (4/71 例), ゾルピデム 10 mg 群 11.4% (8/70 例)] であった。

なお, プラセボ群では, 神経系障害 5.6% (4/71 例), 皮膚および皮下組織障害 4.2% (3/71 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-182 有害事象及び副作用（国内 190-126 試験）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | プラセボ群     |         | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           | ゾルピデム     |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                       |           |         | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 3 mg 群    |           | 合計        |           | 10 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                | 有害事象      | 副作用     | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                                                | 71        |         | 70        |           | 69        |           | 68        |           | 71        |           | 70        |           |
| 合計                                                    | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 16 (22.9) | 10 (14.3) | 16 (23.2) | 12 (17.4) | 18 (26.5) | 15 (22.1) | 29 (40.8) | 22 (31.0) | 13 (18.6) | 11 (15.7) |
| 鼻咽頭炎<br>（Nasopharyngitis）                             | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 口腔ヘルペス<br>（Oral herpes）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 不安（Anxiety）                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |
| 前向性健忘<br>（Anterograde amnesia）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |
| 運動緩慢（Bradykinesia）                                    | 1 (1.4)   | 1 (1.4) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.9)   | 2 (2.9)   | 2 (2.8)   | 2 (2.8)   | 3 (4.3)   | 3 (4.3)   |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                       | 1 (1.4)   | 1 (1.4) | 4 (5.7)   | 4 (5.7)   | 6 (8.7)   | 6 (8.7)   | 11 (16.2) | 11 (16.2) | 12 (16.9) | 12 (16.9) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |
| 頭痛（Headache）                                          | 1 (1.4)   | 1 (1.4) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 2 (2.8)   | 2 (2.8)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |
| 傾眠（Somnolence）                                        | 2 (2.8)   | 2 (2.8) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 3 (4.3)   | 3 (4.3)   | 4 (5.9)   | 4 (5.9)   | 7 (9.9)   | 7 (9.9)   | 3 (4.3)   | 3 (4.3)   |
| 眼の異常感（Abnormal<br>sensation in eye）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 第一度房室ブロック<br>（Atrioventricular block first<br>degree） | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   |
| 徐脈（Bradycardia）                                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 洞性徐脈<br>（Sinus bradycardia）                           | 1 (1.4)   | 1 (1.4) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 咳嗽（Cough）                                             | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 逆流性喉頭炎<br>（Reflux laryngitis）                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-182 有害事象及び副作用（国内 190-126 試験）（続き）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                              | プラセボ群     |         | エスゾピクロン   |          |           |          |           |           |           |           | ゾルピデム     |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                                                        |           |         | 1 mg 群    |          | 2 mg 群    |          | 3 mg 群    |           | 合計        |           | 10 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                 | 有害事象      | 副作用     | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用      |
| 解析対象例数                                                                 | 71        |         | 70        |          | 69        |          | 68        |           | 71        |           | 70        |          |
| 合計                                                                     | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 16 (22.9) | 10(14.3) | 16 (23.2) | 12(17.4) | 18 (26.5) | 15 (22.1) | 29 (40.8) | 22 (31.0) | 13 (18.6) | 11(15.7) |
| 口腔咽頭痛<br>(Oropharyngeal pain)                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 口唇炎 (Cheilitis)                                                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 下痢 (Diarrhoea)                                                         | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 悪心 (Nausea)                                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 嘔吐 (Vomiting)                                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 肝機能異常 (Hepatic<br>function abnormal)                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| ざ瘡 (Acne)                                                              | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎<br>(Dermatitis contact)                                         | 2 (2.8)   | 0 (0.0) | 2 (2.9)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 発疹 (Rash)                                                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 皮膚反応 (Skin reaction)                                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 背部痛 (Back pain)                                                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 異常感 (Feeling abnormal)                                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 3 (4.3)   | 3 (4.3)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)   | 3 (4.2)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 倦怠感 (Malaise)                                                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 口渇 (Thirst)                                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| アラニン・アミノトランス<br>フェラーゼ増加 (Alanine<br>aminotransferase increased)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| アスパラギン酸アミノトラ<br>ンスフェラーゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase<br>increased) | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-182 有害事象及び副作用（国内 190-126 試験）（続き）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | プラセボ群     |         | エスゾピクロン   |          |           |          |           |           |           |           | ゾルピデム     |          |
|----------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                                          |           |         | 1 mg 群    |          | 2 mg 群    |          | 3 mg 群    |           | 合計        |           | 10 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                   | 有害事象      | 副作用     | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用      |
| 解析対象例数                                                   | 71        |         | 70        |          | 69        |          | 68        |           | 71        |           | 70        |          |
| 合計                                                       | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 16 (22.9) | 10(14.3) | 16 (23.2) | 12(17.4) | 18 (26.5) | 15 (22.1) | 29 (40.8) | 22 (31.0) | 13 (18.6) | 11(15.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood creatine phosphokinase increased） | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加（Blood lactate dehydrogenase increased）       | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.8)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Gamma-glutamyltransferase increased）  | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 血小板数増加（Platelet count increased）                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 眼外傷（Eye injury）                                          | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-69 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-183 器官別大分類の有害事象及び副作用（国内 190-126 試験）

| 器官別大分類<br>(MedDRA) <sup>a)</sup>                                               | プラセボ群     |         | エスゾピクロン   |          |           |          |           |           |           |           | ゾルピデム     |          |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                                                                |           |         | 1 mg 群    |          | 2 mg 群    |          | 3 mg 群    |           | 合計        |           | 10 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                         | 有害事象      | 副作用     | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用      |
| 解析対象例数                                                                         | 71        |         | 70        |          | 69        |          | 68        |           | 71        |           | 70        |          |
| 合計                                                                             | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 16 (22.9) | 10(14.3) | 16 (23.2) | 12(17.4) | 18 (26.5) | 15 (22.1) | 29 (40.8) | 22 (31.0) | 13 (18.6) | 11(15.7) |
| 感染症および寄生虫症<br>Infections and infestations)                                     | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 2 (2.9)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 4 (5.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 精神障害<br>(Psychiatric disorders)                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 神経系障害 (Nervous<br>system disorders)                                            | 4 (5.6)   | 4 (5.6) | 5 (7.1)   | 5 (7.1)  | 9 (13.0)  | 9 (13.0) | 15 (22.1) | 15 (22.1) | 18 (25.4) | 18 (25.4) | 8 (11.4)  | 8 (11.4) |
| 眼障害 (Eye disorders)                                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 心臓障害<br>(Cardiac disorders)                                                    | 1 (1.4)   | 1 (1.4) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障<br>害 (Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders)         | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 3 (4.4)   | 1 (1.5)   | 3 (4.2)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal<br>disorders)                                           | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.8)   | 1 (1.4)   | 2 (2.9)   | 1 (1.4)  |
| 肝胆道系障害<br>(Hepatobiliary disorders)                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous<br>tissue disorders)                     | 3 (4.2)   | 0 (0.0) | 3 (4.3)   | 0 (0.0)  | 2 (2.9)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 5 (7.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 筋骨格系および結合組織障<br>害 (Musculoskeletal and<br>connective tissue disorders)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 全身障害および投与局所様<br>態 (General disorders and<br>administration site<br>conditions) | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 3 (4.3)   | 3 (4.3)  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 4 (5.6)   | 4 (5.6)   | 1 (1.4)   | 1 (1.4)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-183 器官別大分類の有害事象及び副作用（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類<br>(MedDRA) <sup>a)</sup>                                | プラセボ群     |         | エスゾピクロン   |          |           |          |           |           |           |           | ゾルピデム     |          |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                                                 |           |         | 1 mg 群    |          | 2 mg 群    |          | 3 mg 群    |           | 合計        |           | 10 mg 群   |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                          | 有害事象      | 副作用     | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用      | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用      |
| 解析対象例数                                                          | 71        |         | 70        |          | 69        |          | 68        |           | 71        |           | 70        |          |
| 合計                                                              | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 16 (22.9) | 10(14.3) | 16 (23.2) | 12(17.4) | 18 (26.5) | 15 (22.1) | 29 (40.8) | 22 (31.0) | 13 (18.6) | 11(15.7) |
| 臨床検査 (Investigations)                                           | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  | 3 (4.3)   | 2 (2.9)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 4 (5.6)   | 2 (2.8)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)  |
| 傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications) | 1 (1.4)   | 0 (0.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

(付表 2.7.6-69 から抜粋)

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.24.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.24.5.4.1 死亡

本治験期間中に死亡例はなかった。

## 2.7.6.24.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験における死亡以外のその他の重篤な有害事象を表 2.7.6-184 に示した。死亡以外のその他の重篤な有害事象は 1 例 1 件（血腫）にみられた。当該有害事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断された。本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-184 死亡以外の重篤な有害事象（国内 190-126 試験）

| 投与薬剤 | 被験者<br>識別<br>コード | 年齢<br>性別<br>発現時期 | 有害事象              |              | 重篤性<br>の分類 | 重症度 | 転帰 | 治験薬<br>の投与<br>状況 | 治験薬<br>との因果<br>関係 |
|------|------------------|------------------|-------------------|--------------|------------|-----|----|------------------|-------------------|
|      |                  |                  | MedDRA/J<br>(基本語) | 症例報告書<br>の記載 |            |     |    |                  |                   |
| プラセボ | 19101212         | 46<br>男<br>観察期   | 血腫 <sup>a)</sup>  | 左胸腔内<br>血腫   | 入院         | 中等度 | 軽快 | 継続               | 関連なし              |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 12-7 から抜粋)

a)観察期の治験薬（プラセボ）投与 6 日後に発現

## 2.7.6.24.5.5 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-185 に示した。中止に至った有害事象は観察期のプラセボ投与後にみられ、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-185 中止に至った有害事象（国内 190-126 試験）

| 投与薬剤 | 被験者識別<br>コード | 年齢<br>性別<br>発現時期 | 有害事象              |              | 重篤性 | 重症度 | 転帰 | 治験薬との<br>因果関係 |
|------|--------------|------------------|-------------------|--------------|-----|-----|----|---------------|
|      |              |                  | MedDRA/J<br>(基本語) | 症例報告書<br>の記載 |     |     |    |               |
| プラセボ | 19061204     | 42<br>女<br>観察期   | 頭痛 <sup>a)</sup>  | 頭痛           | 非重篤 | 軽度  | 回復 | 関連なし          |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 12-8 から抜粋)

a)観察期の治験薬（プラセボ）投与 1 日後に発現

## 2.7.6.24.5.6 臨床検査値

本治験では臨床検査測定施設の基準値から逸脱した臨床検査値を異常値として取扱い、臨床的に重要であると判断された変動を異常変動ありとした。臨床検査値の異常変動は有害事象として取り扱った。被験者合計における臨床検査値異常変動の発現率はエスゾピクロン投与群で 5.6%（4/71 例）であった。臨床検査値異常変動（増加又は減少）のみられた検査項目は、γ-GTP, LDH, CK, 尿中グルコース（いずれも 1/71 例）、血小板数（1/69 例）、AST (GOT), ALT (GPT), トリグリセライド（いずれも 2/71 例）であった。本治験では、重篤あるいは重要な有害事象とされた臨床検査値の異常変動はなかった。本治験でみられた臨床検査値の異常変動の有害事象の重症度はいずれも軽度であり、発現から最大 70 日（持続期間）後の検査により無処置にて回復又は軽快したことを確認した。

## 2.7.6.24.5.7 血圧, 脈拍数

治験薬投与前からのバイタルサイン（収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数）の変化量を表 2.7.6-186 に示した。収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数の投与前からの変化量は小さく、薬剤間で同程度であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-186 バイタルサインの投与前からの変化量（国内 190-126 試験）

| 分類                       | プラセボ<br>群 | エスゾピクロン |         |         | ゾルピデ<br>ム 10 mg<br>群 |
|--------------------------|-----------|---------|---------|---------|----------------------|
|                          |           | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                      |
| 収縮期血圧 (mmHg)             |           |         |         |         |                      |
| 投与前値 (観察期開始日)            | 119.5     |         |         |         |                      |
| 解析対象例数 <sup>a)</sup>     | 71 / 69   | 69 / 68 | 69 / 69 | 68 / 67 | 70 / 68              |
| 投与前から治療期第 1 夜起床時<br>の変化量 | -6.2      | -5.1    | -5.8    | -7.8    | -5.5                 |
| 投与前から治療期第 2 夜起床時<br>の変化量 | -5.7      | -4.4    | -5.8    | -6.3    | -4.2                 |
| 拡張期血圧 (mmHg)             |           |         |         |         |                      |
| 投与前値 (観察期開始日)            | 75.2      |         |         |         |                      |
| 解析対象例数 <sup>a)</sup>     | 71 / 69   | 69 / 68 | 69 / 69 | 68 / 67 | 70 / 68              |
| 投与前から治療期第 1 夜起床時<br>の変化量 | -2.2      | -1.3    | -0.4    | -1.2    | 0.0                  |
| 投与前から治療期第 2 夜起床時<br>の変化量 | -1.1      | -0.7    | -2.0    | -1.6    | 0.9                  |
| 脈拍数 (/分)                 |           |         |         |         |                      |
| 投与前値 (観察期開始日)            | 73.8      |         |         |         |                      |
| 解析対象例数 <sup>a)</sup>     | 71 / 69   | 69 / 68 | 69 / 69 | 68 / 67 | 70 / 68              |
| 投与前から治療期第 1 夜起床時<br>の変化量 | -5.3      | -3.8    | -2.1    | -4.4    | -1.2                 |
| 投与前から治療期第 2 夜起床時<br>の変化量 | -4.8      | -4.7    | -3.6    | -1.4    | -0.8                 |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 12-9 から抜粋)

a) 第 1 夜 / 第 2 夜の解析対象例数

本治験でみられたバイタルサインの異常変動は徐脈 [1, 2 mg 投与時; それぞれ 1.4% (1/70 例), 1.4% (1/69 例)] であり, 治験薬との因果関係を否定できない (関連あるかもしれない) と判断された。徐脈の重症度はいずれも軽度であり, 発現から 7 日 (持続期間; 1 mg 投与時) 後, 2 日 (持続期間; 2 mg 投与時) 後の検査により無処置にて回復したことを確認した。

**2.7.6.24.6 結論**

PSG による客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時において, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg のプラセボに対する有意差が示され, エスゾピクロンの原発性不眠症の入眠障害に対する有効性が確認された。用量反応性の検討では, 客観的睡眠潜時, 睡眠潜時ともにエスゾピクロン 3 mg までは線形傾向の用量反応パターンであると考えられた。また, 中途覚醒時間, 中途覚醒回数, 総睡眠時間 (客観的, 主観的), 睡眠の質, 睡眠の深さのいずれの評価項目においてもエスゾピクロン 2, 3 mg のプラセボに対する対比較で有意差がみられ, エスゾピクロン 2, 3 mg の中途覚醒, 睡眠の長さ, 睡眠の質, 睡眠の深さに対する効果が確認された。一方, エスゾピクロン 1 mg の中途覚醒時間, 中途覚醒回数では有意差がみられなかったことから, エスゾピクロン 1 mg の中途覚醒に対する効果は一部の被験者に対して必ずしも十分ではなかった。睡眠構築に及ぼす影響について, エスゾピクロン 1, 2, 3 mg はレム睡眠に特に影響することなくノンレム睡眠を延長させるが, 睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4) の徐波睡眠には影響を及ぼさないと考えられた。

ゾルピデム 10 mg 群では, エスゾピクロン 1 mg 又は 2, 3 mg 群でプラセボ群と比べて有意差

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

がみられたすべての評価項目において（日中の眠気及び身体健康感を除き），プラセボ群との有意差がみられた。

エスゾピクロン投与群にみられた主な有害事象は，味覚異常，傾眠，異常感，接触性皮膚炎，浮動性めまいであった。ゾルピデム 10 mg 群にみられた主な有害事象は，浮動性めまい，傾眠であった。エスゾピクロン投与群にみられた味覚異常の発現率は，用量の増加に伴って高くなったが，重症度は軽度であり，初回発現日から 1～13 日以内に回復又は 27 日目に消失が確認されていることから臨床的に問題はないと考えられた。その他の有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図の臨床上問題となる変動や神経学的検査の異常に伴う有害事象はみられず，異常変動に基づく有害事象の重症度はいずれも軽度で治験期間中に回復又は軽快していることから，エスゾピクロン 1, 2, 3 mg の安全性に問題はないと考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25 国内 190-150 試験 [不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験]

(添付資料番号 5.3.5.1.2)

## 2.7.6.25.1 試験方法

不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与時の安全性の検討を目的として、二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-187 に示した。

表 2.7.6-187 試験方法の概略 (国内 190-150 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-150                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目的        | <p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非高齢不眠症患者にエスゾピクロン 2, 3 mg, 高齢不眠症患者にエスゾピクロン 1, 2 mg を長期投与した際の安全性を検討する。</li> </ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 不眠症患者にエスゾピクロンを 4 週間投与した際の有効性を検討する。</li> <li>・ 精神疾患に伴う不眠症患者にエスゾピクロンを 4 週間投与した際の有効性を検討する。</li> <li>・ 不眠症患者（精神疾患に伴う不眠症患者を含む）にエスゾピクロンを長期投与した際の反跳性及び依存性の有無を確認する。</li> </ul>                                                                                               |
| 治験デザイン    | 多施設共同, 無作為化, 並行群間, 二重盲検比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 対象        | 不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 選択基準      | <p>(1)本人より文書による治験参加の同意が得られた者</p> <p>(2)文書同意時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満の者</p> <p>(3)日本語版 DSM-IV-TR で原発性不眠症と診断された者, 又は, 精神疾患又は身体疾患に伴う不眠症と診断された者</p> <p>(4)観察期開始日前の 4 週間以上にわたり, 以下の状態が 2 つとも持続していると訴える者</p> <p>1)総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある</p> <p>2)就床から入眠まで 30 分以上要する日が 1 週間に 3 日以上ある</p> <p>(5)観察期の患者日誌で連続した 2 日分以上のデータがあり, かつ, 以下のことが 2 つとも確認された者</p> <p>1)総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある</p> <p>2)就床から入眠まで 30 分以上要する日が 1 週間に 3 日以上ある</p> <p>(6)診療区分: 外来</p> |
| 除外基準      | <p>(1) Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.) 日本語版 5.0.0 により以下の疾患を有する又は既往すると診断された者</p> <p>1)自殺の危険</p> <p>2) (軽) 躁病エピソード</p> <p>3)外傷後ストレス障害</p> <p>4)アルコール依存と乱用</p> <p>5)薬物 (非アルコール) 依存と乱用</p> <p>6)神経性無食欲症</p> <p>7)神経性大食症</p> <p>8)反社会性パーソナリティ障害</p> <p>(2)薬理学的原因による不眠 (薬剤起因性不眠) である者</p> <p>(3)原発性不眠症以外の原発性睡眠障害 (概日リズム障害, むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害, 睡眠時無呼吸症候群等) を合併する者</p> <p>(4)疼痛, 発熱, 下痢, 頻尿, 咳嗽等, 著しく睡眠を妨げる症状のある者</p>                        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-187 試験方法の概略（国内 190-150 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(5)観察期開始日の前 4 週間、不眠症を呈する基礎疾患の病態が安定していない者</p> <p>(6)器質性精神障害の疑いのある者</p> <p>(7)重症筋無力症を合併する者</p> <p>(8)急性狭隅角緑内障を合併する者</p> <p>(9)肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している者（呼吸機能の高度の低下とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「呼吸器」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(10)ゾピクロン又はエスゾピクロンに対する過敏性を有する者</p> <p>(11)自動車の運転業務又は危険を伴う機械の操作業務に従事する者</p> <p>(12)交代勤務従事者</p> <p>(13)観察期開始日前 2 週間以内に、時差が 3 時間以上ある外国に行った者</p> <p>(14)自殺念慮、自殺企図を合併又は過去 5 年以内に既往する者</p> <p>(15)薬物乱用歴がある者、又は薬物の乱用が疑われる者</p> <p>(16)アルコール依存症を合併又は既往する者</p> <p>(17)治験薬投与開始日前 10 日以内に、本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者又は併用禁止療法を行った者</p> <p>(18)治験薬投与開始日前 2 週間以内に、本治験で定める併用制限薬剤を新たに使用した者又は用法・用量を変更した者</p> <p>(19)肝、腎、心・血管系、血液及びその他の高度の疾患、又は悪性腫瘍を合併する者（高度の疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(20)薬物アレルギー又は高度のアレルギー疾患を合併又は既往する者（高度のアレルギー疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「過敏症状」に示すグレード 3 を参考に判断する）</p> <p>(21)妊婦又は授乳中の者</p> <p>(22)本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者</p> <p>(23)同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加した者。ただし、エスゾピクロンの原発性不眠症を対象とした臨床第 II/III 相試験（以下、国内 190-126 試験）において、観察期開始時に適格と判断され、治療期開始時に不適格と判断された被験者については、同意取得前 12 週間以内に国内 190-126 試験に参加した場合でも、本治験への参加を可とする。</p> <p>(24)治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 1, 2, 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>非高齢者にはエスゾピクロン 2 又は 3 mg, 高齢者にはエスゾピクロン 1 又は 2 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与開始 4 週間後に増量の適否を判断し、増量する場合、投与量を非高齢者は 1 日 1 回 3 mg, 高齢者は 1 日 1 回 2 mg とした。以後、投与終了まで投与量は変更しなかった。</p> <p>投与期間は 24 週間とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-187 試験方法の概略（国内 190-150 試験）（続き）

| 項 目                         | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間<br>(続き) | <p>同意取得から最終の来院までの試験デザインを図 2.7.6-44 に示した。</p> <p>「増量の適否」の判定手順<br/>           (1)患者日誌のデータの確認<br/>           治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、患者日誌で評価した睡眠潜時及び総睡眠時間について、治験薬投与開始日の前 1 週間、及び治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間のデータを確認し、当該期間におけるこれらの項目の平均値を算出した。ただし、以下のいずれかである場合、平均値は算出せず、増量不可とした。<br/>           ・ 治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に連続した 2 日以上データがない<br/>           ・ 治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に合計で 3 日以上データがない<br/>           (2)睡眠症状全般改善度の確認<br/>           治験責任医師又は治験分担医師は、睡眠症状全般改善度の結果が、「著明に改善した」「改善した」「変わらなかった」「悪化した」のいずれであるか確認した。<br/>           (3)増量の判定<br/>           治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が以下の基準をすべて満たした場合、同日以降、増量用の治験薬を追加投与した。<br/>           ・ ベースラインの値（投与開始日前 1 週間の平均値）と投与 4 週の値（投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間の平均値）を比較して、睡眠潜時又は総睡眠時間に改善が認められなかった<br/>           ・ （睡眠潜時：ベースラインの値<math>\leq</math>投与 4 週の値）又は（総睡眠時間：ベースラインの値<math>\geq</math>投与 4 週の値）<br/>           ・ 睡眠症状全般改善度が、「変わらなかった」又は「悪化した」であった<br/>           ・ 治験責任医師又は治験分担医師により、安全性の観点から増量して問題ないと判断された</p> |
| 併用薬剤<br>併用療法                | <p>以下の薬剤は、治験薬投与開始日の 10 日前から治験終了まで禁止した（他の治験薬は治験薬投与開始日の 12 週間前から禁止）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 睡眠薬（不眠症の適応を有する催眠鎮静剤・抗不安剤）</li> <li>・ 強力な CYP3A4 の誘導又は阻害作用を有する薬剤</li> <li>・ 他の治験薬（国内 190-126 試験の観察期の治験薬は除く）</li> </ul> <p>睡眠衛生、睡眠制限療法、弛緩療法、電気睡眠療法、認知療法、不眠症の改善を目的としたその他の非薬物療法については、治験薬投与開始日の 10 日前から治験終了まで禁止した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール       | 表 2.7.6-188 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 評価項目                        | <p><u>有効性</u>：<br/>患者日誌及び睡眠調査票（睡眠潜時、中途覚醒回数、中途覚醒時間、総睡眠時間、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の眠気、日中の活動能力）、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版（PSQI）、Short Form-36 health survey version 2 日本語版（SF-36）</p> <p><u>安全性</u>：<br/>有害事象及び副作用、血圧・脈拍数、臨床検査、心電図、依存性調査表</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-187 試験方法の概略（国内 190-150 試験）（続き）

| 項 目      | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法     | <p>検定の有意水準は、群間の均一性は両側 15%, それ以外は両側 5%とした。</p> <p><u>有効性</u>：</p> <p>患者日誌（分・回）の評価項目は、非高齢者／高齢者ごとに各投与群で Visit 4 までの各週の実測値及び観察期からの各週の変化量について要約統計量を算出した。また、各週の実測値に自然対数変換を施し、1 標本 t 検定（対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）を用いて群内比較を行い、投与群と精神疾患の有無を因子として含めた分散分析モデルを用いて群間比較を行った。更に、非高齢者／高齢者で精神症状の有無ごとに、各投与群で Visit 4 までの各週の実測値及び変化量について要約統計量を算出した。各週の実測値に自然対数変換を施し、1 標本 t 検定を用いて群内比較を行った。</p> <p>睡眠調査票（分・回）の評価項目は、非高齢者／高齢者ごとに各投与群で各評価時期の実測値及び Visit 2（治療期登録時）からの各時期の変化量について要約統計量を算出した。また、各評価時期の実測値に自然対数変換を施し、1 標本 t 検定（対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）を用いて、群内比較を行った。なお、非高齢者／高齢者の各投与群で各時期の中央値を用いて棒グラフを作成し、視覚的に反跳性を検討した。</p> <p><u>安全性</u>：</p> <p>有害事象は、非高齢者／高齢者ごとに各投与群で、発現件数、発現例数、及び発現率を集計した。発現率は、有害事象を 1 件でも発現した被験者数、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとの安全性解析対象集団に占める割合を算出した。治験薬との因果関係別及び重症度別にも集計した。</p> <p>血圧・脈拍数、臨床検査は、非高齢者／高齢者の各投与群で、連続量は時期ごとに実測値及び各時期の変化量について要約統計量を算出した。分類変数は頻度及び割合を算出した。</p> <p>異常変動の有無（血圧・脈拍数、臨床検査、心電図）は、非高齢者／高齢者の各投与群で、各項目の異常変動について有無の頻度分布を集計し、異常変動の割合（%）を算出した。</p> <p>依存性調査表の各質問項目は、非高齢者／高齢者の各投与群で、各質問項目のカテゴリについて頻度分布を集計し、その割合（%）を算出した。</p> |
| 症例数の設定根拠 | <p>本治験の目標症例数は、エスゾピクロンの安全性を検討するために E1 ガイドライン（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間）に従い、予定される臨床用量で 6 ヶ月投与するために適当な 320 例とした。なお、症例数を 320 例にすることにより、発現率が 0.5%の有害事象を 80%以上の確率で 1 件以上集積することができる。</p> <p>一般に、睡眠薬の主な処方対象は、慢性、長期持続性の不眠症であり、病因別では神経症やうつ病に伴う不眠症が多い。また、米国ではエスゾピクロンの全投与患者の約半数がうつ病又は不安障害に伴う不眠症患者であると報告されている。これらを考慮し、本試験の各群における精神疾患に伴う不眠症患者の割合を 50%とし、目標症例数を 160 例（1 群 40 例）とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-187 試験方法の概略（国内 190-150 試験）（続き）

| 項 目                  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠<br>(続き) | なお、大うつ病に伴う不眠症を対象とした臨床試験（外国 190-052 試験）の 3 mg における結果を参考にとすると、安全性の検討における 1 群 40 例は、外国 190-052 試験で頻度の高かった特徴的な有害事象である「味覚異常（unpleasant taste）」（3 mg の発現率 22.7%）を 90%以上の確率で 1 件以上集積できる症例数である。また、有効性の検討においては、投与開始前と 4 週時の各実測値に自然対数変換を行った上で対応のある t 検定を行う。外国 190-052 試験における 3 mg の睡眠潜時の対数変換後の投与前後の変化量は、 $-1.20 \pm 1.28$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。この推定値に基づき検出力を検討したところ、1 群 40 例は、99%以上の高い確率で群内比較により統計的な有意差を検出できる症例数であることがわかる。 |
| 目標症例数                | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）：<br>160 例（2 mg 群 80 例，3 mg 群 80 例）<br>2 mg 群，3 mg 群の各群は精神疾患に伴う不眠症患者を 40 例含む<br>高齢者（65 歳以上 85 歳未満）：<br>160 例（1 mg 群 80 例，2 mg 群 80 例）<br>1 mg 群，2 mg 群の各群は精神疾患に伴う不眠症患者を 40 例含む                                                                                                                                                                                                                |
| 実施施設                 | 46 施設（日本）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 実施期間                 | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

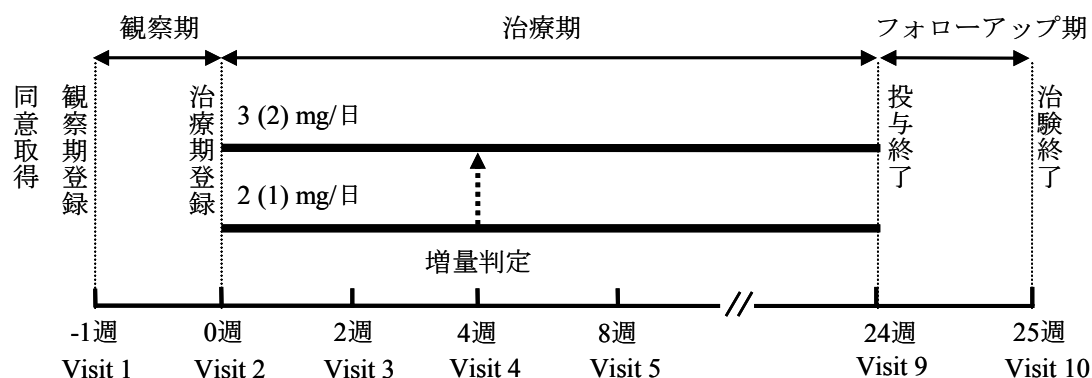


図 2.7.6-44 試験デザイン（国内 190-150 試験）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-188 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-150 試験）

| 来院<br>時期（週）<br>時期（日）<br>許容日数（日） | 同意<br>取得時       | 観察期             |                 | 治療期     |                 |         |         |         |         |                 | フォローアップ期         |  |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|---------|---------|---------|-----------------|------------------|--|
|                                 |                 | Visit 1         | Visit 2         | Visit 3 | Visit 4         | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7 | Visit 8 | Visit 9         | Visit 10         |  |
|                                 |                 | -1              | 0               | 2       | 4               | 8       | 12      | 16      | 20      | 24<br>(中止時)     | 25<br>(中止時の1週間後) |  |
|                                 |                 | -7              | 0               | 14      | 28              | 56      | 84      | 112     | 140     | 168             | 175              |  |
|                                 |                 | -14             | 0               | ±3      | ±3              | ±7      | ±7      | ±7      | ±7      | -7              | +7               |  |
| 同意取得                            | ○ <sup>a)</sup> |                 |                 |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 来院                              | ○               | ○               | ○               | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○               | ○                |  |
| 被験者背景                           |                 | ○               |                 |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 睡眠状態に関する適格性                     |                 | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>c)</sup> |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 選択基準・除外基準の確認                    |                 | ○               | ○               |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 観察期登録 <sup>d)</sup>             |                 | ○ <sup>d)</sup> |                 |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 患者日誌 <sup>e)</sup>              |                 |                 | ←               |         | →               |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 患者日誌の回収・点検                      |                 |                 | ○               | ○       | ○               |         |         |         |         | ○ <sup>f)</sup> |                  |  |
| 治療期登録 <sup>g)</sup>             |                 |                 | ○ <sup>g)</sup> |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 治験薬投与                           |                 |                 |                 | ←       |                 |         |         |         |         | →               |                  |  |
| 治験薬服薬状況                         |                 |                 |                 | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○               |                  |  |
| 睡眠症状全般改善度                       |                 |                 |                 |         | ○               |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 増量適否判定                          |                 |                 |                 |         | ○ <sup>h)</sup> |         |         |         |         |                 |                  |  |
| PSQI <sup>i)</sup>              |                 |                 | ○               |         | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○               |                  |  |
| SF-36                           |                 |                 | ○               |         | ○               |         | ○       |         |         | ○               |                  |  |
| 睡眠調査票                           |                 |                 | ○               |         |                 |         |         |         |         | ○               | ○ <sup>j)</sup>  |  |
| 症状・徴候                           |                 |                 |                 | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○               | ○                |  |
| 血圧・脈拍数                          |                 | ○               | ○               | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○ <sup>m)</sup> |                  |  |
| 臨床検査 <sup>k)</sup>              |                 | ○               |                 |         | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○ <sup>m)</sup> |                  |  |
| 心電図                             |                 | ○ <sup>l)</sup> |                 |         | ○               |         |         |         |         | ○ <sup>m)</sup> |                  |  |
| 依存性調査表 <sup>n)</sup>            |                 |                 |                 |         |                 |         |         |         |         |                 | ○                |  |
| 併用治療                            |                 |                 | ←               |         |                 |         |         |         |         |                 | →                |  |
| 他科・他院の受診                        |                 | ○               | ○               | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○               | ○                |  |
| 薬物反応 <sup>o)</sup>              |                 | ○               |                 |         |                 |         |         |         |         |                 |                  |  |
| 妊娠検査                            |                 | ○               |                 |         |                 |         |         |         |         | ○               |                  |  |
| 有害事象                            |                 |                 |                 | ←       |                 |         |         |         |         |                 | →                |  |

2.7.6 個々の試験のまとめ

「表 2.7.6-188 観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 190-150 試験）」の脚注

- a) 観察期開始日前 4 週間以内に文書で取得する。本試験のための「前治療の休止」等が必要な場合は、その開始前に同意を取得する。観察期開始日と同日でもよい。
- b) M.I.N.I.等により適格性を確認する（ただし、観察期の睡眠状態及び観察期の患者日誌に基づく診断の確認を除く）。
- c) 観察期の睡眠状態及び観察期の患者日誌に基づく診断の確認。
- d) 試験責任医師等が被験者の適格性を確認し、190-150 観察期登録連絡票を被験者登録センターに FAX で送信する。被験者登録センターが記載内容を確認し、190-150 観察期登録完了票を実施医療機関及び試験依頼者に FAX で送信した時点で、観察期登録完了とする。
- e) 試験薬投与開始日の 1 週間前（-1 週）から試験薬投与開始 4 週間後（4 週）の間、被験者が睡眠潜時、総睡眠時間等を毎日記録する。
- f) 患者日誌の記載期間中に中止した場合。
- g) 試験責任医師等が被験者の適格性を確認し、190-150 治療期登録連絡票を被験者登録センターに FAX で送信する。被験者登録センターが記載内容を確認し、190-150 治療期登録完了票を実施医療機関及び試験依頼者に FAX で送信した時点で、治療期登録完了とする。
- h) 試験責任医師又は試験分担医師が、定められた手順に従って増量の適否を判断する。増量する場合、非高齢者は 1 日 1 回 3 mg に、高齢者は 1 日 1 回 2 mg に投与量を変更する。以後、投与終了まで投与量是不変する。
- i) 土井らによるピッツバーグ睡眠質問票日本語版。
- j) 投与終了日の後 1 週間（24 週から 25 週まで、中止時は中止日からその 1 週間後まで）について評価させる。
- k) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査。
- l) 観察期開始日の前 4 週間以内に測定されたデータがある場合は、これを利用することを可とする。
- m) 観察期を基準とした治療期の異常変動の有無を判定する。
- n) 栗原らによる依存性調査表。
- o) 尿中薬物検査によって確認する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.2 症例の内訳

本治験における症例の内訳を、非高齢者については図 2.7.6-45 に、高齢者については図 2.7.6-46 に示した。文書同意を取得後、観察期に登録された症例は非高齢者 181 例及び高齢者 188 例であった。そのうち、観察期中止例は非高齢者 20 例及び高齢者 24 例であった。観察期中止例の主な中止理由は、選択基準逸脱（非高齢者 6 例、高齢者 9 例）、除外基準抵触（非高齢者 12 例、高齢者 9 例）、その他（同意撤回又は継続拒否；非高齢者 2 例、高齢者 6 例）であった。

なお、図 2.7.6-45 及び図 2.7.6-46 には、精神疾患に伴う不眠症患者（以下、精神疾患あり）及び精神疾患に伴わない不眠症患者（原発性不眠症患者又は身体疾患に伴う不眠症患者；以下、精神疾患なし）別の症例の内訳も示した。

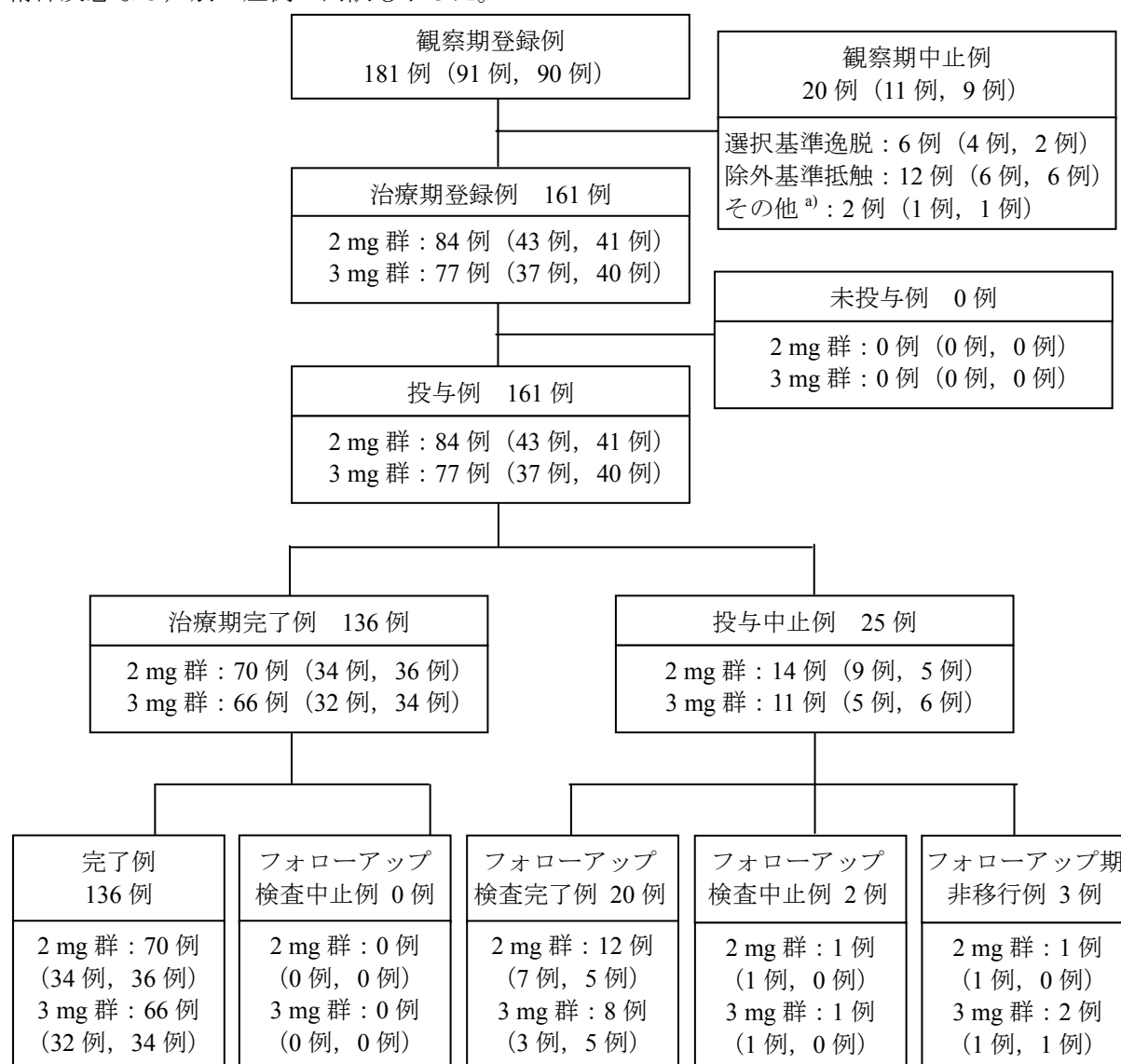


図 2.7.6-45 症例の内訳（非高齢者）（国内 190-150 試験）

(添付資料 5.3.5.1.2 の図 10-1)

( ) 内には、精神疾患に伴う不眠症患者であるか否かの内訳を示した（精神疾患ありの例数、精神疾患なしの例数）。

a)その他には同意撤回、継続拒否が含まれる。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

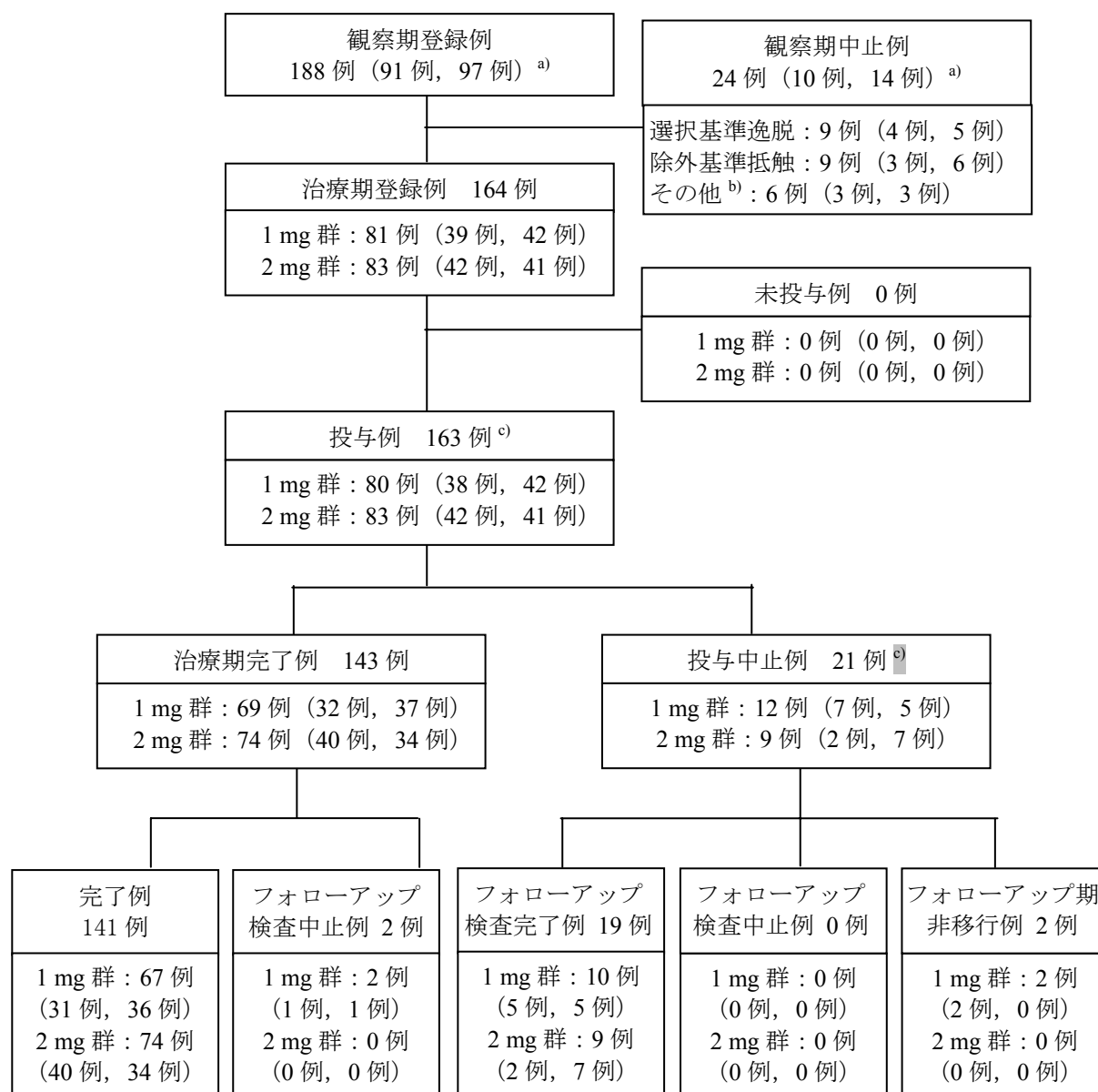


図 2.7.6-46 症例の内訳（高齢者）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 10-2）

（ ）内には、精神疾患に伴う不眠症患者であるか否かの内訳を示した（精神疾患ありの例数、精神疾患なしの例数）。

- a) 観察期登録例のうち、2 例（いずれも精神疾患なし）は観察期に 2 回登録された。いずれも、同意取得後、観察期に登録された（1 回目の被験者識別コード：19111508, 19411502）が、治療期への登録は不適格と判定された（観察期中止理由は順に除外基準抵触、選択基準逸脱）。その後、再度観察期に登録された際（2 回目の被験者識別コード：19111509, 19411507）には、治療期への登録が適格と判定され、治療期に登録された。この 2 例については、観察期登録例としてはそれぞれ 1 例としてカウントし、観察期中止例には含めなかった。
- b) その他には同意撤回、継続拒否が含まれる。
- c) 治療期登録例のうち、1 mg 群に割り付けられた 1 例（精神疾患あり、被験者識別コード：19441505）については、治験薬を服薬したか否か不明であったため、未投与例又は投与例には分類せず、投与不明例とした。なお、当該被験者が投与を完了していないことは明らかであるので、投与中止例に含めた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

本治験における被験者の内訳及び中止理由を、非高齢者については表 2.7.6-189 に、高齢者については表 2.7.6-190 に示した。

非高齢者においては、治療期に登録された 161 例（2 mg 群 84 例, 3 mg 群 77 例）の全例に治験薬が投与され、治療期完了例は 136 例（2 mg 群 70 例, 3 mg 群 66 例）、投与中止例は 25 例（2 mg 群 14 例, 3 mg 群 11 例）であった。投与中止理由は、「被験者より治験参加継続拒否の申し出があったため」15 例（2 mg 群 9 例, 3 mg 群 6 例）, 「有害事象の発現を認め、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断したため」8 例（2 mg 群 4 例, 3 mg 群 4 例）, 「治験責任医師又は治験分担医師が、有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断したため」2 例（2 mg 群 1 例, 3 mg 群 1 例）, 「被験者が来院しなくなったため」2 例（2 mg 群 1 例, 3 mg 群 1 例）, 「治療期登録後に、被験者が対象として不適格であったと判明したため」1 例（3 mg 群）, その他 1 例（3 mg 群 ; 「被験者が自殺したため、治験継続が不可能となった」）であった（重複例あり）。また、治療期完了例のうち、フォローアップ期を含む治験期間を完了した完了例は、136 例（2 mg 群 70 例, 3 mg 群 66 例）であり、フォローアップ検査中止例はなかった。一方、投与中止例のうち、フォローアップ期非移行例 3 例（2 mg 群 1 例, 3 mg 群 2 例）以外はフォローアップ期に移行し、このうちフォローアップ検査完了例は 20 例（2 mg 群 12 例, 3 mg 群 8 例）、フォローアップ検査中止例は 2 例（2 mg 群 1 例, 3 mg 群 1 例）であった。

高齢者においては、治療期に登録された 164 例（1 mg 群 81 例, 2 mg 群 83 例）のうち、163 例（1 mg 群 80 例, 2 mg 群 83 例）に治験薬が投与され、残り 1 例（1 mg 群）については、服薬したか否か不明（投与不明例）であった。投与例のうち、治療期完了例は 143 例（1 mg 群 69 例, 2 mg 群 74 例）であり、投与不明例 1 例を含む投与中止例は 21 例（1 mg 群 12 例, 2 mg 群 9 例）であった。投与中止理由は、「被験者より治験参加継続拒否の申し出があったため」16 例（1 mg 群 7 例, 2 mg 群 9 例）, 「有害事象の発現を認め、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断したため」4 例（1 mg 群 3 例, 2 mg 群 1 例）, 「治験責任医師又は治験分担医師が、有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断したため」3 例（1 mg 群 2 例, 2 mg 群 1 例）, その他 2 例（1 mg 群 1 例 ; 「大うつ病の悪化で他院に入院し、治験継続が困難となったため」, 2 mg 群 1 例 ; 「転居のため」）であった（重複例あり）。また、治療期完了例のうち、フォローアップ期を含む治験期間を完了した完了例は、141 例（1 mg 群 67 例, 2 mg 群 74 例）であり、フォローアップ検査中止例は 2 例（いずれも 1 mg 群）であった。一方、投与中止例のうち、フォローアップ期非移行例 2 例（いずれも 1 mg 群）以外はフォローアップ期に移行し、このうちフォローアップ検査完了例は 19 例（1 mg 群 10 例, 2 mg 群 9 例）で、フォローアップ検査中止例はなかった。

本治験において、治療期に登録された非高齢者 161 例（2 mg 群 84 例, 3 mg 群 77 例）全例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の採用例とした。また、治療期に登録された高齢者 164 例（1 mg 群 81 例, 2 mg 群 83 例）のうち、163 例（1 mg 群 80 例, 2 mg 群 83 例）を有効性解析対象集団採用例とした。除外されたのは 1 mg 群（精神疾患あり）の 1 例であり、除外理由は、評価可能な有効性データが全くないためであった。また、治療期に登録された高齢者 164 例（1 mg 群 81 例, 2 mg 群 83 例）全例を安全性解析対象集団採用例とした。前述の有効性解析対象集団から除外された被験者は重篤な有害事象を発現し、評価可能な安全性データを有したことから、安全性解析対象集団には採用された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-189 被験者の内訳及び中止理由（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| 内訳               | 2 mg 群            |            |            | 3 mg 群     |            |            | 非高齢者<br>合計  |
|------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
|                  | 精神疾患<br>あり        | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |             |
| 治療期登録例           | 43                | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         | 161         |
| 未投与例             | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
| 投与例              | 43 (100.0)        | 41 (100.0) | 84 (100.0) | 37 (100.0) | 40 (100.0) | 77 (100.0) | 161 (100.0) |
| 治療期完了例           | 34 (79.1)         | 36 (87.8)  | 70 (83.3)  | 32 (86.5)  | 34 (85.0)  | 66 (85.7)  | 136 (84.5)  |
| 完了例              | 34 (79.1)         | 36 (87.8)  | 70 (83.3)  | 32 (86.5)  | 34 (85.0)  | 66 (85.7)  | 136 (84.5)  |
| フォローアップ検査中止例     | 0 (0.0)           | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
| 投与中止例            | 9 (20.9)          | 5 (12.2)   | 14 (16.7)  | 5 (13.5)   | 6 (15.0)   | 11 (14.3)  | 25 (15.5)   |
| 理由 <sup>a)</sup> | 被験者の治験参加継続拒否      | 5 (11.6)   | 4 (9.8)    | 9 (10.7)   | 2 (5.4)    | 4 (7.8)    | 15 (9.3)    |
|                  | 有害事象による継続困難       | 2 (4.7)    | 2 (4.9)    | 4 (4.8)    | 2 (5.4)    | 4 (5.2)    | 8 (5.0)     |
|                  | 治療期登録後に不適格が判明     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)    | 1 (0.6)     |
|                  | 被験者が来院しなくなった      | 1 (2.3)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)    | 2 (1.2)     |
|                  | 医師による判断           | 1 (2.3)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 1 (2.7)    | 1 (1.3)    | 2 (1.2)     |
|                  | その他 <sup>b)</sup> | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (2.7)    | 0 (0.0)    | 1 (0.6)     |
| フォローアップ検査完了例     | 7 (16.3)          | 5 (12.2)   | 12 (14.3)  | 3 (8.1)    | 5 (12.5)   | 8 (10.4)   | 20 (12.4)   |
| フォローアップ検査中止例     | 1 (2.3)           | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 1 (2.7)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)    | 2 (1.2)     |
| 理由 <sup>a)</sup> | その他 <sup>c)</sup> | 1 (2.3)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 1 (2.7)    | 0 (0.0)    | 2 (1.2)     |
| フォローアップ期非移行例     | 1 (2.3)           | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 1 (2.7)    | 1 (2.5)    | 2 (2.6)    | 3 (1.9)     |

数字は該当する例数, ( ) 内は各投与群の治療期登録例数に対する割合 (%) (添付資料 5.3.5.1.2 の表 10-1)

a) 中止理由については, 重複回答を可とした。

b) その他の理由は「被験者が自殺したため, 治験継続が不可能となった」であった。

c) その他の理由は「仕事多忙でフォローアップ期間内の来院が不可能なため」及び「就職によりフォローアップ期間内の来院が不可能になったため」であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-190 被験者の内訳及び中止理由（高齢者）（国内 190-150 試験）

| 内訳               | 1 mg 群                  |            |                         | 2 mg 群     |            |            | 高齢者<br>合計               |
|------------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|-------------------------|
|                  | 精神疾患<br>あり              | 精神疾患<br>なし | 合計                      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |                         |
| 治療期登録例           | 39                      | 42         | 81                      | 42         | 41         | 83         | 164                     |
| 未投与例             | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                 |
| 投与例              | 38 (97.4) <sup>b)</sup> | 42 (100.0) | 80 (98.8) <sup>b)</sup> | 42 (100.0) | 41 (100.0) | 83 (100.0) | 63 (99.4) <sup>b)</sup> |
| 治療期完了例           | 32 (82.1)               | 37 (88.1)  | 69 (85.2)               | 40 (95.2)  | 34 (82.9)  | 74 (89.2)  | 143 (87.2)              |
| 完了例              | 31 (79.5)               | 36 (85.7)  | 67 (82.7)               | 40 (95.2)  | 34 (82.9)  | 74 (89.2)  | 141 (86.0)              |
| フォローアップ検査中止例     | 1 (2.6)                 | 1 (2.4)    | 2 (2.5)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (1.2)                 |
| 理由 <sup>a)</sup> | 被験者の治験参加継続拒否            | 1 (2.4)    | 1 (1.2)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (0.6)                 |
|                  | 有害事象による継続困難             | 1 (2.6)    | 1 (1.2)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (0.6)                 |
| 投与中止例            | 7 (17.9) <sup>b)</sup>  | 5 (11.9)   | 12 (14.8) <sup>b)</sup> | 2 (4.8)    | 7 (17.1)   | 9 (10.8)   | 21 (12.8) <sup>b)</sup> |
| 理由 <sup>a)</sup> | 被験者の治験参加継続拒否            | 4 (10.3)   | 3 (7.1)                 | 2 (4.8)    | 7 (17.1)   | 9 (10.8)   | 16 (9.8)                |
|                  | 有害事象による継続困難             | 2 (5.1)    | 1 (2.4)                 | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 4 (2.4)                 |
|                  | 医師による判断                 | 1 (2.6)    | 1 (2.4)                 | 0 (0.0)    | 1 (2.4)    | 1 (1.2)    | 3 (1.8)                 |
|                  | その他 <sup>c)</sup>       | 1 (2.6)    | 0 (0.0)                 | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)    | 2 (1.2)                 |
| フォローアップ検査完了例     | 5 (12.8)                | 5 (11.9)   | 10 (12.3)               | 2 (4.8)    | 7 (17.1)   | 9 (10.8)   | 19 (11.6)               |
| フォローアップ検査中止例     | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)                 |
| フォローアップ期非移行例     | 2 (5.1)                 | 0 (0.0)    | 2 (2.5)                 | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (1.2)                 |

数字は該当する例数, ( ) 内は各投与群の治療期登録例数に対する割合 (%) (添付資料 5.3.5.1.2 の表 10-2)

a)中止理由については, 重複回答を可とした。

b)治療期登録例のうち, 1 mg 群に割り付けられた 1 例 (精神疾患あり, 被験者識別コード: 19441505) については, 治験薬を服薬したか否か不明であったため, 未投与例又は投与例には分類せず, 投与不明例とした。なお, 当該被験者が投与を完了していないことは明らかであるので, 投与中止例に含めた。

c)その他の理由は「大うつ病の悪化で他院に入院し, 治験継続が困難となったため」及び「転居のため」であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.3 被験者背景

有効性解析対象集団における被験者背景を、非高齢者については表 2.7.6-191 に、高齢者については表 2.7.6-192 に示した。

表 2.7.6-191 被験者背景（非高齢者）【有効性解析対象集団】（国内 190-150 試験）

| 項目                                  | 分類       | 2 mg 群       |              |              | 3 mg 群       |              |              | 非高齢者<br>合計   |
|-------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     |          | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |              |
| 解析対象例数                              |          | 43           | 41           | 84           | 37           | 40           | 77           | 161          |
| 年齢<br>(歳)                           | 平均値      | 37.3         | 43.0         | 40.1         | 37.6         | 45.9         | 41.9         | 40.9         |
|                                     | 標準偏差     | 10.7         | 10.1         | 10.8         | 9.1          | 12.2         | 11.5         | 11.1         |
|                                     | 中央値      | 36.0         | 41.0         | 39.0         | 36.0         | 47.5         | 39.0         | 39.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 21, 64       | 22, 64       | 21, 64       | 21, 60       | 23, 64       | 21, 64       | 21, 64       |
|                                     | 35 以下    | 20 (46.5)    | 8 (19.5)     | 28 (33.3)    | 17 (45.9)    | 10 (25.0)    | 27 (35.1)    | 55 (34.2)    |
|                                     | 35 超     | 23 (53.5)    | 33 (80.5)    | 56 (66.7)    | 20 (54.1)    | 30 (75.0)    | 50 (64.9)    | 106 (65.8)   |
| 性別                                  | 男        | 11 (25.6)    | 18 (43.9)    | 29 (34.5)    | 22 (59.5)    | 19 (47.5)    | 41 (53.2)    | 70 (43.5)    |
|                                     | 女        | 32 (74.4)    | 23 (56.1)    | 55 (65.5)    | 15 (40.5)    | 21 (52.5)    | 36 (46.8)    | 91 (56.5)    |
| 身長<br>(cm)                          | 平均値      | 161.63       | 164.69       | 163.13       | 165.34       | 162.95       | 164.10       | 163.59       |
|                                     | 標準偏差     | 7.07         | 7.99         | 7.64         | 9.45         | 8.76         | 9.12         | 8.37         |
|                                     | 中央値      | 160.50       | 163.70       | 162.25       | 167.80       | 161.70       | 164.00       | 163.00       |
|                                     | 最小値, 最大値 | 149.8, 179.0 | 149.9, 182.4 | 149.8, 182.4 | 151.0, 185.0 | 143.8, 182.1 | 143.8, 185.0 | 143.8, 185.0 |
| 体重<br>(kg)                          | 平均値      | 59.40        | 65.43        | 62.34        | 64.28        | 59.75        | 61.93        | 62.14        |
|                                     | 標準偏差     | 13.54        | 14.35        | 14.18        | 15.92        | 9.67         | 13.17        | 13.66        |
|                                     | 中央値      | 54.80        | 63.60        | 57.95        | 61.00        | 59.00        | 59.90        | 59.00        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 43.0, 93.9   | 45.7, 108.0  | 43.0, 108.0  | 40.8, 105.6  | 44.0, 82.0   | 40.8, 105.6  | 40.8, 108.0  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> )         | 平均値      | 22.59        | 23.99        | 23.27        | 23.26        | 22.49        | 22.86        | 23.07        |
|                                     | 標準偏差     | 4.22         | 4.24         | 4.26         | 3.98         | 3.19         | 3.59         | 3.95         |
|                                     | 中央値      | 21.20        | 23.10        | 21.80        | 22.70        | 21.90        | 22.10        | 22.00        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 16.0, 38.4   | 19.0, 36.1   | 16.0, 38.4   | 17.9, 33.1   | 18.6, 32.0   | 17.9, 33.1   | 16.0, 38.4   |
|                                     | 25 以下    | 34 (79.1)    | 26 (63.4)    | 60 (71.4)    | 25 (67.6)    | 31 (77.5)    | 56 (72.7)    | 116 (72.0)   |
|                                     | 25 超     | 9 (20.9)     | 15 (36.6)    | 24 (28.6)    | 12 (32.4)    | 9 (22.5)     | 21 (27.3)    | 45 (28.0)    |
| 睡眠<br>潜時 <sup>a)</sup><br>(分)       | 平均値      | 78.5         | 64.8         | 71.8         | 65.7         | 62.4         | 64.0         | 68.1         |
|                                     | 標準偏差     | 62.8         | 41.3         | 53.5         | 46.0         | 38.9         | 42.2         | 48.5         |
|                                     | 中央値      | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 55.0         | 60.0         | 60.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 20.0, 285.0  | 15.0, 180.0  | 15.0, 285.0  | 20.0, 210.0  | 20.0, 200.0  | 20.0, 210.0  | 15.0, 285.0  |
| 総睡眠<br>時間 <sup>a)</sup><br>(分)      | 平均値      | 296.5        | 284.7        | 290.7        | 315.3        | 301.6        | 308.2        | 299.1        |
|                                     | 標準偏差     | 46.8         | 40.6         | 44.0         | 60.5         | 54.9         | 57.7         | 51.6         |
|                                     | 中央値      | 300.0        | 290.0        | 300.0        | 330.0        | 300.0        | 305.0        | 300.0        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 190.0, 410.0 | 180.0, 360.0 | 180.0, 410.0 | 95.0, 420.0  | 185.0, 420.0 | 95.0, 420.0  | 95.0, 420.0  |
| 中途<br>覚醒<br>時間 <sup>a)</sup><br>(分) | 平均値      | 51.7         | 54.9         | 53.2         | 40.8         | 43.8         | 42.3         | 48.0         |
|                                     | 標準偏差     | 41.5         | 42.6         | 41.8         | 40.5         | 41.6         | 40.8         | 41.6         |
|                                     | 中央値      | 40.0         | 60.0         | 45.0         | 30.0         | 33.8         | 30.0         | 40.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 0.0, 180.0   | 0.0, 165.0   | 0.0, 180.0   | 0.0, 155.0   | 0.0, 180.0   | 0.0, 180.0   | 0.0, 180.0   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-4 から抜粋)

カテゴリー解析の数値は該当例数, ( ) 内は解析対象例数 (有効性解析対象集団) に対する割合 (%)

a) 患者日誌のベースライン (観察期, 治験薬投与前) のデータ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-192 被験者背景（高齢者）【有効性解析対象集団】（国内 190-150 試験）

| 項目                                  | 分類       | 1 mg 群       |              |              | 2 mg 群       |              |              | 高齢者<br>合計    |
|-------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     |          | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |              |
| 解析対象例数                              |          | 38           | 42           | 80           | 42           | 41           | 83           | 163          |
| 年齢<br>(歳)                           | 平均値      | 71.5         | 69.5         | 70.4         | 70.3         | 71.0         | 70.7         | 70.6         |
|                                     | 標準偏差     | 5.0          | 3.9          | 4.5          | 5.1          | 4.4          | 4.7          | 4.6          |
|                                     | 中央値      | 70.0         | 69.0         | 69.0         | 68.0         | 70.0         | 70.0         | 69.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 66, 84       | 65, 79       | 65, 84       | 65, 83       | 65, 82       | 65, 83       | 65, 84       |
| 性別                                  | 男        | 20 (52.6)    | 15 (35.7)    | 35 (43.8)    | 20 (47.6)    | 14 (34.1)    | 34 (41.0)    | 69 (42.3)    |
|                                     | 女        | 18 (47.4)    | 27 (64.3)    | 45 (56.3)    | 22 (52.4)    | 27 (65.9)    | 49 (59.0)    | 94 (57.7)    |
| 身長<br>(cm)                          | 平均値      | 158.14       | 156.17       | 157.11       | 155.41       | 156.50       | 155.95       | 156.52       |
|                                     | 標準偏差     | 7.34         | 8.85         | 8.18         | 8.10         | 9.16         | 8.60         | 8.39         |
|                                     | 中央値      | 158.40       | 155.05       | 157.75       | 154.75       | 154.10       | 154.40       | 155.00       |
|                                     | 最小値, 最大値 | 139.6, 175.5 | 140.1, 175.5 | 139.6, 175.5 | 137.5, 170.0 | 144.7, 176.0 | 137.5, 176.0 | 137.5, 176.0 |
| 体重<br>(kg)                          | 平均値      | 57.31        | 56.84        | 57.06        | 55.72        | 57.77        | 56.73        | 56.90        |
|                                     | 標準偏差     | 10.60        | 11.28        | 10.90        | 9.32         | 10.73        | 10.03        | 10.43        |
|                                     | 中央値      | 59.75        | 56.25        | 58.50        | 53.10        | 58.50        | 55.40        | 56.10        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 33.5, 85.4   | 37.4, 90.7   | 33.5, 90.7   | 43.8, 80.5   | 38.0, 77.0   | 38.0, 80.5   | 33.5, 90.7   |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> )         | 平均値      | 22.81        | 23.14        | 22.98        | 23.05        | 23.48        | 23.26        | 23.12        |
|                                     | 標準偏差     | 3.35         | 3.10         | 3.21         | 3.27         | 3.27         | 3.26         | 3.23         |
|                                     | 中央値      | 22.85        | 23.45        | 23.00        | 22.45        | 23.80        | 22.90        | 23.00        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 15.1, 32.0   | 17.4, 32.6   | 15.1, 32.6   | 18.5, 32.0   | 18.0, 29.7   | 18.0, 32.0   | 15.1, 32.6   |
|                                     | 25 以下    | 29 (76.3)    | 33 (78.6)    | 62 (77.5)    | 32 (76.2)    | 26 (63.4)    | 58 (69.9)    | 120 (73.6)   |
|                                     | 25 超     | 9 (23.7)     | 9 (21.4)     | 18 (22.5)    | 10 (23.8)    | 15 (36.6)    | 25 (30.1)    | 43 (26.4)    |
| 睡眠<br>潜時 <sup>a)</sup><br>(分)       | 平均値      | 63.3         | 67.4         | 65.5         | 71.8         | 69.7         | 70.7         | 68.1         |
|                                     | 標準偏差     | 44.0         | 37.4         | 40.5         | 49.6         | 45.1         | 47.1         | 43.9         |
|                                     | 中央値      | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 60.0         | 60.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 15.0, 240.0  | 15.0, 150.0  | 15.0, 240.0  | 20.0, 250.0  | 20.0, 240.0  | 20.0, 250.0  | 15.0, 250.0  |
| 総睡眠<br>時間 <sup>a)</sup><br>(分)      | 平均値      | 317.6        | 311.1        | 314.2        | 310.2        | 305.6        | 307.90       | 311.0        |
|                                     | 標準偏差     | 77.1         | 70.4         | 73.2         | 67.2         | 52.4         | 60.0         | 66.70        |
|                                     | 中央値      | 330.0        | 310.0        | 320.0        | 330.0        | 300.0        | 310.0        | 315.0        |
|                                     | 最小値, 最大値 | 120.0, 450.0 | 70.0, 420.0  | 70.0, 450.0  | 110.0, 440.0 | 160.0, 430.0 | 110.0, 440.0 | 70.0, 450.0  |
| 中途<br>覚醒<br>時間 <sup>a)</sup><br>(分) | 平均値      | 66.7         | 57.1         | 61.6         | 65.6         | 72.1         | 68.8         | 65.3         |
|                                     | 標準偏差     | 56.9         | 48.1         | 52.3         | 63.0         | 63.6         | 63.0         | 57.9         |
|                                     | 中央値      | 60.0         | 40.0         | 60.0         | 35.0         | 50.0         | 40.0         | 50.0         |
|                                     | 最小値, 最大値 | 0.0, 220.0   | 10.0, 240.0  | 0.0, 240.0   | 0.0, 270.0   | 0.0, 240.0   | 0.0, 270.0   | 0.0, 270.0   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-5 から抜粋)

カテゴリーカル解析の数値は該当例数, ( ) 内は解析対象例数 (有効性解析対象集団) に対する割合 (%)

a) 患者日誌のベースライン (観察期, 治験薬投与前) のデータ

本治験では, 原発性不眠症患者, 身体疾患に伴う不眠症患者及び精神疾患に伴う不眠症患者を対象とした。このうち, 精神疾患にともなう不眠症患者を「精神疾患あり」, 原発性不眠症患者及び身体疾患に伴う不眠症患者を「精神疾患なし」の集団とし, 有効性等の解析においては, 投与群別のほか, 更に精神疾患の有無別で分類 (「精神疾患あり」及び「精神疾患なし」) した場合の解析も実施した。

精神疾患に伴う不眠症患者のうち, M.I.N.I.を用いた診断により本治験の対象として適格であると判断された被験者は, 非高齢者で 54/80 例 (67.5%) [2 mg 群 28/43 例 (65.1%), 3 mg 群 26/37 例 (70.3%)], 高齢者で 68/80 例 (85.0%) [1 mg 群 33/38 例 (86.8%), 2 mg 群 35/42 例

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

(83.3%)」であり、それ以外の被験者は、臨床所見に基づいて精神疾患に伴う不眠症と判断された。M.I.N.I.による精神疾患の診断名ごとの該当例数（重複回答あり）は、非高齢者では、大うつ病エピソード 40 例（2 mg 群 24 例及び 3 mg 群 16 例、以下同様の順に記載）、メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソード 25 例（16 例及び 9 例）、強迫性障害 8 例（5 例及び 3 例）、パニック障害 7 例（1 例及び 6 例）、気分変調症 5 例（3 例及び 2 例）、全般性不安障害 5 例（3 例及び 2 例）、広場恐怖 5 例（1 例及び 4 例）、精神病性障害 3 例（0 例及び 3 例）、社会恐怖（社会不安障害）2 例（0 例及び 2 例）であった。また、高齢者では、大うつ病エピソード 41 例（1 mg 群 23 例及び 2 mg 群 18 例、以下同様の順に記載）、メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソード 10 例（8 例及び 2 例）、気分変調症 9 例（4 例及び 5 例）、全般性不安障害 8 例（3 例及び 5 例）、広場恐怖 5 例（3 例及び 2 例）、パニック障害 4 例（2 例及び 2 例）、社会恐怖（社会不安障害）3 例（1 例及び 2 例）、精神病性障害 2 例（0 例及び 2 例）、強迫性障害 1 例（0 例及び 1 例）であった。

一方、「精神疾患なし」の集団の多くは原発性不眠症患者であり、「精神疾患なし」の集団に含まれる原発性不眠症患者の割合は、非高齢者で 80/81 例（98.8%）[2 mg 群 41/41 例（100.0%）、3 mg 群 39/40 例（97.5%）]、高齢者で 76/83 例（91.6%）[1 mg 群 38/42 例（90.5%）、2 mg 群 38/41 例（92.7%）]であった。なお、身体疾患に伴う不眠症患者は、非高齢者 2 mg 群 0/41 例、非高齢者 3 mg 群 1/40 例（身体疾患：自律神経失調症）、高齢者 1 mg 群 4/42 例（身体疾患：神経痛、糖尿病、神経性頻尿、掻痒症、各 1 例）、高齢者 2 mg 群 3/41 例（身体疾患：糖尿病、更年期障害、2 型糖尿病、各 1 例）であった。

本治験では、治験薬投与開始 4 週間後の来院日（Visit 4）に、増量用の治験薬を追加投与するか否かの判断を実施した。実際に増量されたのは、非高齢者 2 mg 群及び高齢者 1 mg 群で増量適と判断された被験者のみであり、これらの患者には、二重盲検下で 1 mg 錠 1 錠が追加された。一方、非高齢者 3 mg 群及び高齢者 2 mg 群で増量適と判断された被験者については、二重盲検下でプラセボ 1 mg 錠 1 錠が追加され、エスゾピクロンの投与量は増量適否判定前後で変わらなかった。

有効性解析対象集団における非高齢者及び高齢者の増量適否判定の要約をそれぞれ表 2.7.6-193 及び表 2.7.6-194 に示した。

非高齢者において、増量適と判定された被験者の割合は 2 mg 群 8.5%（7/82 例）及び 3 mg 群 5.5%（4/73 例）であり、2 mg 群の 91.5%（75/82 例）及び 3 mg 群の 94.5%（69/73 例）は増量不適と判定された。増量不適と判定された理由（重複あり）は、「患者日誌の結果、ベースラインと比べて投与 4 週で、睡眠潜時及び総睡眠時間の両方に改善が認められたため」2 mg 群 67 例及び 3 mg 群 61 例、「睡眠症状全般改善度の結果が、著明に改善した又は改善したであったため」2 mg 群 73 例及び 3 mg 群 64 例、「治験責任医師又は治験分担医師により、安全性の観点から増量しても問題ないと判断されなかったため」2 mg 群 0 例及び 3 mg 群 2 例であった。

高齢者において、増量適と判定された被験者の割合は 1 mg 群 5.4%（4/74 例）及び 2 mg 群 2.6%（2/78 例）であり、1 mg 群の 94.6%（70/74 例）及び 2 mg 群の 97.4%（76/78 例）は増量不適と判定された。増量不適と判定された理由（重複あり）は、「患者日誌の結果、ベースラインと比べて投与 4 週で、睡眠潜時及び総睡眠時間の両方に改善が認められたため」1 mg 群 63 例及び 2 mg 群 71 例、「睡眠症状全般改善度の結果が、著明に改善した又は改善したであったため」1 mg 群 66 例及び 2 mg 群 72 例、「治験責任医師又は治験分担医師により、安全性の観点から増量しても問題ないと判断されなかったため」1 mg 群 2 例及び 2 mg 群 1 例であった。

増量適否判定において、非高齢者 2 mg 群及び高齢者 1 mg 群で増量適と判定された被験者の割合は、それぞれ 8.5%（7/82 例）及び 5.4%（4/74 例）のみであった。非高齢者 2 mg 群及び高齢者 1 mg 群において、有効性の面から増量する必要はないと判断された被験者の割合は、増量適否判定の対象となった被験者のうちの 91.5%（75/82 例）及び 91.9%（68/74 例）と高かった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-193 増量適否判定の要約（非高齢者）【有効性解析対象集団】（国内 190-150 試験）

| 項目                        | 分類                          | 2 mg 群     |            |            | 3 mg 群     |            |           |
|---------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
|                           |                             | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 増量適否判定対象例数                |                             | 41         | 41         | 82         | 35         | 38         | 73        |
| 増量適否判定                    | 適                           | 2 (4.9)    | 5 (12.2)   | 7 (8.5)    | 3 (8.6)    | 1 (2.6)    | 4 (5.5)   |
|                           | 不適                          | 39 (95.1)  | 36 (87.8)  | 75 (91.5)  | 32 (91.4)  | 37 (97.4)  | 69 (94.5) |
| 睡眠潜時及び<br>総睡眠時間<br>(患者日誌) | データの不足 <sup>a), b)</sup>    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |
|                           | いずれも改善 <sup>a), c)</sup>    | 36 (87.8)  | 31 (75.6)  | 67 (81.7)  | 28 (80.0)  | 33 (86.8)  | 61 (83.6) |
|                           | 少なくとも一方が改善せず <sup>c)</sup>  | 5 (12.2)   | 10 (24.4)  | 15 (18.3)  | 7 (20.0)   | 5 (13.2)   | 12 (16.4) |
| 睡眠症状<br>全般改善度             | 著明に改善した又は改善した <sup>a)</sup> | 38 (92.7)  | 35 (85.4)  | 73 (89.0)  | 29 (82.9)  | 35 (92.1)  | 64 (87.7) |
|                           | 変わらなかった                     | 3 (7.3)    | 6 (14.6)   | 9 (11.0)   | 5 (14.3)   | 3 (7.9)    | 8 (11.0)  |
|                           | 悪化した                        | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (2.9)    | 0 (0.0)    | 1 (1.4)   |
| 安全性                       | 安全性の観点から増量不適 <sup>a)</sup>  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (2.9)    | 1 (2.6)    | 2 (2.7)   |
|                           | 安全性の観点から増量適                 | 41 (100.0) | 41 (100.0) | 82 (100.0) | 34 (97.1)  | 37 (97.4)  | 71 (97.3) |
| 増量不適<br>判定理由<br>(重複あり)    | 有効性の観点から増量不適                | 39 (95.1)  | 36 (87.8)  | 75 (91.5)  | 31 (88.6)  | 37 (97.4)  | 68 (93.2) |
|                           | 患者日誌のみ改善                    | 1 (2.6)    | 1 (2.8)    | 2 (2.7)    | 2 (6.5)    | 2 (5.4)    | 4 (5.9)   |
|                           | 睡眠症状全般改善度のみ改善               | 3 (7.7)    | 5 (13.9)   | 8 (10.7)   | 3 (9.7)    | 4 (10.8)   | 7 (10.3)  |
|                           | いずれも改善                      | 35 (89.7)  | 30 (83.3)  | 65 (86.7)  | 26 (83.9)  | 31 (83.8)  | 57 (83.8) |
|                           | 安全性の観点から増量不適                | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (2.9)    | 1 (2.6)    | 2 (2.7)   |
|                           | 有効性及び安全性の<br>両方から増量不適       | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (2.6)    | 1 (1.4)   |

数値は該当例数, ( ) 内は増量適否判定対象例数に対する割合 (%) (添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-6)

a) 該当した場合には増量不可

b) 「治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に連続した 2 日分以上のデータがない」又は「治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に合計で 3 日分以上のデータがない」

c) ベースライン（投与開始日前 1 週間の平均値）と投与 4 週（投与 4 週の来院日の前 1 週間の平均値）を比較

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-194 増量適否判定の要約（高齢者）【有効性解析対象集団】（国内 190-150 試験）

| 項目                        | 分類                          | 1 mg 群        |            |           | 2 mg 群     |            |           |           |
|---------------------------|-----------------------------|---------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
|                           |                             | 精神疾患<br>あり    | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |           |
| 増量適否判定対象例数                |                             | 34            | 40         | 74        | 42         | 36         | 78        |           |
| 増量適否判定                    | 適                           | 2 (5.9)       | 2 (5.0)    | 4 (5.4)   | 1 (2.4)    | 1 (2.8)    | 2 (2.6)   |           |
|                           | 不適                          | 32 (94.1)     | 38 (95.0)  | 70 (94.6) | 41 (97.6)  | 35 (97.2)  | 76 (97.4) |           |
| 睡眠潜時及び<br>総睡眠時間<br>(患者日誌) | データの不足 <sup>a), b)</sup>    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |           |
|                           | いずれも改善 <sup>a), c)</sup>    | 29 (85.3)     | 34 (85.0)  | 63 (85.1) | 39 (92.9)  | 32 (88.9)  | 71 (91.0) |           |
|                           | 少なくとも一方が改善せず <sup>c)</sup>  | 5 (14.7)      | 6 (15.0)   | 11 (14.9) | 3 (7.1)    | 4 (11.1)   | 7 (9.0)   |           |
| 睡眠症状<br>全般改善度             | 著明に改善した又は改善した <sup>a)</sup> | 31 (91.2)     | 35 (87.5)  | 66 (89.2) | 38 (90.5)  | 34 (94.4)  | 72 (92.3) |           |
|                           | 変わらなかった                     | 2 (5.9)       | 5 (12.5)   | 7 (9.5)   | 4 (9.5)    | 2 (5.6)    | 6 (7.7)   |           |
|                           | 悪化した                        | 1 (2.9)       | 0 (0.0)    | 1 (1.4)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |           |
| 安全性                       | 安全性の観点から増量不適 <sup>a)</sup>  | 1 (2.9)       | 1 (2.5)    | 2 (2.7)   | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)   |           |
|                           | 安全性の観点から増量適                 | 33 (97.1)     | 39 (97.5)  | 72 (97.3) | 41 (97.6)  | 36 (100.0) | 77 (98.7) |           |
| 増量不適<br>判定理由<br>(重複あり)    | 有効性の観点から増量不適                | 31 (91.2)     | 37 (92.5)  | 68 (91.9) | 41 (97.6)  | 35 (97.2)  | 76 (97.4) |           |
|                           |                             | 患者日誌のみ改善      | 0 (0.0)    | 2 (5.4)   | 2 (2.9)    | 3 (7.3)    | 1 (2.9)   | 4 (5.3)   |
|                           |                             | 睡眠症状全般改善度のみ改善 | 2 (6.5)    | 3 (8.1)   | 5 (7.4)    | 2 (4.9)    | 3 (8.6)   | 5 (6.6)   |
|                           |                             | いずれも改善        | 29 (93.5)  | 32 (86.5) | 61 (89.7)  | 36 (87.8)  | 31 (88.6) | 67 (88.2) |
|                           | 安全性の観点から増量不適                | 1 (2.9)       | 1 (2.5)    | 2 (2.7)   | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)   |           |
|                           | 有効性及び安全性の<br>両方から増量不適       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.3)   |           |

数値は該当例数, ( ) 内は増量適否判定対象例数に対する割合 (%)

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-7)

a) 該当した場合には増量不可

b) 「治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に連続した 2 日以上 of データがない」又は「治験薬投与開始 4 週間後の来院日の前 1 週間に合計で 3 日以上 of データがない」

c) ベースライン (投与開始日前 1 週間の平均値) と投与 4 週 (投与 4 週の来院日の前 1 週間の平均値) を比較

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.25.4 有効性の結果****2.7.6.25.4.1 患者日誌**

本治験では、被験者の自覚的な臨床症状に基づいて薬効を評価するため、治験薬投与開始日（治療期登録日）の前 1 週間、及び治験薬投与開始日から 4 週間後の来院日までの間、患者日誌を用いて、睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間等を被験者が具体的に記載することとした。各評価時期のうち、各週（投与 1 週、投与 2 週、投与 3 週、投与 4 週）の代表値はそれぞれ 7 日間の中央値とした。また、最終週（LOCF）は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前（観察期）は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

**2.7.6.25.4.1.1 睡眠潜時**

非高齢者における投与群別の睡眠潜時の中央値の棒グラフを図 2.7.6-47 に、投与群別の睡眠潜時を表 2.7.6-195 に、睡眠潜時の投与前からの変化量を表 2.7.6-196 に示した。また、高齢者における投与群別の睡眠潜時の中央値の棒グラフを図 2.7.6-48 に、投与群別の睡眠潜時を表 2.7.6-197 に、睡眠潜時の投与前からの変化量を表 2.7.6-198 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週、投与 2 週、投与 3 週、投与 4 週、最終週（LOCF）及び全体] でも、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた（すべて  $p < 0.001$ ；各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定、以下、対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた（すべて  $p < 0.001$ ；対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）。

非高齢者の投与前及び最終週における睡眠潜時の中央値（最小値、最大値）は、2 mg 群では 60.0 (15.0, 285.0) 分 [精神疾患あり：60.0 (20.0, 285.0) 分／精神疾患なし：60.0 (15.0, 180.0) 分、以下、同様に精神疾患の有無別集計を併記] 及び 20.0 (0.0, 300.0) 分 [20.0 (0.0, 150.0) 分／20.0 (2.0, 300.0) 分] であり、3 mg 群では 60.0 (20.0, 210.0) 分 [60.0 (20.0, 210.0) 分／55.0 (20.0, 200.0) 分] 及び 20.0 (2.0, 180.0) 分 [20.0 (5.0, 120.0) 分／20.0 (2.0, 180.0) 分] であった。また、最終週における睡眠潜時の投与前からの変化量の中央値（最小値、最大値）は、2 mg 群では -30.0 (-280.0, 210.0) 分 [-30.0 (-280.0, 30.0) 分／-25.0 (-120.0, 210.0) 分]、3 mg 群では -25.0 (-170.0, 60.0) 分 [-30.0 (-150.0, 30.0) 分／-20.0 (-170.0, 60.0) 分] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた（すべて  $p < 0.001$ ；対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた（すべて  $p < 0.001$ ；対数変換値を用いた 1 標本 t 検定）。

高齢者の投与前及び最終週における睡眠潜時の中央値（最小値、最大値）は、1 mg 群では 60.0 (15.0, 240.0) 分 [60.0 (15.0, 240.0) 分／60.0 (15.0, 150.0) 分] 及び 20.0 (0.0, 180.0) 分 [20.0 (0.0, 180.0) 分／30.0 (5.0, 120.0) 分]、2 mg 群では 60.0 (20.0, 250.0) 分 [60.0 (20.0, 250.0) 分／60.0 (20.0, 240.0) 分] 及び 30.0 (0.0, 187.5) 分 [30.0 (0.0, 80.0) 分／30.0 (5.0, 187.5) 分] であった。また、最終週における睡眠潜時の投与前からの変化量の中央値（最小値、最大値）は、1 mg 群では -27.5 (-160.0, 30.0) 分 [-27.5 (-160.0, 30.0) 分／-27.5 (-108.0, 30.0) 分]、2 mg 群では -30.0 (-210.0, 100.0) 分 [-30.0 (-200.0, 15.0) 分／-30.0 (-210.0, 100.0) 分] であった。

なお、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群、あるいは高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群の間で、各評価時期の実測値の代表値を自然対数変換したデータを応答変数とし、投与群と精神疾患の有無の 2

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

要因を説明変数として含めた分散分析モデルを用いて群間比較（以下，対数変換値を用いた分散分析）を行った。最終週における睡眠潜時の中央値（最小値，最大値）は，非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群では 20.0（0.0，300.0）分及び 20.0（2.0，180.0）分（ $p=0.979$ ；対数変換値を用いた分散分析），高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群では 20.0（0.0，180.0）分及び 30.0（0.0，187.5）分（ $p=0.452$ ；対数変換値を用いた分散分析）であり，投与量による睡眠潜時の有意な違いは認められなかった。また，非高齢者及び高齢者とも，そのほかのいずれの評価時期においても，投与量による睡眠潜時の有意な違いは認められなかった。

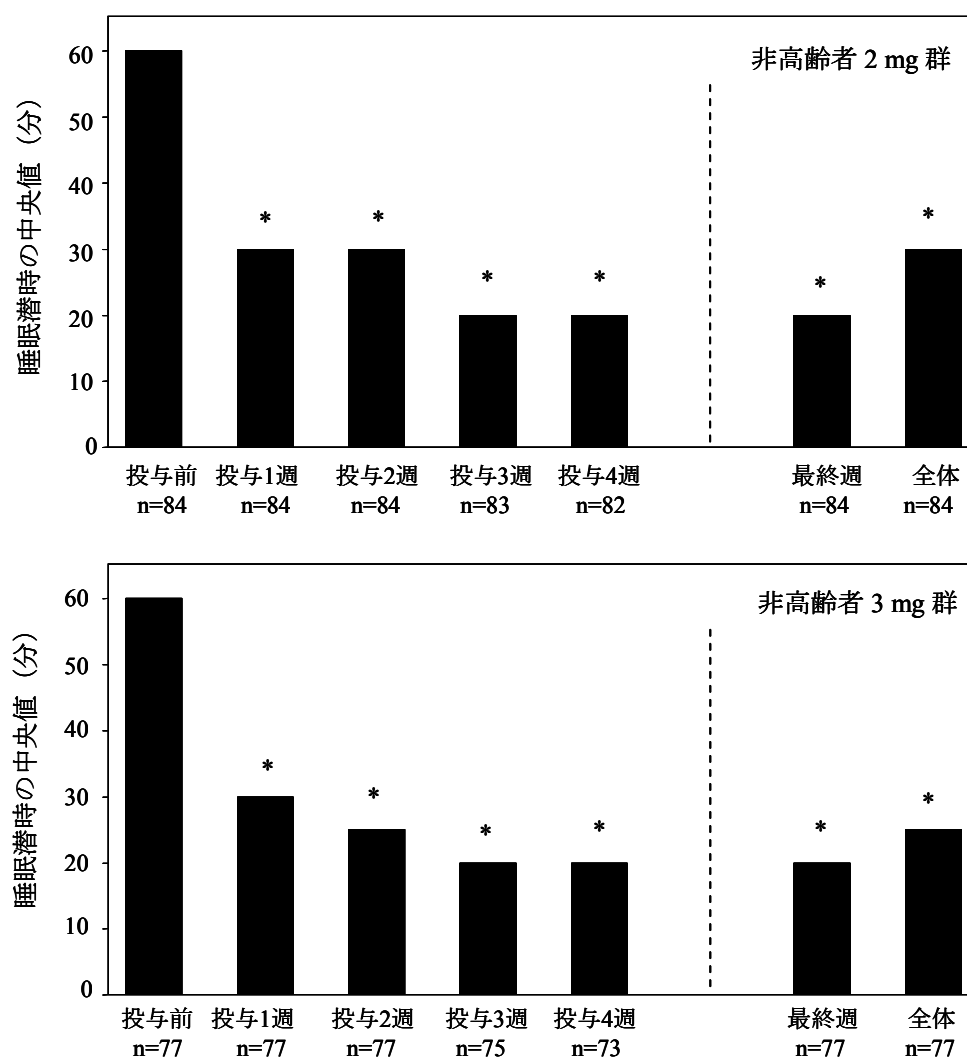


図 2.7.6-47 非高齢者における睡眠潜時の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-3）

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し，投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に，治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p<0.05$ )



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-195 非高齢者における睡眠潜時（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠潜時<br>(分)           | 2 mg 群      |             |             | 3 mg 群      |             |             |
|---------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり  | 精神疾患<br>なし  | 合計          | 精神疾患<br>あり  | 精神疾患<br>なし  | 合計          |
| 投与前           | 例数                    | 43          | 41          | 84          | 37          | 40          | 77          |
|               | 平均値±標準偏差              | 78.5±62.8   | 64.8±41.3   | 71.8±53.5   | 65.7±46.0   | 62.4±38.9   | 64.0±42.2   |
|               | 中央値                   | 60.0        | 60.0        | 60.0        | 60.0        | 55.0        | 60.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 20.0, 285.0 | 15.0, 180.0 | 15.0, 285.0 | 20.0, 210.0 | 20.0, 200.0 | 20.0, 210.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 43          | 41          | 84          | 37          | 40          | 77          |
|               | 平均値±標準偏差              | 39.3±35.6   | 43.5±44.6   | 41.3±40.0   | 33.1±35.7   | 36.6±26.1   | 34.9±30.9   |
|               | 中央値                   | 30.0        | 30.0        | 30.0        | 25.0        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 5.0, 180.0  | 2.0, 240.0  | 2.0, 240.0  | 5.0, 180.0  | 5.0, 120.0  | 5.0, 180.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 2 週        | 例数                    | 43          | 41          | 84          | 37          | 40          | 77          |
|               | 平均値±標準偏差              | 34.0±30.9   | 39.0±37.3   | 36.4±34.0   | 29.1±24.9   | 35.2±27.4   | 32.3±26.2   |
|               | 中央値                   | 30.0        | 30.0        | 30.0        | 20.0        | 30.0        | 25.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 150.0  | 1.0, 180.0  | 0.0, 180.0  | 0.0, 120.0  | 2.0, 120.0  | 0.0, 120.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 3 週        | 例数                    | 42          | 41          | 83          | 36          | 39          | 75          |
|               | 平均値±標準偏差              | 27.8±20.0   | 34.3±26.1   | 31.0±23.3   | 31.1±29.3   | 29.5±20.0   | 30.3±24.7   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 30.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 90.0   | 2.0, 90.0   | 0.0, 90.0   | 5.0, 140.0  | 2.0, 90.0   | 2.0, 140.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 4 週        | 例数                    | 41          | 41          | 82          | 35          | 38          | 73          |
|               | 平均値±標準偏差              | 25.0±17.9   | 44.2±55.3   | 34.6±42.0   | 26.3±21.3   | 31.2±35.7   | 28.8±29.6   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 60.0   | 2.5, 270.0  | 0.0, 270.0  | 5.0, 120.0  | 2.0, 180.0  | 2.0, 180.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 43          | 41          | 84          | 37          | 40          | 77          |
|               | 平均値±標準偏差              | 28.5±25.7   | 44.5±58.6   | 36.3±45.3   | 28.5±25.8   | 31.3±32.6   | 29.9±29.4   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        | 20.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 150.0  | 2.0, 300.0  | 0.0, 300.0  | 5.0, 120.0  | 2.0, 180.0  | 2.0, 180.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 全体            | 例数                    | 43          | 41          | 84          | 37          | 40          | 77          |
|               | 平均値±標準偏差              | 32.1±31.3   | 38.4±35.9   | 35.2±33.6   | 29.9±30.0   | 32.3±24.2   | 31.2±27.0   |
|               | 中央値                   | 30.0        | 30.0        | 30.0        | 20.0        | 28.8        | 25.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0  | 2.0, 180.0  | 0.0, 180.0  | 5.0, 150.0  | 2.0, 120.0  | 2.0, 150.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-10)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-196 非高齢者における睡眠潜時の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠潜時の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 2 mg 群        |               |               | 3 mg 群       |              |              |
|---------------|------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                                          | 精神疾患<br>あり    | 精神疾患<br>なし    | 合計            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |
| 投与 1 週        | 例数                                       | 43            | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -39.2±65.5    | -21.3±41.6    | -30.5±55.6    | -32.6±36.4   | -25.8±32.5   | -29.1±34.4   |
|               | 中央値                                      | -20.0         | -25.0         | -20.0         | -20.0        | -15.0        | -20.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -275.0, 120.0 | -120.0, 180.0 | -275.0, 180.0 | -165.0, 10.0 | -140.0, 15.0 | -165.0, 15.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                       | 43            | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -44.6±66.7    | -25.8±35.9    | -35.4±54.4    | -36.5±40.5   | -27.2±36.8   | -31.7±38.6   |
|               | 中央値                                      | -30.0         | -30.0         | -30.0         | -20.0        | -17.5        | -20.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -275.0, 60.0  | -100.0, 120.0 | -275.0, 120.0 | -180.0, 30.0 | -140.0, 30.0 | -180.0, 30.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                       | 42            | 41            | 83            | 36           | 39           | 75           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -48.3±62.9    | -30.4±28.0    | -39.5±49.4    | -31.7±31.4   | -32.1±38.6   | -31.9±35.1   |
|               | 中央値                                      | -30.0         | -30.0         | -30.0         | -30.0        | -25.0        | -30.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -275.0, 30.0  | -90.0, 20.0   | -275.0, 30.0  | -105.0, 30.0 | -150.0, 45.0 | -150.0, 45.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                       | 41            | 41            | 82            | 35           | 38           | 73           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -48.6±61.2    | -20.6±54.4    | -34.6±59.2    | -37.7±37.4   | -31.3±46.9   | -34.4±42.4   |
|               | 中央値                                      | -30.0         | -25.0         | -30.0         | -30.0        | -22.5        | -25.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -280.0, 30.0  | -120.0, 180.0 | -280.0, 180.0 | -150.0, 30.0 | -170.0, 75.0 | -170.0, 75.0 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                       | 43            | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -50.1±60.5    | -20.2±57.4    | -35.5±60.5    | -37.2±37.3   | -31.1±43.0   | -34.0±40.2   |
|               | 中央値                                      | -30.0         | -25.0         | -30.0         | -30.0        | -20.0        | -25.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -280.0, 30.0  | -120.0, 210.0 | -280.0, 210.0 | -150.0, 30.0 | -170.0, 60.0 | -170.0, 60.0 |
| 全体            | 例数                                       | 43            | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -46.4±63.2    | -26.4±34.1    | -36.7±51.8    | -35.7±35.3   | -30.1±35.7   | -32.8±35.4   |
|               | 中央値                                      | -30.0         | -30.0         | -30.0         | -25.0        | -20.0        | -25.0        |
|               | 最小値, 最大値                                 | -275.0, 60.0  | -90.0, 120.0  | -275.0, 120.0 | -150.0, 30.0 | -140.0, 15.0 | -150.0, 30.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-11)

a) 該当する評価時期の睡眠潜時-投与前（観察期）の睡眠潜時

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

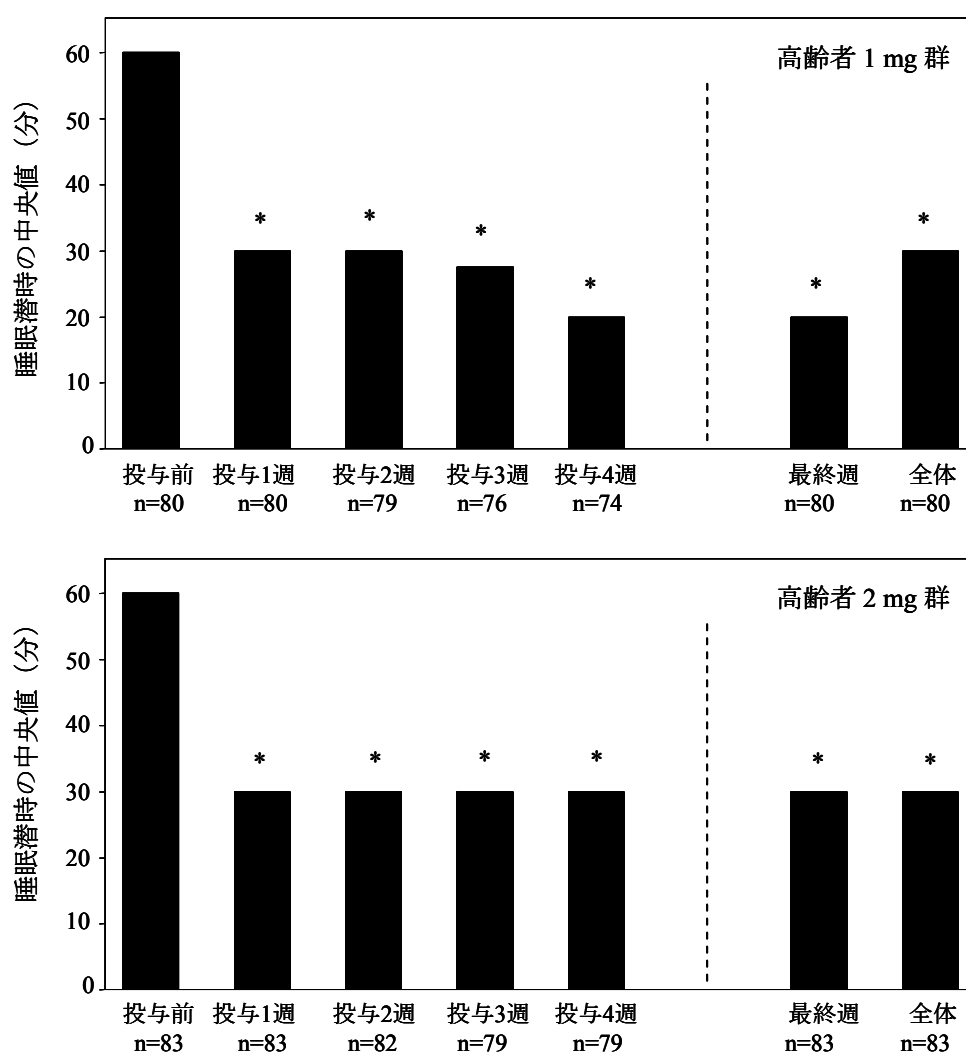


図 2.7.6-48 高齢者における睡眠潜時の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-4）

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p < 0.05$ )

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-197 高齢者における睡眠潜時（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠潜時<br>(分)           | 1 mg 群      |             |             | 2 mg 群      |             |             |
|---------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり  | 精神疾患<br>なし  | 合計          | 精神疾患<br>あり  | 精神疾患<br>なし  | 合計          |
| 投与前           | 例数                    | 38          | 42          | 80          | 42          | 41          | 83          |
|               | 平均値±標準偏差              | 63.3±44.0   | 67.4±37.4   | 65.5±40.5   | 71.8±49.6   | 69.7±45.1   | 70.7±47.1   |
|               | 中央値                   | 60.0        | 60.0        | 60.0        | 60.0        | 60.0        | 60.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 15.0, 240.0 | 15.0, 150.0 | 15.0, 240.0 | 20.0, 250.0 | 20.0, 240.0 | 20.0, 250.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 38          | 42          | 80          | 42          | 41          | 83          |
|               | 平均値±標準偏差              | 36.0±35.9   | 46.3±37.6   | 41.4±36.9   | 35.7±29.9   | 41.0±32.4   | 38.3±31.1   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 30.0        | 30.0        | 30.0        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 2.0, 180.0  | 3.0, 210.0  | 2.0, 210.0  | 0.0, 150.0  | 10.0, 187.5 | 0.0, 187.5  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 2 週        | 例数                    | 38          | 41          | 79          | 42          | 40          | 82          |
|               | 平均値±標準偏差              | 32.4±32.4   | 44.7±52.1   | 38.8±43.9   | 34.4±28.3   | 39.4±26.4   | 36.8±27.3   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 30.0        | 30.0        | 25.0        | 37.5        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 150.0  | 5.0, 300.0  | 0.0, 300.0  | 2.0, 120.0  | 5.0, 120.0  | 2.0, 120.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 3 週        | 例数                    | 36          | 40          | 76          | 42          | 37          | 79          |
|               | 平均値±標準偏差              | 29.1±33.1   | 34.6±24.4   | 32.0±28.8   | 31.4±28.7   | 32.3±20.7   | 31.8±25.1   |
|               | 中央値                   | 17.5        | 30.0        | 27.5        | 20.0        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 150.0  | 2.0, 120.0  | 0.0, 150.0  | 0.0, 120.0  | 0.0, 90.0   | 0.0, 120.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 投与 4 週        | 例数                    | 34          | 40          | 74          | 42          | 37          | 79          |
|               | 平均値±標準偏差              | 26.7±34.0   | 35.3±25.3   | 31.3±29.7   | 27.6±18.0   | 32.4±23.0   | 29.9±20.5   |
|               | 中央値                   | 17.5        | 30.0        | 20.0        | 30.0        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0  | 5.0, 120.0  | 0.0, 180.0  | 0.0, 75.0   | 5.0, 110.0  | 0.0, 110.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 38          | 42          | 80          | 42          | 41          | 83          |
|               | 平均値±標準偏差              | 29.1±34.7   | 33.9±26.0   | 31.6±30.3   | 27.9±19.8   | 38.7±34.6   | 33.3±28.5   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 30.0        | 20.0        | 30.0        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0  | 5.0, 120.0  | 0.0, 180.0  | 0.0, 80.0   | 5.0, 187.5  | 0.0, 187.5  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |
| 全体            | 例数                    | 38          | 42          | 80          | 42          | 41          | 83          |
|               | 平均値±標準偏差              | 28.9±29.1   | 37.3±29.9   | 33.3±29.6   | 28.9±21.7   | 38.7±32.0   | 33.8±27.6   |
|               | 中央値                   | 20.0        | 30.0        | 30.0        | 27.5        | 30.0        | 30.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 150.0  | 5.0, 150.0  | 0.0, 150.0  | 0.0, 90.0   | 5.0, 187.5  | 0.0, 187.5  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     | p<0.001     |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-12)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-198 高齢者における睡眠潜時の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠潜時の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 1 mg 群       |               |               | 2 mg 群       |               |               |
|---------------|------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
|               |                                          | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし    | 合計            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし    | 合計            |
| 投与 1 週        | 例数                                       | 38           | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -27.3±34.1   | -21.1±45.5    | -24.1±40.4    | -36.1±48.1   | -28.7±43.6    | -32.4±45.8    |
|               | 中央値                                      | -20.0        | -22.5         | -20.0         | -27.5        | -25.0         | -25.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -160.0, 60.0 | -105.0, 180.0 | -160.0, 180.0 | -190.0, 90.0 | -210.0, 40.0  | -210.0, 90.0  |
| 投与 2 週        | 例数                                       | 38           | 41            | 79            | 42           | 40            | 82            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -30.9±34.8   | -23.7±58.9    | -27.1±48.7    | -37.4±44.9   | -28.2±46.6    | -32.9±45.7    |
|               | 中央値                                      | -20.0        | -25.0         | -20.0         | -22.5        | -25.0         | -25.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -160.0, 30.0 | -108.0, 270.0 | -160.0, 270.0 | -180.0, 60.0 | -210.0, 100.0 | -210.0, 100.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                       | 36           | 40            | 76            | 42           | 37            | 79            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -34.9±35.0   | -33.9±36.0    | -34.4±35.3    | -40.4±43.2   | -36.2±40.0    | -38.4±41.5    |
|               | 中央値                                      | -25.0        | -25.0         | -25.0         | -30.0        | -30.0         | -30.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -150.0, 30.0 | -105.0, 70.0  | -150.0, 70.0  | -180.0, 30.0 | -210.0, 30.0  | -210.0, 30.0  |
| 投与 4 週        | 例数                                       | 34           | 40            | 74            | 42           | 37            | 79            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -37.4±35.4   | -33.3±36.7    | -35.2±35.9    | -44.1±44.8   | -36.2±41.4    | -40.4±43.2    |
|               | 中央値                                      | -30.0        | -30.0         | -30.0         | -30.0        | -30.0         | -30.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -160.0, 15.0 | -108.0, 50.0  | -160.0, 50.0  | -200.0, 13.0 | -215.0, 30.0  | -215.0, 30.0  |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                       | 38           | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -34.2±35.7   | -33.5±34.3    | -33.8±34.7    | -43.9±45.1   | -30.9±45.8    | -37.5±45.7    |
|               | 中央値                                      | -27.5        | -27.5         | -27.5         | -30.0        | -30.0         | -30.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -160.0, 30.0 | -108.0, 30.0  | -160.0, 30.0  | -200.0, 15.0 | -210.0, 100.0 | -210.0, 100.0 |
| 全体            | 例数                                       | 38           | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                 | -34.4±32.5   | -30.1±38.4    | -32.1±35.6    | -42.9±43.0   | -30.9±42.0    | -37.0±42.7    |
|               | 中央値                                      | -27.5        | -28.8         | -28.8         | -30.0        | -27.0         | -30.0         |
|               | 最小値, 最大値                                 | -160.0, 15.0 | -103.0, 90.0  | -160.0, 90.0  | -180.0, 10.0 | -210.0, 65.0  | -210.0, 65.0  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-13)

a) 該当する評価時期の睡眠潜時-投与前（観察期）の睡眠潜時

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.1.2 総睡眠時間

非高齢者における投与群別の総睡眠時間の中央値の棒グラフを図 2.7.6-49 に、投与群別の総睡眠時間を表 2.7.6-199 に、総睡眠時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-200 に示した。また、高齢者における投与群別の総睡眠時間の中央値の棒グラフを図 2.7.6-50 に、投与群別の総睡眠時間を表 2.7.6-201 に示し、総睡眠時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-202 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週, 投与 2 週, 投与 3 週, 投与 4 週, 最終週 (LOCF) 及び全体] でも、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

非高齢者の投与前及び最終週における総睡眠時間の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では 300.0 (180.0, 410.0) 分 [精神疾患あり: 300.0 (190.0, 410.0) 分/精神疾患なし: 290.0 (180.0, 360.0) 分, 以下, 同様に精神疾患の有無別集計を併記] 及び 360.0 (180.0, 480.0) 分 [360.0 (245.0, 480.0) 分/340.0 (180.0, 460.0) 分], 3 mg 群では 305.0 (95.0, 420.0) 分 [330.0 (95.0, 420.0) 分/300.0 (185.0, 420.0) 分] 及び 380.0 (170.0, 490.0) 分 [390.0 (240.0, 470.0) 分/360.0 (170.0, 490.0) 分] であった。また、最終週における総睡眠時間の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では 60.0 (-120.0, 230.0) 分 [60.0 (-50.0, 230.0) 分/60.0 (-120.0, 170.0) 分], 3 mg 群では 50.0 (-90.0, 355.0) 分 [60.0 (-90.0, 355.0) 分/50.0 (-40.0, 240.0) 分] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

高齢者の投与前及び最終週における総睡眠時間の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では 320.0 (70.0, 450.0) 分 [330.0 (120.0, 450.0) 分/310.0 (70.0, 420.0) 分] 及び 390.0 (120.0, 540.0) 分 [417.5 (210.0, 540.0) 分/380.0 (120.0, 465.0) 分], 2 mg 群では 310.0 (110.0, 440.0) 分 [330.0 (110.0, 440.0) 分/300.0 (160.0, 430.0) 分] 及び 380.0 (195.0, 540.0) 分 [410.0 (200.0, 540.0) 分/370.0 (195.0, 470.0) 分] であった。また、最終週における総睡眠時間の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では 60.0 (-120.0, 360.0) 分 [60.0 (-120.0, 360.0) 分/55.0 (-7.5, 221.0) 分], 2 mg 群では 70.0 (-90.0, 360.0) 分 [90.0 (-90.0, 360.0) 分/60.0 (-65.0, 250.0) 分] であった。

なお、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群, あるいは高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群の間で、各評価時期の実測値の代表値を自然対数変換したデータを応答変数とし、投与群と精神疾患の有無の 2 要因を説明変数として含めた分散分析モデルを用いて群間比較 (以下, 対数変換値を用いた分散分析) を行った。最終週における総睡眠時間の中央値 (最小値, 最大値) は、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群では 360.0 (180.0, 480.0) 分及び 380.0 (170.0, 490.0) 分 ( $p = 0.203$ ; 対数変換値を用いた分散分析), 高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群では 390.0 (120.0, 540.0) 分及び 380.0 (195.0, 540.0) 分 ( $p = 0.796$ ; 対数変換値を用いた分散分析) であり、投与量による総睡眠時間の有意な違いは認められなかった。また、非高齢者及び高齢者とも、そのほかのいずれの評価時期においても、投与量による総睡眠時間の有意な違いは認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

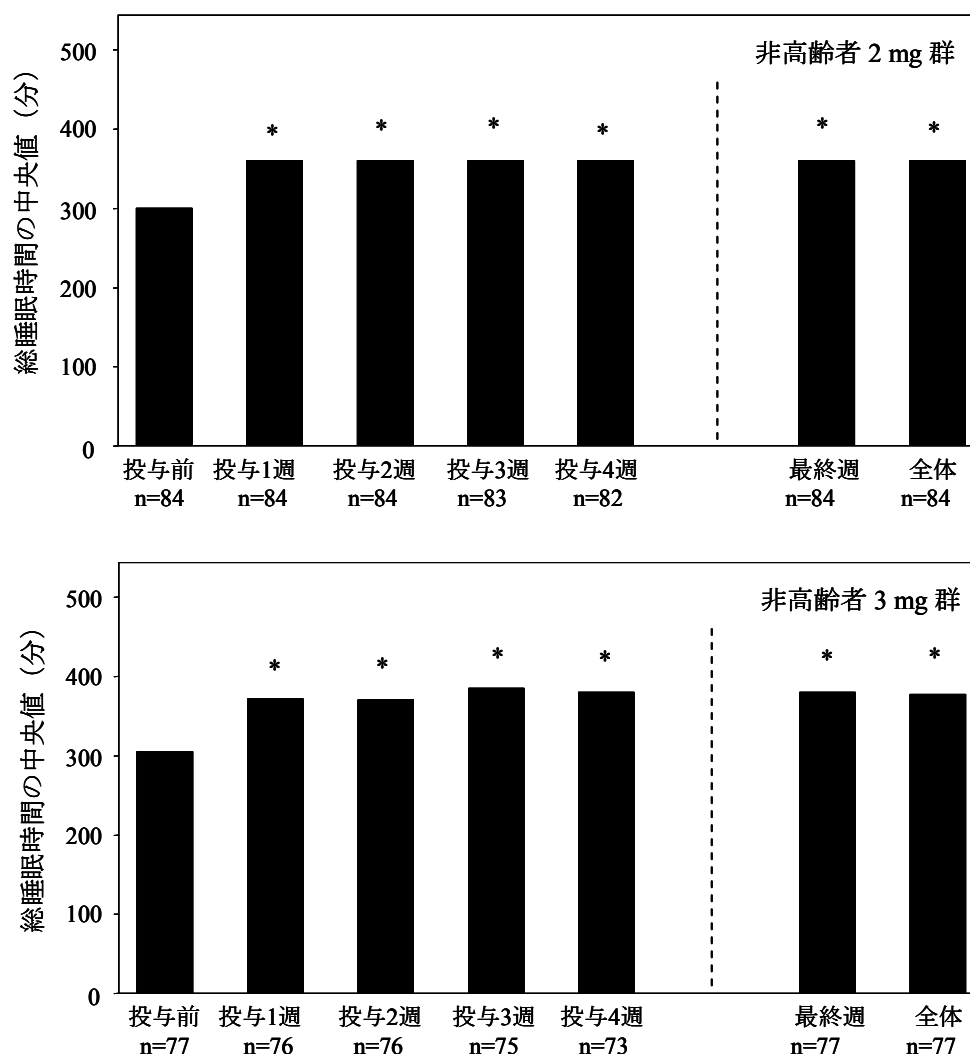


図 2.7.6-49 非高齢者における総睡眠時間の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

(添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-5)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p < 0.05$ )

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-199 非高齢者における総睡眠時間（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 総睡眠時間<br>(分)          | 2 mg 群       |              |              | 3 mg 群       |              |              |
|---------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |
| 投与前           | 例数                    | 43           | 41           | 84           | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差              | 296.5±46.8   | 284.7±40.6   | 290.7±44.0   | 315.3±60.5   | 301.6±54.9   | 308.2±57.7   |
|               | 中央値                   | 300.0        | 290.0        | 300.0        | 330.0        | 300.0        | 305.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 190.0, 410.0 | 180.0, 360.0 | 180.0, 410.0 | 95.0, 420.0  | 185.0, 420.0 | 95.0, 420.0  |
| 投与 1 週        | 例数                    | 43           | 41           | 84           | 36           | 40           | 76           |
|               | 平均値±標準偏差              | 370.9±61.1   | 339.5±60.6   | 355.6±62.5   | 391.3±67.4   | 353.2±59.3   | 371.2±65.7   |
|               | 中央値                   | 360.0        | 355.0        | 360.0        | 392.5        | 360.0        | 372.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 240.0, 510.0 | 210.0, 450.0 | 210.0, 510.0 | 240.0, 525.0 | 210.0, 480.0 | 210.0, 525.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 2 週        | 例数                    | 43           | 41           | 84           | 36           | 40           | 76           |
|               | 平均値±標準偏差              | 377.2±47.6   | 344.7±64.8   | 361.3±58.6   | 375.1±60.4   | 355.2±57.8   | 364.6±59.5   |
|               | 中央値                   | 380.0        | 345.0        | 360.0        | 387.0        | 360.0        | 370.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 270.0, 450.0 | 180.0, 460.0 | 180.0, 460.0 | 240.0, 510.0 | 210.0, 480.0 | 210.0, 510.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 3 週        | 例数                    | 42           | 41           | 83           | 36           | 39           | 75           |
|               | 平均値±標準偏差              | 373.7±60.0   | 353.7±52.4   | 363.8±57.0   | 388.5±63.2   | 369.9±67.1   | 378.8±65.5   |
|               | 中央値                   | 360.5        | 360.0        | 360.0        | 400.0        | 370.0        | 385.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 240.0, 480.0 | 240.0, 435.0 | 240.0, 480.0 | 240.0, 540.0 | 217.5, 530.0 | 217.5, 540.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 4 週        | 例数                    | 41           | 41           | 82           | 35           | 38           | 73           |
|               | 平均値±標準偏差              | 370.1±57.8   | 341.0±61.7   | 355.5±61.2   | 377.7±67.7   | 365.4±60.7   | 371.3±64.0   |
|               | 中央値                   | 360.0        | 340.0        | 360.0        | 390.0        | 365.0        | 380.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 245.0, 470.0 | 180.0, 460.0 | 180.0, 470.0 | 240.0, 470.0 | 170.0, 490.0 | 170.0, 490.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 43           | 41           | 84           | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差              | 368.2±60.4   | 345.0±60.1   | 356.9±61.0   | 381.7±65.7   | 360.2±64.1   | 370.5±65.4   |
|               | 中央値                   | 360.0        | 340.0        | 360.0        | 390.0        | 360.0        | 380.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 245.0, 480.0 | 180.0, 460.0 | 180.0, 480.0 | 240.0, 470.0 | 170.0, 490.0 | 170.0, 490.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 全体            | 例数                    | 43           | 41           | 84           | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差              | 375.1±51.2   | 346.2±55.6   | 361.0±55.0   | 381.6±61.8   | 359.4±60.5   | 370.0±61.7   |
|               | 中央値                   | 375.0        | 355.0        | 360.0        | 390.0        | 359.0        | 377.5        |
|               | 最小値, 最大値              | 245.0, 480.0 | 240.0, 440.0 | 240.0, 480.0 | 240.0, 480.0 | 210.0, 470.0 | 210.0, 480.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-14)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-200 非高齢者における総睡眠時間の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 総睡眠時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 2 mg 群       |               |               | 3 mg 群       |              |              |
|---------------|-------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし    | 合計            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 43           | 41            | 84            | 36           | 40           | 76           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 74.4±60.7    | 54.8±49.7     | 64.8±56.1     | 73.9±53.1    | 51.6±48.6    | 62.1±51.6    |
|               | 中央値                                       | 60.0         | 50.0          | 60.0          | 60.0         | 49.5         | 60.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -15.0, 210.0 | -60.0, 169.0  | -60.0, 210.0  | -10.0, 180.0 | -15.0, 190.0 | -15.0, 190.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 43           | 41            | 84            | 36           | 40           | 76           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 80.7±52.3    | 60.0±53.0     | 70.6±53.4     | 57.7±59.9    | 53.6±49.0    | 55.5±54.1    |
|               | 中央値                                       | 70.0         | 53.0          | 60.0          | 52.5         | 42.5         | 50.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -10.0, 220.0 | -75.0, 200.0  | -75.0, 220.0  | -65.0, 205.0 | -20.0, 175.0 | -65.0, 205.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 42           | 41            | 83            | 36           | 39           | 75           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 76.6±61.1    | 69.0±39.2     | 72.8±51.3     | 76.1±72.9    | 66.7±60.0    | 71.2±66.2    |
|               | 中央値                                       | 60.0         | 65.0          | 64.0          | 60.0         | 52.0         | 60.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -20.0, 220.0 | -15.0, 170.0  | -20.0, 220.0  | -40.0, 355.0 | -22.5, 230.0 | -40.0, 355.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 41           | 41            | 82            | 35           | 38           | 73           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 73.1±59.6    | 56.3±53.2     | 64.7±56.8     | 67.5±84.1    | 60.5±59.4    | 63.9±71.9    |
|               | 中央値                                       | 60.0         | 60.0          | 60.0          | 60.0         | 50.0         | 55.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -60.0, 225.0 | -120.0, 170.0 | -120.0, 225.0 | -90.0, 355.0 | -40.0, 240.0 | -90.0, 355.0 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 43           | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 71.7±63.6    | 60.3±52.0     | 66.1±58.2     | 66.4±80.1    | 58.6±58.8    | 62.3±69.5    |
|               | 中央値                                       | 60.0         | 60.0          | 60.0          | 60.0         | 50.0         | 50.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -50.0, 230.0 | -120.0, 170.0 | -120.0, 230.0 | -90.0, 355.0 | -40.0, 240.0 | -90.0, 355.0 |
| 全体            | 例数                                        | 43           | 41            | 84            | 37           | 40           | 77           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 78.6±53.9    | 61.5±45.0     | 70.2±50.2     | 66.3±57.7    | 57.8±52.2    | 61.8±54.7    |
|               | 中央値                                       | 65.0         | 60.0          | 60.0          | 60.0         | 41.5         | 52.5         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -10.0, 220.0 | -60.0, 170.0  | -60.0, 220.0  | -45.0, 220.0 | -20.0, 220.0 | -45.0, 220.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-15)

a) 該当する評価時期の総睡眠時間-投与前（観察期）の総睡眠時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

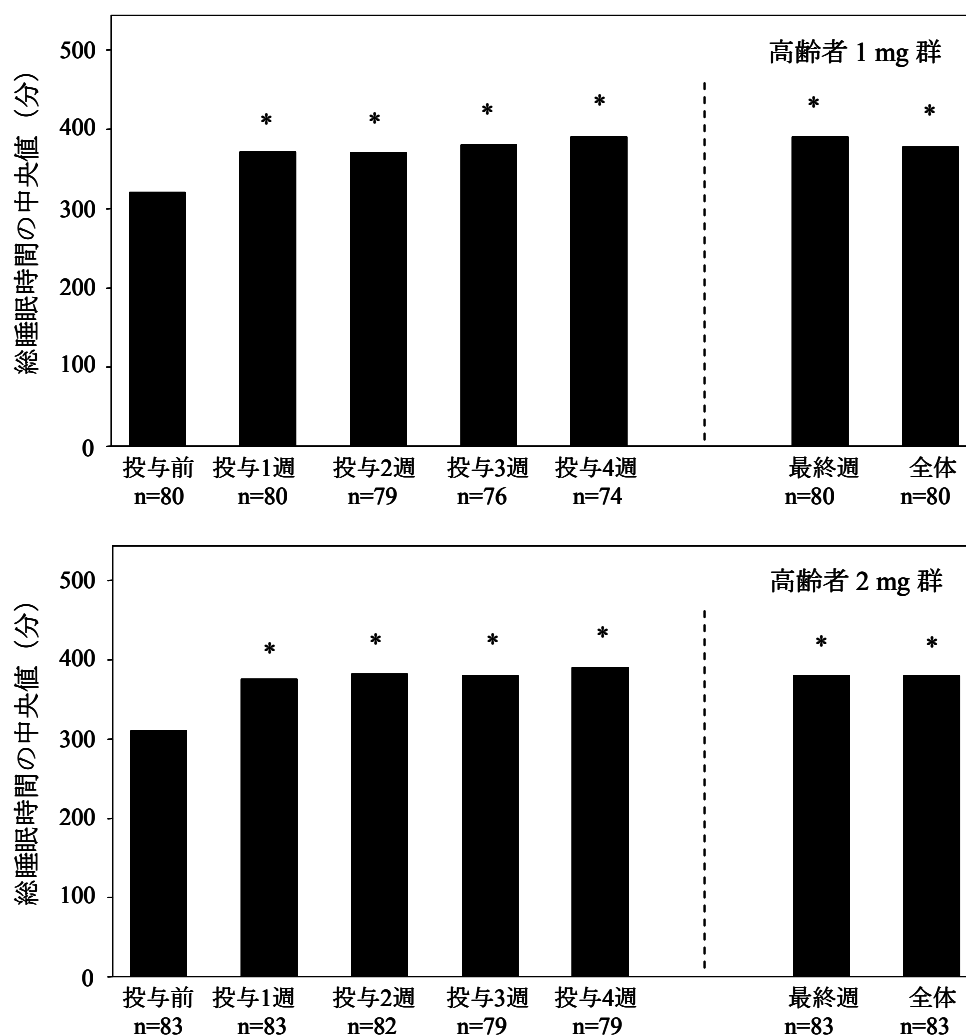


図 2.7.6-50 高齢者における総睡眠時間の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-6）

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p < 0.05$ )

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-201 高齢者における総睡眠時間（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 総睡眠時間<br>(分)          | 1 mg 群       |              |              | 2 mg 群       |              |              |
|---------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |
| 投与前           | 例数                    | 38           | 42           | 80           | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差              | 317.6±77.1   | 311.1±70.4   | 314.2±73.2   | 310.2±67.2   | 305.6±52.4   | 307.9±60.0   |
|               | 中央値                   | 330.0        | 310.0        | 320.0        | 330.0        | 300.0        | 310.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 120.0, 450.0 | 70.0, 420.0  | 70.0, 450.0  | 110.0, 440.0 | 160.0, 430.0 | 110.0, 440.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 38           | 42           | 80           | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差              | 381.1±65.3   | 354.7±69.9   | 367.2±68.6   | 376.5±65.7   | 373.5±52.7   | 375.0±59.3   |
|               | 中央値                   | 390.0        | 360.0        | 371.0        | 377.5        | 375.0        | 375.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 193.0, 480.0 | 120.0, 510.0 | 120.0, 510.0 | 180.0, 510.0 | 195.0, 475.0 | 180.0, 510.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 2 週        | 例数                    | 38           | 41           | 79           | 42           | 40           | 82           |
|               | 平均値±標準偏差              | 389.1±63.4   | 358.6±73.4   | 373.3±70.1   | 382.4±73.2   | 369.0±51.0   | 375.9±63.3   |
|               | 中央値                   | 405.0        | 360.0        | 370.0        | 390.0        | 370.0        | 382.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 240.0, 510.0 | 120.0, 550.0 | 120.0, 550.0 | 160.0, 540.0 | 245.0, 478.0 | 160.0, 540.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 3 週        | 例数                    | 36           | 40           | 76           | 42           | 37           | 79           |
|               | 平均値±標準偏差              | 390.9±66.5   | 369.7±60.3   | 379.7±63.8   | 387.2±83.8   | 382.2±40.0   | 384.9±66.6   |
|               | 中央値                   | 395.0        | 377.5        | 380.0        | 384.5        | 380.0        | 380.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 232.0, 525.0 | 180.0, 480.0 | 180.0, 525.0 | 160.0, 600.0 | 300.0, 465.0 | 160.0, 600.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 投与 4 週        | 例数                    | 34           | 40           | 74           | 42           | 37           | 79           |
|               | 平均値±標準偏差              | 394.3±76.8   | 371.5±62.3   | 382.0±69.7   | 399.2±73.2   | 385.1±49.1   | 392.6±63.1   |
|               | 中央値                   | 410.0        | 373.5        | 390.0        | 412.5        | 370.0        | 390.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 210.0, 510.0 | 110.0, 480.0 | 110.0, 510.0 | 200.0, 570.0 | 285.0, 472.5 | 200.0, 570.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 38           | 42           | 80           | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差              | 398.2±77.3   | 374.5±61.7   | 385.8±70.1   | 401.0±76.8   | 375.0±57.2   | 388.2±68.7   |
|               | 中央値                   | 417.5        | 380.0        | 390.0        | 410.0        | 370.0        | 380.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 210.0, 540.0 | 120.0, 465.0 | 120.0, 540.0 | 200.0, 540.0 | 195.0, 470.0 | 195.0, 540.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |
| 全体            | 例数                    | 38           | 42           | 80           | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差              | 388.9±62.2   | 367.7±62.3   | 377.8±62.8   | 391.1±69.5   | 372.8±49.1   | 382.1±60.6   |
|               | 中央値                   | 397.5        | 363.8        | 377.5        | 397.5        | 370.0        | 380.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 234.5, 500.0 | 120.0, 490.0 | 120.0, 500.0 | 185.0, 525.0 | 195.0, 462.5 | 185.0, 525.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      | p<0.001      |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-16)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-202 高齢者における総睡眠時間の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 総睡眠時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 1 mg 群        |              |               | 2 mg 群       |              |              |
|---------------|-------------------------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり    | 精神疾患<br>なし   | 合計            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 38            | 42           | 80            | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 63.5±75.1     | 43.6±51.4    | 53.0±64.1     | 66.3±59.0    | 67.9±55.0    | 67.1±56.7    |
|               | 中央値                                       | 57.5          | 30.0         | 45.0          | 60.0         | 60.0         | 60.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -75.0, 280.0  | -32.0, 190.0 | -75.0, 280.0  | -60.0, 240.0 | -65.0, 230.0 | -65.0, 240.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 38            | 41           | 79            | 42           | 40           | 82           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 71.5±77.2     | 49.4±56.4    | 60.0±67.7     | 72.2±67.2    | 62.3±52.5    | 67.4±60.3    |
|               | 中央値                                       | 62.0          | 45.0         | 55.0          | 62.0         | 57.5         | 60.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -60.0, 295.0  | -77.0, 204.0 | -77.0, 295.0  | -60.0, 360.0 | -60.0, 200.0 | -60.0, 360.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 36            | 40           | 76            | 42           | 37           | 79           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 78.1±83.1     | 62.5±55.6    | 69.9±69.9     | 77.0±79.1    | 74.7±58.6    | 75.9±69.8    |
|               | 中央値                                       | 60.0          | 72.5         | 70.0          | 62.5         | 65.0         | 65.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -75.0, 300.0  | -30.0, 212.0 | -75.0, 300.0  | -60.0, 420.0 | -20.0, 260.0 | -60.0, 420.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 34            | 40           | 74            | 42           | 37           | 79           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 81.2±90.3     | 64.4±52.5    | 72.1±72.3     | 89.0±74.4    | 77.6±58.3    | 83.7±67.2    |
|               | 中央値                                       | 62.5          | 57.5         | 60.0          | 90.0         | 70.0         | 70.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -105.0, 300.0 | -7.5, 221.0  | -105.0, 300.0 | -90.0, 260.0 | -45.0, 250.0 | -90.0, 260.0 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 38            | 42           | 80            | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 80.6±92.9     | 63.4±51.5    | 71.6±74.1     | 90.8±81.4    | 69.4±62.1    | 80.3±72.9    |
|               | 中央値                                       | 60.0          | 55.0         | 60.0          | 90.0         | 60.0         | 70.0         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -120.0, 360.0 | -7.5, 221.0  | -120.0, 360.0 | -90.0, 360.0 | -65.0, 250.0 | -90.0, 360.0 |
| 全体            | 例数                                        | 38            | 42           | 80            | 42           | 41           | 83           |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 71.3±78.0     | 56.6±48.1    | 63.6±64.1     | 80.9±68.2    | 67.2±53.4    | 74.2±61.4    |
|               | 中央値                                       | 60.0          | 55.0         | 60.0          | 72.5         | 60.0         | 67.5         |
|               | 最小値, 最大値                                  | -70.0, 300.0  | -10.0, 203.5 | -70.0, 300.0  | -30.0, 345.0 | -65.0, 210.0 | -65.0, 345.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-17)

a) 該当する評価時期の総睡眠時間-投与前（観察期）の総睡眠時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.1.3 中途覚醒時間

非高齢者における投与群別の中途覚醒時間の中央値の棒グラフを図 2.7.6-51 に、投与群別の中途覚醒時間を表 2.7.6-203 に、中途覚醒時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-204 に示した。また、高齢者における投与群別の中途覚醒時間の中央値の棒グラフを図 2.7.6-52 に、投与群別の中途覚醒時間を表 2.7.6-205 に、中途覚醒時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-206 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週, 投与 2 週, 投与 3 週, 投与 4 週, 最終週 (LOCF) 及び全体] でも、投与前と比較して中途覚醒時間の有意な短縮が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して中途覚醒時間の有意な短縮が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

非高齢者の投与前及び最終週における中途覚醒時間の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では 45.0 (0.0, 180.0) 分 [精神疾患あり: 40.0 (0.0, 180.0) 分/精神疾患なし: 60.0 (0.0, 165.0) 分, 以下, 同様に精神疾患の有無別集計を併記] 及び 10.0 (0.0, 180.0) 分 [10.0 (0.0, 180.0) 分/10.0 (0.0, 180.0) 分], 3 mg 群では 30.0 (0.0, 180.0) 分 [30.0 (0.0, 155.0) 分/33.8 (0.0, 180.0) 分] 及び 5.0 (0.0, 120.0) 分 [5.0 (0.0, 60.0) 分/10.0 (0.0, 120.0) 分] であった。また、最終週における中途覚醒時間の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では -30.0 (-180.0, 60.0) 分 [-25.0 (-180.0, 60.0) 分/-30.0 (-110.0, 30.0) 分], 3 mg 群では -15.0 (-125.0, 45.0) 分 [-20.0 (-125.0, 30.0) 分/-15.0 (-110.0, 45.0) 分] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも、投与前と比較して中途覚醒時間の有意な短縮が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して中途覚醒時間の有意な短縮が認められた (2 mg 群・精神疾患なしのみ  $p = 0.001$ , それ以外はすべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

高齢者の投与前及び最終週における中途覚醒時間の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では 60.0 (0.0, 240.0) 分 [60.0 (0.0, 220.0) 分/40.0 (10.0, 240.0) 分] 及び 20.0 (0.0, 270.0) 分 [10.0 (0.0, 270.0) 分/30.0 (0.0, 240.0) 分], 2 mg 群では 40.0 (0.0, 270.0) 分 [35.0 (0.0, 270.0) 分/50.0 (0.0, 240.0) 分] 及び 20.0 (0.0, 240.0) 分 [20.0 (0.0, 140.0) 分/20.0 (0.0, 240.0) 分] であった。また、最終週における中途覚醒時間の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では -20.0 (-150.0, 120.0) 分 [-30.0 (-150.0, 120.0) 分/-18.5 (-110.0, 15.0) 分], 2 mg 群では -26.0 (-240.0, 220.0) 分 [-22.5 (-210.0, 90.0) 分/-30.0 (-240.0, 220.0) 分] であった。

なお、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群, あるいは高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群の間で、各評価時期の実測値の代表値を自然対数変換したデータを応答変数とし、投与群と精神疾患の有無の 2 要因を説明変数として含めた分散分析モデルを用いて群間比較 (以下, 対数変換値を用いた分散分析) を行った。最終週における中途覚醒時間の中央値 (最小値, 最大値) は、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群では 10.0 (0.0, 180.0) 分及び 5.0 (0.0, 120.0) 分 ( $p = 0.736$ ; 対数変換値を用いた分散分析), 高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群では 20.0 (0.0, 270.0) 分及び 20.0 (0.0, 240.0) 分 ( $p = 0.914$ ; 対数変換値を用いた分散分析) であり、投与量による中途覚醒時間の有意な違いは認められなかった。また、非高齢者及び高齢者とも、そのほかのいずれの評価時期においても、投与量による中途覚醒時間の有意な違いは認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

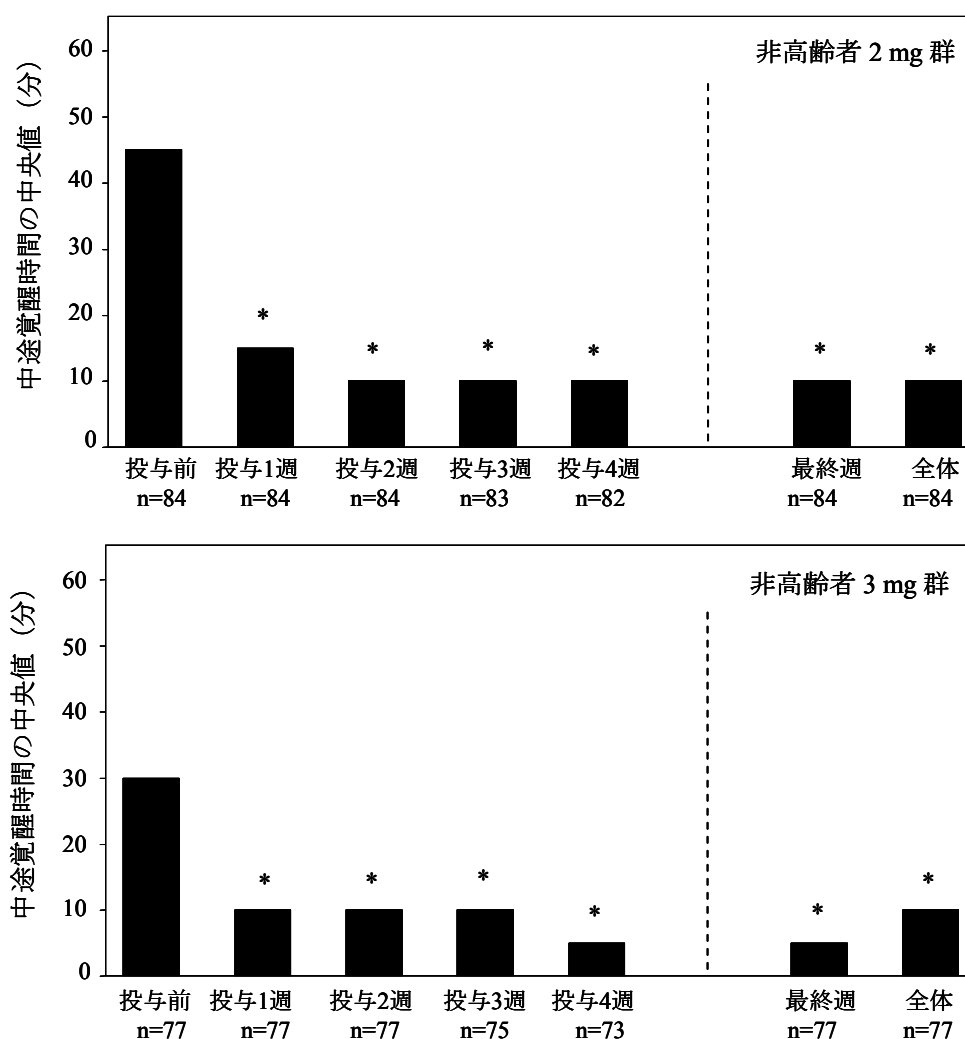


図 2.7.6-51 非高齢者における中途覚醒時間の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-7）

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p < 0.05$ )

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-203 非高齢者における中途覚醒時間（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒時間<br>(分)         | 2 mg 群     |            |            | 3 mg 群     |            |            |
|---------------|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与前           | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|               | 平均値±標準偏差              | 51.7±41.5  | 54.9±42.6  | 53.2±41.8  | 40.8±40.5  | 43.8±41.6  | 42.3±40.8  |
|               | 中央値                   | 40.0       | 60.0       | 45.0       | 30.0       | 33.8       | 30.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0 | 0.0, 165.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 155.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|               | 平均値±標準偏差              | 21.2±20.2  | 26.7±39.0  | 23.9±30.8  | 15.6±17.8  | 24.1±32.6  | 20.0±26.7  |
|               | 中央値                   | 15.0       | 10.0       | 15.0       | 10.0       | 10.0       | 10.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 70.0  | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 60.0  | 0.0, 150.0 | 0.0, 150.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p=0.009    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 2 週        | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|               | 平均値±標準偏差              | 15.7±23.7  | 26.9±39.4  | 21.1±32.6  | 19.2±22.3  | 27.6±33.0  | 23.6±28.5  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 12.5       | 10.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 120.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 90.0  | 0.0, 120.0 | 0.0, 120.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p=0.014    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 3 週        | 例数                    | 42         | 41         | 83         | 36         | 39         | 75         |
|               | 平均値±標準偏差              | 17.3±19.4  | 22.2±37.6  | 19.8±29.7  | 20.9±31.0  | 17.1±20.9  | 18.9±26.1  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 5.0        | 10.0       | 15.0       | 10.0       | 10.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 60.0  | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 140.0 | 0.0, 75.0  | 0.0, 140.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 4 週        | 例数                    | 41         | 41         | 82         | 35         | 38         | 73         |
|               | 平均値±標準偏差              | 17.4±31.3  | 25.4±40.8  | 21.4±36.4  | 13.4±17.3  | 17.6±23.7  | 15.6±20.8  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 5.0        | 5.0        | 5.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 60.0  | 0.0, 90.0  | 0.0, 90.0  |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|               | 平均値±標準偏差              | 16.8±30.8  | 24.4±41.1  | 20.5±36.2  | 13.8±18.0  | 21.3±28.3  | 17.7±24.0  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 5.0        | 10.0       | 5.0        |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 60.0  | 0.0, 120.0 | 0.0, 120.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 全体            | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|               | 平均値±標準偏差              | 17.9±23.6  | 24.0±37.8  | 20.9±31.3  | 15.1±18.7  | 22.8±28.3  | 19.1±24.3  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 10.0       | 8.8        | 10.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 120.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 60.0  | 0.0, 120.0 | 0.0, 120.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001    |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-18)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-204 非高齢者における中途覚醒時間の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 2 mg 群       |              |              | 3 mg 群        |              |               |
|---------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|               |                                            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし   | 合計           | 精神疾患<br>あり    | 精神疾患<br>なし   | 合計            |
| 投与 1 週        | 例数                                         | 43           | 41           | 84           | 37            | 40           | 77            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -30.5±37.2   | -28.2±30.9   | -29.4±34.1   | -25.2±36.3    | -19.6±24.3   | -22.3±30.6    |
|               | 中央値                                        | -20.0        | -30.0        | -25.0        | -20.0         | -15.0        | -15.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -120.0, 30.0 | -110.0, 30.0 | -120.0, 30.0 | -110.0, 40.0  | -90.0, 27.0  | -110.0, 40.0  |
| 投与 2 週        | 例数                                         | 43           | 41           | 84           | 37            | 40           | 77            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -36.0±42.8   | -28.0±29.5   | -32.1±36.9   | -21.6±37.1    | -16.2±30.7   | -18.8±33.8    |
|               | 中央値                                        | -25.0        | -30.0        | -30.0        | -10.0         | -10.0        | -10.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -180.0, 10.0 | -90.0, 30.0  | -180.0, 30.0 | -120.0, 40.0  | -90.0, 45.0  | -120.0, 45.0  |
| 投与 3 週        | 例数                                         | 42           | 41           | 83           | 36            | 39           | 75            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -35.6±43.8   | -32.7±27.2   | -34.1±36.3   | -21.1±43.0    | -23.2±28.2   | -22.2±35.8    |
|               | 中央値                                        | -22.5        | -30.0        | -30.0        | -15.0         | -15.0        | -15.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -180.0, 20.0 | -90.0, 15.0  | -180.0, 20.0 | -120.0, 100.0 | -110.0, 22.5 | -120.0, 100.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                         | 41           | 41           | 82           | 35            | 38           | 73            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -35.3±46.3   | -29.5±30.4   | -32.4±39.0   | -28.6±37.5    | -23.0±32.6   | -25.7±34.9    |
|               | 中央値                                        | -25.0        | -30.0        | -30.0        | -20.0         | -15.0        | -15.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -180.0, 60.0 | -110.0, 30.0 | -180.0, 60.0 | -125.0, 30.0  | -110.0, 45.0 | -125.0, 45.0  |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                         | 43           | 41           | 84           | 37            | 40           | 77            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -34.8±45.5   | -30.5±30.2   | -32.7±38.7   | -27.0±37.2    | -22.5±32.6   | -24.7±34.7    |
|               | 中央値                                        | -25.0        | -30.0        | -30.0        | -20.0         | -15.0        | -15.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -180.0, 60.0 | -110.0, 30.0 | -180.0, 60.0 | -125.0, 30.0  | -110.0, 45.0 | -125.0, 45.0  |
| 全体            | 例数                                         | 43           | 41           | 84           | 37            | 40           | 77            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -33.7±43.3   | -30.9±29.1   | -32.4±36.9   | -25.7±35.5    | -21.0±26.8   | -23.3±31.1    |
|               | 中央値                                        | -15.0        | -30.0        | -28.8        | -15.0         | -13.8        | -15.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -180.0, 5.0  | -100.0, 30.0 | -180.0, 30.0 | -112.5, 30.0  | -90.0, 25.0  | -112.5, 30.0  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-19)

a) 該当する評価時期の中途覚醒時間-投与前（観察期）の中途覚醒時間



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

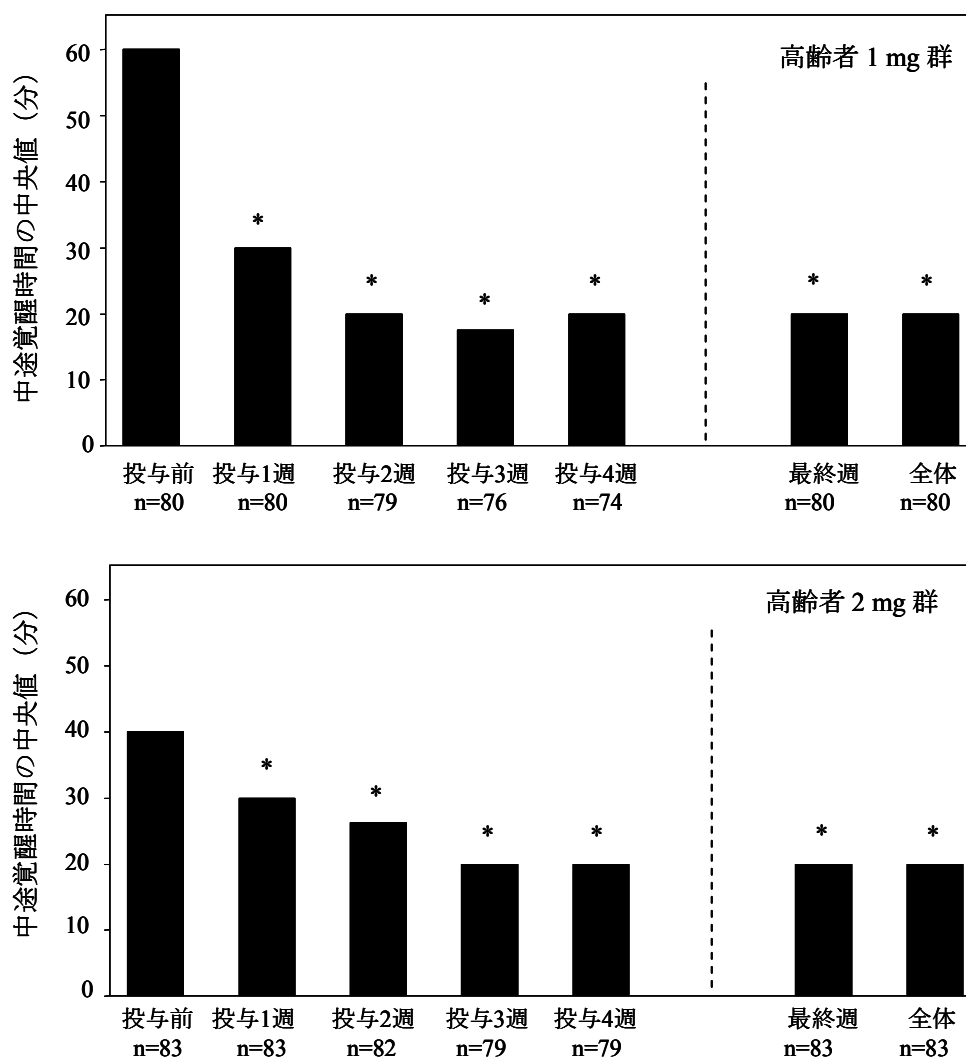


図 2.7.6-52 高齢者における中途覚醒時間の中央値の推移（患者日誌）（国内 190-150 試験）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 11-8）

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定 (\* $p < 0.05$ )

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-205 高齢者における中途覚醒時間（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒時間<br>(分)         | 1 mg 群     |             |            | 2 mg 群     |            |            |
|---------------|-----------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし  | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与前           | 例数                    | 38         | 42          | 80         | 42         | 41         | 83         |
|               | 平均値±標準偏差              | 66.7±56.9  | 57.1±48.1   | 61.6±52.3  | 65.6±63.0  | 72.1±63.6  | 68.8±63.0  |
|               | 中央値                   | 60.0       | 40.0        | 60.0       | 35.0       | 50.0       | 40.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 220.0 | 10.0, 240.0 | 0.0, 240.0 | 0.0, 270.0 | 0.0, 240.0 | 0.0, 270.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 38         | 42          | 80         | 42         | 41         | 83         |
|               | 平均値±標準偏差              | 36.0±42.3  | 40.8±39.9   | 38.5±40.8  | 37.6±42.6  | 40.0±40.7  | 38.8±41.4  |
|               | 中央値                   | 30.0       | 30.0        | 30.0       | 20.0       | 30.0       | 30.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 210.0 | 0.0, 180.0  | 0.0, 210.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.044    | p=0.005     | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 2 週        | 例数                    | 38         | 41          | 79         | 42         | 40         | 82         |
|               | 平均値±標準偏差              | 30.3±44.2  | 32.5±35.2   | 31.5±39.5  | 34.9±40.3  | 39.9±44.4  | 37.4±42.2  |
|               | 中央値                   | 17.5       | 20.0        | 20.0       | 20.0       | 30.0       | 26.3       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 240.0 | 0.0, 150.0  | 0.0, 240.0 | 0.0, 160.0 | 0.0, 240.0 | 0.0, 240.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.001    | p<0.001     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 3 週        | 例数                    | 36         | 40          | 76         | 42         | 37         | 79         |
|               | 平均値±標準偏差              | 30.0±47.0  | 33.8±42.2   | 32.0±44.3  | 32.6±41.0  | 26.9±27.5  | 29.9±35.2  |
|               | 中央値                   | 12.5       | 27.5        | 17.5       | 20.0       | 20.0       | 20.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 240.0 | 0.0, 195.0  | 0.0, 240.0 | 0.0, 190.0 | 0.0, 110.0 | 0.0, 190.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.005    | p<0.001     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 投与 4 週        | 例数                    | 34         | 40          | 74         | 42         | 37         | 79         |
|               | 平均値±標準偏差              | 33.3±54.6  | 37.0±42.5   | 35.3±48.1  | 30.7±36.0  | 27.7±31.1  | 29.3±33.6  |
|               | 中央値                   | 12.5       | 30.0        | 20.0       | 20.0       | 20.0       | 20.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 270.0 | 0.0, 250.0  | 0.0, 270.0 | 0.0, 140.0 | 0.0, 120.0 | 0.0, 140.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p=0.001     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 38         | 42          | 80         | 42         | 41         | 83         |
|               | 平均値±標準偏差              | 30.9±51.9  | 33.5±40.7   | 32.3±46.1  | 30.1±34.7  | 36.1±46.9  | 33.1±41.0  |
|               | 中央値                   | 10.0       | 30.0        | 20.0       | 20.0       | 20.0       | 20.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 270.0 | 0.0, 240.0  | 0.0, 270.0 | 0.0, 140.0 | 0.0, 240.0 | 0.0, 240.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001     | p<0.001    | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001    |
| 全体            | 例数                    | 38         | 42          | 80         | 42         | 41         | 83         |
|               | 平均値±標準偏差              | 30.7±46.4  | 31.0±28.5   | 30.8±37.8  | 30.6±37.0  | 36.9±40.6  | 33.7±38.7  |
|               | 中央値                   | 15.0       | 20.0        | 20.0       | 19.5       | 30.0       | 20.0       |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 240.0 | 0.0, 120.0  | 0.0, 240.0 | 0.0, 160.0 | 0.0, 180.0 | 0.0, 180.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.001    | p<0.001     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-20)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a) 各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-206 高齢者における中途覚醒時間の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (分) | 1 mg 群        |               |               | 2 mg 群       |               |               |
|---------------|--------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
|               |                                            | 精神疾患<br>あり    | 精神疾患<br>なし    | 合計            | 精神疾患<br>あり   | 精神疾患<br>なし    | 合計            |
| 投与 1 週        | 例数                                         | 38            | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -30.7±43.7    | -16.3±38.9    | -23.1±41.6    | -28.0±43.6   | -32.1±56.6    | -30.0±50.1    |
|               | 中央値                                        | -30.0         | -10.0         | -20.0         | -17.0        | -30.0         | -20.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -155.0, 90.0  | -125.0, 55.0  | -155.0, 90.0  | -210.0, 35.0 | -180.0, 160.0 | -210.0, 160.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                         | 38            | 41            | 79            | 42           | 40            | 82            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -36.4±45.5    | -25.7±50.3    | -30.8±48.0    | -30.7±47.6   | -33.2±62.2    | -31.9±54.9    |
|               | 中央値                                        | -33.5         | -20.0         | -30.0         | -20.0        | -20.0         | -20.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -160.0, 60.0  | -240.0, 115.0 | -240.0, 115.0 | -180.0, 50.0 | -225.0, 220.0 | -225.0, 220.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                         | 36            | 40            | 76            | 42           | 37            | 79            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -37.6±46.5    | -24.9±40.4    | -30.9±43.6    | -33.0±47.3   | -49.4±54.8    | -40.7±51.3    |
|               | 中央値                                        | -45.0         | -17.5         | -27.5         | -20.0        | -30.0         | -20.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -150.0, 90.0  | -145.0, 105.0 | -150.0, 105.0 | -178.0, 40.0 | -235.0, 10.0  | -235.0, 40.0  |
| 投与 4 週        | 例数                                         | 34            | 40            | 74            | 42           | 37            | 79            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -34.8±49.2    | -21.7±31.3    | -27.7±40.7    | -34.9±52.5   | -48.6±53.6    | -41.3±53.2    |
|               | 中央値                                        | -30.0         | -16.0         | -25.0         | -22.5        | -30.0         | -30.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -140.0, 120.0 | -110.0, 30.0  | -140.0, 120.0 | -210.0, 90.0 | -240.0, 10.0  | -240.0, 90.0  |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                         | 38            | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -35.8±48.9    | -23.6±28.2    | -29.4±39.6    | -35.5±52.6   | -36.0±70.4    | -35.8±61.6    |
|               | 中央値                                        | -30.0         | -18.5         | -20.0         | -22.5        | -30.0         | -26.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -150.0, 120.0 | -110.0, 15.0  | -150.0, 120.0 | -210.0, 90.0 | -240.0, 220.0 | -240.0, 220.0 |
| 全体            | 例数                                         | 38            | 42            | 80            | 42           | 41            | 83            |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -36.0±45.5    | -26.1±33.9    | -30.8±39.9    | -35.0±45.7   | -35.1±60.9    | -35.1±53.5    |
|               | 中央値                                        | -36.0         | -20.0         | -26.3         | -20.0        | -30.0         | -25.0         |
|               | 最小値, 最大値                                   | -150.0, 90.0  | -122.5, 42.5  | -150.0, 90.0  | -180.0, 35.0 | -230.0, 160.0 | -230.0, 160.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-21)

a) 該当する評価時期の中途覚醒時間-投与前（観察期）の中途覚醒時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.1.4 中途覚醒回数

非高齢者における投与群別の中途覚醒回数を表 2.7.6-207 に示し、中途覚醒回数の投与前からの変化量を表 2.7.6-208 に示した。また、高齢者における投与群別の中途覚醒回数を表 2.7.6-209 に示し、中途覚醒回数の投与前からの変化量を表 2.7.6-210 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週, 投与 2 週, 投与 3 週, 投与 4 週, 最終週 (LOCF) 及び全体] でも、投与前と比較して中途覚醒回数の有意な減少が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して中途覚醒回数の有意な減少が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

非高齢者の投与前及び最終週における中途覚醒回数の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では 2.0 (0.0, 4.0) 回 [精神疾患あり: 2.0 (0.0, 3.0) 回 / 精神疾患なし: 1.0 (0.0, 4.0) 回, 以下, 同様に精神疾患の有無別集計を併記] 及び 1.0 (0.0, 3.0) 回 [1.0 (0.0, 2.0) 回 / 1.0 (0.0, 3.0) 回], 3 mg 群では 2.0 (0.0, 5.0) 回 [2.0 (0.0, 5.0) 回 / 1.8 (0.0, 4.0) 回] 及び 1.0 (0.0, 4.0) 回 [1.0 (0.0, 4.0) 回 / 1.0 (0.0, 2.0) 回] であった。また、最終週における中途覚醒回数の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、2 mg 群では -1.0 (-4.0, 2.0) 回 [-1.0 (-3.0, 1.0) 回 / -1.0 (-4.0, 2.0) 回], 3 mg 群では -1.0 (-3.0, 1.0) 回 [-1.0 (-3.0, 1.0) 回 / -1.0 (-2.0, 1.0) 回] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも、投与前と比較して中途覚醒回数の有意な減少が認められた (すべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して中途覚醒回数の有意な減少が認められた (2 mg 群・精神疾患なしのみ  $p = 0.001$ , それ以外はすべて  $p < 0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

高齢者の投与前及び最終週における中途覚醒回数の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では 2.0 (0.0, 4.0) 回 [2.0 (0.0, 4.0) 回 / 2.0 (1.0, 4.0) 回] 及び 1.0 (0.0, 3.0) 回 [1.0 (0.0, 3.0) 回 / 1.0 (0.0, 3.0) 回], 2 mg 群では 2.0 (0.0, 4.0) 回 [2.0 (0.0, 4.0) 回 / 2.0 (0.0, 4.0) 回] 及び 1.0 (0.0, 5.0) 回 [1.0 (0.0, 3.0) 回 / 1.0 (0.0, 5.0) 回] であった。また、最終週における中途覚醒回数の投与前からの変化量の中央値 (最小値, 最大値) は、1 mg 群では -1.0 (-3.0, 1.0) 回 [-1.0 (-3.0, 1.0) 回 / 0.0 (-2.0, 1.0) 回], 2 mg 群では -1.0 (-3.0, 2.0) 回 [-1.0 (-3.0, 1.0) 回 / -1.0 (-2.5, 2.0) 回] であった。

なお、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群, あるいは高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群の間で、各評価時期の実測値の代表値を自然対数変換したデータを応答変数とし、投与群と精神疾患の有無の 2 要因を説明変数として含めた分散分析モデルを用いて群間比較 (以下, 対数変換値を用いた分散分析) を行った。最終週における中途覚醒回数の中央値 (最小値, 最大値) は、非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群では 1.0 (0.0, 3.0) 回及び 1.0 (0.0, 4.0) 回 ( $p = 0.509$ ; 対数変換値を用いた分散分析), 高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群では 1.0 (0.0, 3.0) 回及び 1.0 (0.0, 5.0) 回 ( $p = 0.951$ ; 対数変換値を用いた分散分析) であり、投与量による中途覚醒回数の有意な違いは認められなかった。また、非高齢者及び高齢者とも、そのほかのいずれの評価時期においても、投与量による中途覚醒回数の有意な違いは認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-207 非高齢者における中途覚醒回数（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒回数<br>(回)         | 2 mg 群     |            |          | 3 mg 群     |            |          |
|---------------|-----------------------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計       |
| 投与前           | 例数                    | 43         | 41         | 84       | 37         | 40         | 77       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.7±0.8    | 1.7±1.0    | 1.7±0.9  | 1.6±1.3    | 1.6±1.0    | 1.6±1.1  |
|               | 中央値                   | 2.0        | 1.0        | 2.0      | 2.0        | 1.8        | 2.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0 | 0.0, 5.0   | 0.0, 4.0   | 0.0, 5.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 43         | 41         | 84       | 37         | 40         | 77       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.1±0.8    | 0.8±0.8    | 0.9±0.8  | 1.0±0.9    | 1.1±0.9    | 1.1±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 4.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p=0.025    | p<0.001    | p<0.001  |
| 投与 2 週        | 例数                    | 43         | 41         | 84       | 37         | 40         | 77       |
|               | 平均値±標準偏差              | 0.9±0.9    | 0.8±0.9    | 0.8±0.9  | 1.1±1.2    | 1.2±1.1    | 1.1±1.1  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0 | 0.0, 5.0   | 0.0, 5.0   | 0.0, 5.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p=0.014    | p<0.001    | p<0.001  |
| 投与 3 週        | 例数                    | 42         | 41         | 83       | 36         | 39         | 75       |
|               | 平均値±標準偏差              | 0.9±0.8    | 0.7±0.7    | 0.8±0.8  | 1.1±1.2    | 1.0±0.9    | 1.1±1.1  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 2.5   | 0.0, 2.0   | 0.0, 2.5 | 0.0, 5.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 5.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  |
| 投与 4 週        | 例数                    | 41         | 41         | 82       | 35         | 38         | 73       |
|               | 平均値±標準偏差              | 0.8±0.8    | 0.7±0.8    | 0.8±0.8  | 0.8±0.9    | 0.8±0.8    | 0.8±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 2.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 2.0   | 0.0, 4.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 43         | 41         | 84       | 37         | 40         | 77       |
|               | 平均値±標準偏差              | 0.8±0.8    | 0.7±0.8    | 0.8±0.8  | 0.8±0.9    | 0.9±0.8    | 0.9±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 2.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 2.0   | 0.0, 4.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  |
| 全体            | 例数                    | 43         | 41         | 84       | 37         | 40         | 77       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.0±0.8    | 0.8±0.8    | 0.9±0.8  | 0.9±0.9    | 1.0±0.9    | 1.0±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 2.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 4.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-22)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-208 非高齢者における中途覚醒回数の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒回数の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (回) | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群     |            |           |
|---------------|--------------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|               |                                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与 1 週        | 例数                                         | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.6±0.9   | -0.9±1.2   | -0.7±1.1  | -0.6±1.0   | -0.5±0.6   | -0.6±0.8  |
|               | 中央値                                        | -0.5       | -1.0       | -1.0      | 0.0        | 0.0        | 0.0       |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 2.0  | -4.0, 2.0 | -3.0, 1.0  | -2.0, 0.0  | -3.0, 1.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                         | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.8±1.0   | -0.9±1.1   | -0.9±1.1  | -0.6±1.2   | -0.4±0.9   | -0.5±1.0  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | 0.0        | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 1.0  | -4.0, 1.0 | -4.0, 2.0  | -2.0, 3.0  | -4.0, 3.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                         | 42         | 41         | 83        | 36         | 39         | 75        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.8±1.0   | -0.9±1.1   | -0.8±1.1  | -0.6±1.1   | -0.6±0.8   | -0.6±1.0  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | 0.0        | 0.0        | 0.0       |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 1.0  | -4.0, 1.0 | -3.0, 3.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 3.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                         | 41         | 41         | 82        | 35         | 38         | 73        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.9±1.0   | -0.9±1.2   | -0.9±1.1  | -0.8±1.0   | -0.8±0.8   | -0.8±0.9  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 2.0  | -4.0, 2.0 | -3.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                         | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.9±1.0   | -1.0±1.1   | -0.9±1.1  | -0.8±1.0   | -0.7±0.8   | -0.8±0.9  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 2.0  | -4.0, 2.0 | -3.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 |
| 全体            | 例数                                         | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.7±0.9   | -0.9±1.1   | -0.8±1.0  | -0.7±1.0   | -0.6±0.7   | -0.7±0.9  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -4.0, 2.0  | -4.0, 2.0 | -3.0, 1.0  | -2.0, 0.5  | -3.0, 1.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-23)

a) 該当する評価時期の中途覚醒回数-投与前（観察期）の中途覚醒回数

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-209 高齢者における中途覚醒回数（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒回数<br>(回)         | 1 mg 群     |            |          | 2 mg 群     |            |          |
|---------------|-----------------------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|
|               |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計       |
| 投与前           | 例数                    | 38         | 42         | 80       | 42         | 41         | 83       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.8±1.0    | 1.9±0.8    | 1.8±0.9  | 2.0±1.1    | 1.9±1.0    | 1.9±1.0  |
|               | 中央値                   | 2.0        | 2.0        | 2.0      | 2.0        | 2.0        | 2.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 4.0   | 1.0, 4.0   | 0.0, 4.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0 |
| 投与 1 週        | 例数                    | 38         | 42         | 80       | 42         | 41         | 83       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.3±0.9    | 1.5±0.9    | 1.4±0.9  | 1.6±1.1    | 1.5±1.1    | 1.6±1.1  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.5        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 4.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 4.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 5.0   | 0.0, 5.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.049    | p=0.002    | p<0.001  | p=0.013    | p=0.001    | p<0.001  |
| 投与 2 週        | 例数                    | 38         | 41         | 79       | 42         | 40         | 82       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.3±0.9    | 1.3±0.9    | 1.3±0.9  | 1.5±1.1    | 1.4±0.9    | 1.4±1.0  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0   | 0.0, 4.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.006    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001  |
| 投与 3 週        | 例数                    | 36         | 40         | 76       | 42         | 37         | 79       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.1±0.7    | 1.2±0.9    | 1.2±0.8  | 1.3±1.0    | 1.2±0.9    | 1.3±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.007    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p=0.003    | p<0.001  |
| 投与 4 週        | 例数                    | 34         | 40         | 74       | 42         | 37         | 79       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.0±0.8    | 1.4±0.7    | 1.2±0.8  | 1.4±1.0    | 1.1±0.8    | 1.3±0.9  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 2.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                    | 38         | 42         | 80       | 42         | 41         | 83       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.1±0.8    | 1.3±0.8    | 1.2±0.8  | 1.4±1.0    | 1.3±1.1    | 1.3±1.0  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.0   | 0.0, 5.0   | 0.0, 5.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001  |
| 全体            | 例数                    | 38         | 42         | 80       | 42         | 41         | 83       |
|               | 平均値±標準偏差              | 1.2±0.8    | 1.4±0.8    | 1.3±0.8  | 1.4±1.0    | 1.4±1.1    | 1.4±1.1  |
|               | 中央値                   | 1.0        | 1.0        | 1.0      | 1.0        | 1.0        | 1.0      |
|               | 最小値, 最大値              | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0   | 0.0, 3.0 | 0.0, 3.0   | 0.0, 5.0   | 0.0, 5.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>a)</sup> | p=0.002    | p<0.001    | p<0.001  | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-24)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)各評価時期における代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-210 高齢者における中途覚醒回数の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 中途覚醒回数の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>a)</sup> (回) | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |           |
|---------------|--------------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|               |                                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与 1 週        | 例数                                         | 38         | 42         | 80        | 42         | 41         | 83        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.5±0.9   | -0.4±0.7   | -0.4±0.8  | -0.4±0.9   | -0.4±0.8   | -0.4±0.8  |
|               | 中央値                                        | 0.0        | 0.0        | 0.0       | 0.0        | 0.0        | 0.0       |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 | -2.0, 1.0  | -2.0, 2.0  | -2.0, 2.0 |
| 投与 2 週        | 例数                                         | 38         | 41         | 79        | 42         | 40         | 82        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.5±0.9   | -0.6±0.7   | -0.5±0.8  | -0.5±0.9   | -0.4±0.7   | -0.5±0.8  |
|               | 中央値                                        | 0.0        | 0.0        | 0.0       | -0.3       | 0.0        | 0.0       |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 | -3.0, 2.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 2.0 |
| 投与 3 週        | 例数                                         | 36         | 40         | 76        | 42         | 37         | 79        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.7±0.8   | -0.7±0.7   | -0.7±0.7  | -0.7±0.9   | -0.5±0.7   | -0.6±0.8  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -1.0       | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -2.0, 1.0  | -2.0, 0.0  | -2.0, 1.0 | -4.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -4.0, 1.0 |
| 投与 4 週        | 例数                                         | 34         | 40         | 74        | 42         | 37         | 79        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.8±0.8   | -0.5±0.8   | -0.6±0.8  | -0.6±0.9   | -0.6±0.7   | -0.6±0.8  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | -0.3       | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 0.5  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 | -3.0, 1.0  | -2.5, 1.0  | -3.0, 1.0 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                         | 38         | 42         | 80        | 42         | 41         | 83        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.7±0.8   | -0.5±0.8   | -0.6±0.8  | -0.6±0.9   | -0.6±0.9   | -0.6±0.9  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | 0.0        | -1.0      | -1.0       | -1.0       | -1.0      |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -2.0, 1.0  | -3.0, 1.0 | -3.0, 1.0  | -2.5, 2.0  | -3.0, 2.0 |
| 全体            | 例数                                         | 38         | 42         | 80        | 42         | 41         | 83        |
|               | 平均値±標準偏差                                   | -0.6±0.8   | -0.5±0.6   | -0.5±0.7  | -0.6±0.8   | -0.5±0.8   | -0.5±0.8  |
|               | 中央値                                        | -1.0       | 0.0        | 0.0       | -0.8       | 0.0        | 0.0       |
|               | 最小値, 最大値                                   | -3.0, 1.0  | -2.0, 0.0  | -3.0, 1.0 | -3.0, 1.0  | -2.0, 2.0  | -3.0, 2.0 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-25)

a) 該当する評価時期の中途覚醒回数-投与前（観察期）の中途覚醒回数



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.1.5 睡眠の質及び睡眠の深さ

患者日誌において、睡眠の質は 0=悪かった, 10=非常によかった, として, 0~10 の整数値で主観的に評価し、睡眠の深さは 0=非常に浅い, 10=非常に深い, として, 0~10 の整数値で主観的に評価した。

非高齢者における投与群別の睡眠の質及び睡眠の深さを表 2.7.6-211 及び表 2.7.6-213 にそれぞれ示し、投与前からのそれぞれの変化量を表 2.7.6-212 及び表 2.7.6-214 に示した。また、高齢者における投与群別の睡眠の質及び睡眠の深さを表 2.7.6-215 及び表 2.7.6-217 にそれぞれ示し、投与前からのそれぞれの変化量を表 2.7.6-216 及び表 2.7.6-218 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週, 投与 2 週, 投与 3 週, 投与 4 週, 最終週 (LOCF) 及び全体] でも、投与前と比較して睡眠の質及び睡眠の深さの有意な改善が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して睡眠の質及び睡眠の深さの有意な改善が認められた (睡眠の深さの 3 mg 群・精神疾患ありのみ  $p=0.004$ , それ以外はすべて  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。最終週における睡眠の質の投与前からの変化量 (平均値  $\pm$  標準偏差, 以下同様) は、2 mg 群では  $2.3\pm 2.0$  [精神疾患あり:  $2.2\pm 2.0$ , 精神疾患なし:  $2.4\pm 2.1$ , 以下, 同様に精神疾患の有無別集計を併記], 3 mg 群では  $1.7\pm 2.2$  [ $1.3\pm 2.2/2.1\pm 2.2$ ] であった。一方、最終週の睡眠の深さの投与前からの変化量は、2 mg 群では  $2.4\pm 1.9$  [ $2.3\pm 2.1/2.4\pm 1.8$ ], 3 mg 群では  $1.8\pm 2.3$  [ $1.2\pm 2.4/2.2\pm 2.0$ ] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも、投与前と比較して睡眠の質及び睡眠の深さの有意な改善が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して睡眠の質及び睡眠の深さの有意な改善が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。最終週における睡眠の質の投与前からの変化量は、1 mg 群では  $1.9\pm 2.0$  [ $2.0\pm 2.4/1.9\pm 1.5$ ], 2 mg 群では  $2.3\pm 2.0$  [ $2.7\pm 2.3/1.9\pm 1.6$ ] であった。一方、最終週の睡眠の深さの投与前からの変化量は、1 mg 群では  $1.9\pm 1.9$  [ $2.1\pm 2.2/1.7\pm 1.6$ ], 2 mg 群では  $2.2\pm 1.9$  [ $2.6\pm 2.1/1.9\pm 1.7$ ] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-211 非高齢者における睡眠の質（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の質<br>(点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|---------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 3.8±1.2    | 3.4±1.1    | 3.6±1.2 | 4.7±1.9    | 4.3±1.7    | 4.5±1.8 |
| 投与 1 週        | 例数                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 5.7±1.7    | 5.6±1.5    | 5.6±1.6 | 6.1±1.9    | 6.0±1.4    | 6.1±1.6 |
| 投与 2 週        | 例数                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 5.9±1.9    | 5.9±1.5    | 5.9±1.7 | 5.6±1.9    | 6.0±1.5    | 5.8±1.7 |
| 投与 3 週        | 例数                        | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 5.9±1.8    | 6.0±1.5    | 5.9±1.7 | 5.7±2.2    | 6.5±1.5    | 6.1±1.9 |
| 投与 4 週        | 例数                        | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.0±1.9    | 5.9±1.8    | 6.0±1.8 | 6.1±1.9    | 6.5±1.6    | 6.3±1.7 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.0±1.9    | 5.9±1.8    | 5.9±1.9 | 6.0±1.8    | 6.3±1.6    | 6.2±1.7 |
| 全体            | 例数                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 5.9±1.6    | 5.9±1.4    | 5.9±1.5 | 5.9±1.8    | 6.2±1.6    | 6.1±1.7 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-26)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=悪かった, 10=非常によかった, として, 0~10 の整数値で睡眠の質を評価

表 2.7.6-212 非高齢者における睡眠の質の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の質の<br>投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                          | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                       | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 1.9±1.5    | 2.2±1.6    | 2.0±1.6 | 1.4±1.8    | 1.8±1.9    | 1.6±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                       | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.1±1.7    | 2.4±1.6    | 2.2±1.7 | 0.9±1.9    | 1.7±2.1    | 1.3±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.007    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                       | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.1±1.7    | 2.5±1.8    | 2.3±1.8 | 1.1±2.4    | 2.2±2.2    | 1.6±2.4 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.011    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                       | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.2±2.0    | 2.4±2.1    | 2.3±2.0 | 1.5±2.0    | 2.2±2.3    | 1.9±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                       | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.2±2.0    | 2.4±2.1    | 2.3±2.0 | 1.3±2.2    | 2.1±2.2    | 1.7±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                       | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.1±1.5    | 2.5±1.7    | 2.3±1.6 | 1.2±1.7    | 1.9±2.2    | 1.6±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-27)

a)該当する評価時期の睡眠の質-投与前（観察期）の睡眠の質

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-213 非高齢者における睡眠の深さ（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の深さ<br>(点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|----------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 3.8±1.5    | 3.6±1.0    | 3.7±1.3 | 4.7±1.8    | 4.2±1.6    | 4.5±1.7 |
| 投与 1 週        | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.6±1.7    | 5.7±1.7    | 5.6±1.7 | 6.1±1.9    | 6.1±1.4    | 6.1±1.7 |
| 投与 2 週        | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.9±1.8    | 5.9±1.7    | 5.9±1.8 | 5.6±1.7    | 6.0±1.6    | 5.8±1.7 |
| 投与 3 週        | 例数                         | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.9±1.9    | 6.1±1.6    | 6.0±1.8 | 5.8±2.2    | 6.5±1.4    | 6.1±1.9 |
| 投与 4 週        | 例数                         | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.3±1.9    | 6.0±1.7    | 6.2±1.8 | 6.1±1.9    | 6.5±1.5    | 6.3±1.7 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.1±1.9    | 6.0±1.8    | 6.1±1.8 | 6.0±2.0    | 6.5±1.6    | 6.2±1.8 |
| 全体            | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.9±1.7    | 6.0±1.4    | 6.0±1.6 | 6.0±1.9    | 6.2±1.5    | 6.1±1.7 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-28)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=非常に浅い, 10=非常に深い, として, 0~10 の整数値で睡眠の深さを評価

表 2.7.6-214 非高齢者における睡眠の深さの変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の深さの<br>投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|-------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.8±1.7    | 2.1±1.6    | 1.9±1.6 | 1.4±1.7    | 1.9±1.7    | 1.7±1.7 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.0±1.9    | 2.3±1.6    | 2.2±1.7 | 0.9±1.9    | 1.8±2.1    | 1.4±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.006    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.1±1.7    | 2.5±1.6    | 2.3±1.6 | 1.1±2.4    | 2.2±2.0    | 1.7±2.3 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.013    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.4±2.1    | 2.4±1.8    | 2.4±1.9 | 1.5±2.1    | 2.2±2.1    | 1.9±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.3±2.1    | 2.4±1.8    | 2.4±1.9 | 1.2±2.4    | 2.2±2.0    | 1.8±2.3 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.004    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.1±1.6    | 2.4±1.4    | 2.2±1.5 | 1.3±1.8    | 2.0±2.0    | 1.6±1.9 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-29)

a)該当する評価時期の睡眠の深さ-投与前（観察期）の睡眠の深さ

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-215 高齢者における睡眠の質（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の質<br>(点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|---------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 4.7±2.1    | 4.5±1.6    | 4.6±1.9 | 4.2±2.1    | 4.7±1.5    | 4.5±1.8 |
| 投与 1 週        | 例数                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.5±1.9    | 5.9±1.7    | 6.2±1.8 | 5.9±1.8    | 6.2±1.6    | 6.1±1.7 |
| 投与 2 週        | 例数                        | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.4±2.0    | 6.1±1.6    | 6.2±1.8 | 6.5±1.8    | 6.5±1.6    | 6.5±1.7 |
| 投与 3 週        | 例数                        | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.5±2.0    | 6.1±1.7    | 6.3±1.8 | 6.7±1.8    | 6.7±1.5    | 6.7±1.7 |
| 投与 4 週        | 例数                        | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.8±2.2    | 6.3±1.8    | 6.5±2.0 | 7.0±1.5    | 6.8±1.6    | 6.9±1.6 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.6±2.2    | 6.4±1.8    | 6.5±2.0 | 6.9±1.6    | 6.6±1.7    | 6.8±1.6 |
| 全体            | 例数                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                  | 6.6±1.9    | 6.2±1.5    | 6.4±1.7 | 6.6±1.6    | 6.5±1.6    | 6.5±1.6 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-30)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=悪かった, 10=非常によかった, とし、0~10 の整数値で睡眠の質を評価

表 2.7.6-216 高齢者における睡眠の質の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の質の<br>投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                          | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                       | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 1.8±2.3    | 1.4±1.3    | 1.6±1.8 | 1.7±1.7    | 1.5±1.4    | 1.6±1.6 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                       | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 1.7±2.3    | 1.6±1.6    | 1.7±2.0 | 2.3±2.1    | 1.7±1.4    | 2.0±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                       | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.0±2.1    | 1.7±1.5    | 1.8±1.8 | 2.4±2.5    | 2.0±1.4    | 2.2±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                       | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.3±2.4    | 1.9±1.6    | 2.1±2.0 | 2.7±2.2    | 2.1±1.7    | 2.4±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                       | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 2.0±2.4    | 1.9±1.5    | 1.9±2.0 | 2.7±2.3    | 1.9±1.6    | 2.3±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                       | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                 | 1.9±2.1    | 1.7±1.4    | 1.8±1.8 | 2.4±2.0    | 1.8±1.4    | 2.1±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-31)

a)該当する評価時期の睡眠の質-投与前（観察期）の睡眠の質

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-217 高齢者における睡眠の深さ（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の深さ<br>(点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|----------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 4.5±2.1    | 4.7±1.7    | 4.6±1.9 | 4.3±2.1    | 4.7±1.5    | 4.5±1.8 |
| 投与 1 週        | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.6±1.7    | 5.8±1.8    | 6.2±1.8 | 6.0±1.8    | 6.2±1.7    | 6.1±1.7 |
| 投与 2 週        | 例数                         | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.5±2.1    | 6.2±1.6    | 6.3±1.8 | 6.5±1.8    | 6.4±1.7    | 6.4±1.8 |
| 投与 3 週        | 例数                         | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.4±2.1    | 6.1±1.6    | 6.2±1.9 | 6.7±1.8    | 6.8±1.6    | 6.7±1.7 |
| 投与 4 週        | 例数                         | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.7±2.1    | 6.3±1.8    | 6.5±1.9 | 6.9±1.5    | 6.8±1.7    | 6.9±1.6 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.7±2.2    | 6.4±1.8    | 6.5±2.0 | 6.9±1.5    | 6.6±1.8    | 6.7±1.7 |
| 全体            | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.6±1.9    | 6.2±1.5    | 6.4±1.7 | 6.6±1.6    | 6.5±1.6    | 6.6±1.6 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-32)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=非常に浅い, 10=非常に深い, として, 0~10 の整数値で睡眠の深さを評価

表 2.7.6-218 高齢者における睡眠の深さの変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 睡眠の深さの<br>投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|-------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.1±2.1    | 1.1±1.5    | 1.6±1.9 | 1.7±1.6    | 1.5±1.2    | 1.6±1.4 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.0±2.3    | 1.6±1.7    | 1.8±2.0 | 2.2±2.0    | 1.6±1.4    | 1.9±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.0±2.1    | 1.5±1.4    | 1.7±1.8 | 2.4±2.4    | 2.0±1.5    | 2.2±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.3±2.3    | 1.7±1.6    | 2.0±1.9 | 2.6±2.2    | 2.0±1.7    | 2.4±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.1±2.2    | 1.7±1.6    | 1.9±1.9 | 2.6±2.1    | 1.9±1.7    | 2.2±1.9 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 2.1±2.1    | 1.6±1.3    | 1.8±1.7 | 2.3±1.9    | 1.8±1.4    | 2.1±1.7 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-33)

a)該当する評価時期の睡眠の深さ-投与前（観察期）の睡眠の深さ

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.1.6 日中の眠気及び日中の活動能力

患者日誌において、日中の眠気は 0=非常に眠かった, 10=十分に目覚めていた, として, 0~10 の整数値で主観的に評価し, 日中の活動能力は 0=悪かった, 10=非常によかった, として, 0~10 の整数値で主観的に評価した。

非高齢者における投与群別の日中の眠気及び日中の活動能力を表 2.7.6-219 及び表 2.7.6-221 にそれぞれ示し, 投与前からのそれぞれの変化量を表 2.7.6-220 及び表 2.7.6-222 に示した。また, 高齢者における投与群別の日中の眠気及び日中の活動能力を表 2.7.6-223 及び表 2.7.6-225 にそれぞれ示し, 投与前からのそれぞれの変化量を表 2.7.6-224 及び表 2.7.6-226 に示した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期 [投与 1 週, 投与 2 週, 投与 3 週, 投与 4 週, 最終週 (LOCF) 及び全体] でも, 投与前と比較して日中の眠気の有意な改善が認められた (2 mg 群はすべての評価時期で  $p<0.001$ , 3 mg 群は順に  $p=0.028$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$  及び  $p=0.003$ ; 各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 1 標本 t 検定)。同様に日中の活動能力についてもエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも有意な改善が認められた (3 mg 群の投与 1 週のみ  $p=0.006$ , それ以外は  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。また, 最終週において, 2 mg 群・精神疾患あり, 2 mg 群・精神疾患なし, 3 mg 群・精神疾患なしの集団では, 投与前と比較して日中の眠気の有意な改善が認められた (順に  $p=0.007$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ; 1 標本 t 検定) が, 3 mg 群・精神疾患ありの集団では, 投与前と比較して改善傾向は認められたものの, 統計学的に有意ではなかった ( $p=0.211$ )。最終週における日中の眠気の投与前からの変化量 (平均値±標準偏差, 以下同様) は, 2 mg 群では  $1.1\pm2.2$  [ $0.9\pm2.2$ , 精神疾患なし:  $1.3\pm2.2$ , 以下, 同様に精神疾患の有無別集計を併記], 3 mg 群では  $0.9\pm2.3$  [ $0.5\pm2.3$  /  $1.3\pm2.3$ ] であった。更に, 最終週において, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに, 投与前と比較して日中の活動能力の有意な改善が認められた (3 mg 群・精神疾患ありのみ  $p=0.018$ , それ以外は  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。最終週における日中の活動能力の投与前からの変化量は, 2 mg 群では  $1.4\pm2.1$  [ $1.2\pm2.1$  /  $1.5\pm2.2$ ], 3 mg 群では  $1.2\pm2.1$  [ $0.8\pm2.0$  /  $1.5\pm2.1$ ] であった。

高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 4 週間投与したときのいずれの評価時期でも, 投与前と比較して日中の眠気及び日中の活動能力の有意な改善が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。また, 最終週において, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに, 投与前と比較して日中の眠気の有意な改善が認められた (1 mg 群・精神疾患ありのみ  $p=0.009$ , それ以外は  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。最終週における日中の眠気の投与前からの変化量は, 1 mg 群では  $1.2\pm2.1$  [ $1.0\pm2.2$  /  $1.5\pm1.9$ ], 2 mg 群では  $1.5\pm2.2$  [ $1.8\pm2.5$  /  $1.1\pm1.8$ ] であった。更に, 最終週において, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに, 日中の活動能力の有意な改善が認められた (1 mg 群・精神疾患ありは  $p=0.009$ , 2 mg 群・精神疾患なしは  $p=0.001$ , それ以外は  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。最終週における日中の活動能力の投与前からの変化量は, 1 mg 群では  $1.2\pm1.8$  [ $1.0\pm2.2$  /  $1.4\pm1.4$ ], 2 mg 群では  $1.3\pm2.1$  [ $1.6\pm2.5$  /  $0.9\pm1.7$ ] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-219 非高齢者における日中の眠気（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の眠気<br>(点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|----------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 4.6±1.7    | 4.6±1.9    | 4.6±1.8 | 4.8±2.3    | 4.9±1.8    | 4.9±2.0 |
| 投与 1 週        | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.1±1.7    | 5.8±1.8    | 5.5±1.8 | 5.2±1.7    | 5.6±1.5    | 5.4±1.6 |
| 投与 2 週        | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.6±1.9    | 6.0±1.7    | 5.8±1.8 | 5.3±1.7    | 5.6±1.6    | 5.4±1.7 |
| 投与 3 週        | 例数                         | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.6±2.1    | 6.1±1.8    | 5.8±1.9 | 5.3±1.9    | 6.1±1.7    | 5.7±1.8 |
| 投与 4 週        | 例数                         | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.7±1.9    | 6.0±1.8    | 5.8±1.8 | 5.4±1.7    | 6.2±1.6    | 5.8±1.7 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.5±1.9    | 5.9±1.8    | 5.7±1.9 | 5.3±1.6    | 6.2±1.6    | 5.7±1.7 |
| 全体            | 例数                         | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.5±1.8    | 6.0±1.6    | 5.8±1.7 | 5.2±1.7    | 5.9±1.5    | 5.6±1.6 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-34)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=非常に眠かった, 10=十分に目覚めていた, として, 0~10 の整数値で日中の眠気を評価

表 2.7.6-220 非高齢者における日中の眠気の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の眠気の<br>投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|-------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 0.5±2.0    | 1.2±2.2    | 0.9±2.1 | 0.4±2.1    | 0.7±2.3    | 0.6±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.087    | p=0.001    | p<0.001 | p=0.309    | p=0.046    | p=0.028 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.0±1.8    | 1.4±2.6    | 1.2±2.2 | 0.5±2.1    | 0.7±2.2    | 0.6±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001 | p=0.193    | p=0.054    | p=0.020 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.1±2.1    | 1.4±2.3    | 1.2±2.2 | 0.5±2.3    | 1.2±2.1    | 0.9±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.002    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.207    | p<0.001    | p=0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.1±2.2    | 1.3±2.2    | 1.2±2.2 | 0.7±2.3    | 1.2±2.3    | 1.0±2.3 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.003    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.091    | p=0.002    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 0.9±2.2    | 1.3±2.2    | 1.1±2.2 | 0.5±2.3    | 1.3±2.3    | 0.9±2.3 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.007    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.211    | p=0.001    | p=0.001 |
| 全体            | 例数                                        | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 0.9±2.0    | 1.4±2.2    | 1.2±2.1 | 0.4±2.0    | 1.0±2.1    | 0.7±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.003    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.199    | p=0.005    | p=0.003 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-35)

a)該当する評価時期の日中の眠気-投与前（観察期）の日中の眠気

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-221 非高齢者における日中の活動能力（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の活動能力<br>(点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                              | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                           | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 4.8±1.7    | 4.6±1.8    | 4.7±1.7 | 5.0±2.0    | 4.9±1.8    | 5.0±1.9 |
| 投与 1 週        | 例数                           | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 5.6±1.7    | 5.7±1.6    | 5.7±1.6 | 5.5±1.7    | 5.7±1.4    | 5.6±1.6 |
| 投与 2 週        | 例数                           | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 5.9±2.1    | 6.2±1.6    | 6.1±1.8 | 5.6±1.6    | 5.8±1.3    | 5.7±1.5 |
| 投与 3 週        | 例数                           | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.0±1.8    | 6.2±1.5    | 6.1±1.7 | 5.6±1.8    | 6.4±1.4    | 6.0±1.6 |
| 投与 4 週        | 例数                           | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.2±1.8    | 6.1±1.7    | 6.2±1.8 | 5.9±1.7    | 6.5±1.5    | 6.2±1.6 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                           | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.0±2.0    | 6.2±1.7    | 6.1±1.8 | 5.8±1.7    | 6.5±1.5    | 6.1±1.6 |
| 全体            | 例数                           | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 5.9±1.8    | 6.1±1.5    | 6.0±1.7 | 5.6±1.7    | 5.9±1.4    | 5.8±1.5 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-36)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=悪かった, 10=非常によかった, として, 0~10 の整数値で日中の活動能力を評価

表 2.7.6-222 非高齢者における日中の活動能力の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の活動能力<br>の投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 2 mg 群     |            |         | 3 mg 群     |            |         |
|---------------|---------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                             | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                          | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 0.8±1.6    | 1.1±2.1    | 1.0±1.9 | 0.5±1.8    | 0.8±2.1    | 0.6±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001 | p=0.133    | p=0.025    | p=0.006 |
| 投与 2 週        | 例数                                          | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.1±2.1    | 1.6±2.3    | 1.3±2.2 | 0.6±1.6    | 0.8±1.9    | 0.7±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.025    | p=0.009    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                          | 42         | 41         | 83      | 36         | 39         | 75      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.2±1.8    | 1.5±2.2    | 1.4±2.0 | 0.7±2.0    | 1.5±2.0    | 1.1±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.048    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                          | 41         | 41         | 82      | 35         | 38         | 73      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.4±2.0    | 1.5±2.2    | 1.4±2.1 | 1.1±1.8    | 1.6±2.2    | 1.4±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                          | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.2±2.1    | 1.5±2.2    | 1.4±2.1 | 0.8±2.0    | 1.5±2.1    | 1.2±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.018    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                          | 43         | 41         | 84      | 37         | 40         | 77      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.1±1.7    | 1.5±2.1    | 1.3±1.9 | 0.6±1.8    | 1.0±2.1    | 0.8±1.9 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.040    | p=0.003    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-37)

a)該当する評価時期の日中の活動能力-投与前（観察期）の日中の活動能力

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-223 高齢者における日中の眠気（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の眠気<br>(点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|----------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 5.4±2.3    | 5.1±2.2    | 5.3±2.2 | 4.9±2.1    | 5.2±1.6    | 5.1±1.9 |
| 投与 1 週        | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.1±2.0    | 6.3±1.9    | 6.2±2.0 | 5.9±1.9    | 6.0±1.8    | 6.0±1.8 |
| 投与 2 週        | 例数                         | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.4±2.0    | 6.2±1.8    | 6.3±1.8 | 6.2±2.0    | 6.2±1.8    | 6.2±1.9 |
| 投与 3 週        | 例数                         | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.3±2.1    | 6.3±1.6    | 6.3±1.8 | 6.6±1.9    | 6.5±1.7    | 6.5±1.8 |
| 投与 4 週        | 例数                         | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.5±2.2    | 6.4±1.6    | 6.4±1.9 | 6.7±1.7    | 6.5±1.8    | 6.6±1.7 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.4±2.3    | 6.6±1.7    | 6.5±2.0 | 6.7±1.8    | 6.3±1.8    | 6.5±1.8 |
| 全体            | 例数                         | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                   | 6.4±2.0    | 6.5±1.7    | 6.4±1.9 | 6.4±1.7    | 6.3±1.7    | 6.4±1.7 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-38)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=非常に眠かった, 10=十分に目覚めていた, として, 0~10 の整数値で日中の眠気を評価

表 2.7.6-224 高齢者における日中の眠気の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の眠気<br>の投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|-------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 0.7±2.1    | 1.1±2.0    | 0.9±2.1 | 1.1±1.4    | 0.7±1.6    | 0.9±1.5 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.039    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p=0.005    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                        | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.0±2.2    | 1.2±2.1    | 1.1±2.2 | 1.3±2.0    | 1.1±1.6    | 1.2±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.009    | p=0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                        | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.0±2.2    | 1.3±2.0    | 1.2±2.1 | 1.7±2.7    | 1.3±1.5    | 1.5±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.010    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                        | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.2±2.2    | 1.4±1.9    | 1.3±2.0 | 1.8±2.4    | 1.3±1.7    | 1.6±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.002    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.0±2.2    | 1.5±1.9    | 1.2±2.1 | 1.8±2.5    | 1.1±1.8    | 1.5±2.2 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.009    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                        | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                  | 1.0±2.1    | 1.3±1.9    | 1.1±2.0 | 1.6±2.1    | 1.1±1.6    | 1.3±1.9 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                     | p=0.008    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-39)

a)該当する評価時期の日中の眠気-投与前（観察期）の日中の眠気

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-225 高齢者における日中の活動能力（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の活動能力<br>(点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                              | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与前           | 例数                           | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 5.6±2.2    | 5.2±1.9    | 5.4±2.1 | 5.3±2.1    | 5.7±1.7    | 5.5±1.9 |
| 投与 1 週        | 例数                           | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.4±1.9    | 6.3±1.7    | 6.4±1.8 | 6.0±1.8    | 6.3±1.7    | 6.2±1.7 |
| 投与 2 週        | 例数                           | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.4±2.0    | 6.4±1.6    | 6.4±1.8 | 6.6±1.8    | 6.6±1.7    | 6.6±1.7 |
| 投与 3 週        | 例数                           | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.4±2.1    | 6.4±1.5    | 6.4±1.8 | 7.0±1.6    | 6.8±1.4    | 6.9±1.5 |
| 投与 4 週        | 例数                           | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.7±2.1    | 6.5±1.7    | 6.6±1.9 | 6.8±1.5    | 6.8±1.5    | 6.8±1.5 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                           | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.6±2.1    | 6.6±1.7    | 6.6±1.9 | 6.9±1.6    | 6.6±1.6    | 6.8±1.6 |
| 全体            | 例数                           | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                     | 6.5±2.0    | 6.5±1.4    | 6.5±1.7 | 6.7±1.5    | 6.5±1.6    | 6.6±1.6 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-40)

各週の代表値は 7 日間の中央値とした。最終週は最後に取得された患者日誌のデータから 7 日間遡って算出し、投与前の観察期は治療期登録日から 7 日間遡って算出した。更に、治療期登録日から増量判定日前日までのすべてのデータの中央値を全体として示した。

a)0=悪かった, 10=非常に良かった, として, 0~10 の整数値で日中の活動能力を評価

表 2.7.6-226 高齢者における日中の活動能力の変化量（患者日誌）（国内 190-150 試験）

| 評価時期          | 日中の活動能力<br>の投与前からの<br>変化量 (点) <sup>a)</sup> | 1 mg 群     |            |         | 2 mg 群     |            |         |
|---------------|---------------------------------------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
|               |                                             | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計      |
| 投与 1 週        | 例数                                          | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 0.8±2.1    | 1.1±1.2    | 1.0±1.7 | 0.7±1.5    | 0.6±1.4    | 0.7±1.4 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.021    | p<0.001    | p<0.001 | p=0.003    | p=0.004    | p<0.001 |
| 投与 2 週        | 例数                                          | 38         | 41         | 79      | 42         | 40         | 82      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 0.8±2.2    | 1.2±1.3    | 1.0±1.8 | 1.4±1.9    | 0.9±1.4    | 1.1±1.7 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.036    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 3 週        | 例数                                          | 36         | 40         | 76      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 0.8±2.1    | 1.2±1.4    | 1.0±1.7 | 1.7±2.5    | 1.1±1.3    | 1.4±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.029    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 投与 4 週        | 例数                                          | 34         | 40         | 74      | 42         | 37         | 79      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.3±2.2    | 1.3±1.3    | 1.3±1.8 | 1.5±2.3    | 1.2±1.6    | 1.3±2.0 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |
| 最終週<br>(LOCF) | 例数                                          | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 1.0±2.2    | 1.4±1.4    | 1.2±1.8 | 1.6±2.5    | 0.9±1.7    | 1.3±2.1 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.009    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p=0.001    | p<0.001 |
| 全体            | 例数                                          | 38         | 42         | 80      | 42         | 41         | 83      |
|               | 平均値±標準偏差                                    | 0.9±2.0    | 1.2±1.2    | 1.1±1.6 | 1.5±2.0    | 0.8±1.4    | 1.1±1.8 |
|               | 投与前との比較 <sup>b)</sup>                       | p=0.012    | p<0.001    | p<0.001 | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-41)

a)該当する評価時期の日中の活動能力-投与前（観察期）の日中の活動能力

b)各評価時期における代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.2 睡眠調査票の解析（反跳性不眠の評価）

エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠のリスクを評価するため、睡眠調査票を用いて、投与前（投与開始前 1 週間の平均）、投与中〔投与終了（投与 24 週又は中止時）直前 1 週間の平均〕及び投与終了後〔投与終了（投与 24 週又は中止時）後 1 週間の平均〕の睡眠パラメータ（睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒時間等）を調査した。投与前と比較して、投与終了後に睡眠パラメータが明らかに悪化した場合、反跳性不眠が認められたと評価する。なお、本項には併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例のフォローアップ期のデータを除外して解析した結果を示した。

## 2.7.6.25.4.2.1 睡眠潜時

非高齢者における投与前、投与中及び投与終了後の睡眠潜時を表 2.7.6-227 に、投与中及び投与終了後の睡眠潜時の投与前からの変化量を表 2.7.6-228 に示した。また、高齢者における投与前、投与中及び投与終了後の睡眠潜時を表 2.7.6-229 に、投与中及び投与終了後の睡眠潜時の投与前からの変化量を表 2.7.6-230 に示した。

非高齢者 2 mg 群の投与前（投与開始前 1 週間の平均）、投与中〔投与終了（投与 24 週又は中止時）直前 1 週間の平均〕及び投与終了後〔投与終了（投与 24 週又は中止時）後 1 週間の平均〕の睡眠潜時の中央値（最小値、最大値）は 60.0（15, 285）分、30.0（2, 360）分及び 40.0（10, 390）分であり、3 mg 群では、順に 60.0（20, 210）分、15.0（3, 270）分及び 30.0（8, 360）分であった。いずれの投与群においても、投与終了後の睡眠潜時の中央値は、投与中と比べると延長したものの、投与前と比べて短かった。また、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても、投与終了後の睡眠潜時の中央値は投与前と比べて短かった。

高齢者 1 mg 群の投与前、投与中及び投与終了後の睡眠潜時の中央値（最小値、最大値）は 60.0（20, 240）分、20.0（5, 180）分及び 30.0（10, 300）分であり、2 mg 群では、順に 60.0（15, 240）分、20.0（3, 270）分及び 40.0（5, 540）分であった。いずれの投与群においても、投与終了後の睡眠潜時の中央値は、投与中と比べると延長したものの、投与前と比べて短かった。また、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても、投与終了後の睡眠潜時の中央値は投与前と比べて短かった。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg、高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき、いずれの投与群においても投与終了（投与 24 週又は中止時）後の睡眠潜時の中央値は、投与前と比べて短かった。また、この結果は、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団でも同様であった。投与前、投与中及び投与終了後の睡眠潜時の中央値を棒グラフで表示し、視覚的に検討した結果からも、エスゾピクロン投与終了後の睡眠潜時は投与前と比較して悪化しておらず、エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-227 非高齢者における反跳性（睡眠潜時）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 睡眠潜時<br>(分)           | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群     |            |           |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 84.2±60.1  | 66.5±38.8  | 75.5±51.3 | 70.7±47.4  | 70.9±46.0  | 70.8±46.4 |
|                     | 中央値                   | 60.0       | 60.0       | 60.0      | 60.0       | 60.0       | 60.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 20, 285    | 15, 180    | 15, 285   | 25, 210    | 20, 210    | 20, 210   |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数                    | 41         | 41         | 82        | 36         | 37         | 73        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 36.1±34.4  | 49.1±74.8  | 42.6±58.3 | 34.7±45.8  | 24.9±24.2  | 29.8±36.6 |
|                     | 中央値                   | 30.0       | 20.0       | 30.0      | 20.0       | 15.0       | 15.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 5, 180     | 2, 360     | 2, 360    | 5, 270     | 3, 90      | 3, 270    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 例数                    | 35         | 36         | 71        | 28         | 34         | 62        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 76.4±84.5  | 54.6±43.2  | 65.4±67.3 | 67.8±81.5  | 56.3±51.2  | 61.5±66.3 |
|                     | 中央値                   | 40.0       | 40.0       | 40.0      | 30.0       | 32.5       | 30.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 10, 390    | 10, 180    | 10, 390   | 8, 360     | 10, 180    | 8, 360    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p=0.033    | p=0.003    | p<0.001   | p=0.046    | p=0.002    | p<0.001   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-42)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-228 非高齢者における反跳性（睡眠潜時の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 睡眠潜時の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>c)</sup> (分) | 2 mg 群     |            |            | 3 mg 群     |            |            |
|---------------------|------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     |                                          | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                       | 41         | 41         | 82         | 36         | 37         | 73         |
|                     | 平均値±標準偏差                                 | -48.5±61.1 | -17.4±64.7 | -33.0±64.5 | -32.9±45.5 | -48.8±45.6 | -41.0±45.9 |
|                     | 中央値                                      | -30.0      | -30.0      | -30.0      | -30.0      | -45.0      | -35.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                 | -230, 60   | -150, 210  | -230, 210  | -150, 120  | -200, 30   | -200, 120  |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                       | 35         | 36         | 71         | 28         | 34         | 62         |
|                     | 平均値±標準偏差                                 | -4.4±62.2  | -12.1±41.3 | -8.3±52.4  | 1.7±63.3   | -12.2±49.5 | -5.9±56.1  |
|                     | 中央値                                      | -10.0      | -15.0      | -10.0      | -12.5      | -15.0      | -15.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                 | -160, 120  | -120, 90   | -160, 120  | -90, 210   | -150, 90   | -150, 210  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-43)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の睡眠潜時-投与前（観察期）の 1 週間平均の睡眠潜時

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-229 高齢者における反跳性（睡眠潜時）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 睡眠潜時<br>(分)           | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |           |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 38         | 42         | 80        | 42         | 41         | 83        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 67.8±44.1  | 67.7±41.2  | 67.8±42.3 | 78.0±52.0  | 74.4±46.1  | 76.2±48.9 |
|                     | 中央値                   | 60.0       | 60.0       | 60.0      | 60.0       | 60.0       | 60.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 20, 240    | 20, 180    | 20, 240   | 15, 240    | 30, 240    | 15, 240   |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数                    | 37         | 41         | 78        | 41         | 40         | 81        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 24.3±20.0  | 32.3±29.7  | 28.5±25.7 | 28.9±22.3  | 34.2±43.1  | 31.5±34.1 |
|                     | 中央値                   | 15.0       | 30.0       | 20.0      | 20.0       | 20.0       | 20.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 5, 90      | 5, 180     | 5, 180    | 5, 90      | 3, 270     | 3, 270    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 例数                    | 33         | 41         | 74        | 40         | 38         | 78        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 41.4±35.0  | 58.4±55.3  | 50.8±47.8 | 73.3±95.1  | 68.0±64.7  | 70.7±81.2 |
|                     | 中央値                   | 30.0       | 40.0       | 30.0      | 40.0       | 52.5       | 40.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 10, 180    | 10, 300    | 10, 300   | 5, 540     | 5, 300     | 5, 540    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p=0.021    | p<0.001   | p=0.029    | p=0.042    | p=0.002   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-44)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-230 高齢者における反跳性（睡眠潜時の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 睡眠潜時の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>c)</sup> (分) | 1 mg 群     |            |            | 2 mg 群     |            |            |
|---------------------|------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     |                                          | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                       | 37         | 41         | 78         | 41         | 40         | 81         |
|                     | 平均値±標準偏差                                 | -42.1±47.7 | -35.6±42.4 | -38.7±44.8 | -48.8±55.1 | -40.8±51.9 | -44.8±53.3 |
|                     | 中央値                                      | -30.0      | -20.0      | -25.0      | -30.0      | -40.0      | -30.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                 | -210, 30   | -165, 30   | -210, 30   | -225, 30   | -230, 120  | -230, 120  |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                       | 33         | 41         | 74         | 40         | 38         | 78         |
|                     | 平均値±標準偏差                                 | -22.5±38.0 | -6.6±53.5  | -13.7±47.6 | -5.6±78.5  | -6.2±55.0  | -5.9±67.6  |
|                     | 中央値                                      | -20.0      | -15.0      | -20.0      | -20.0      | -10.0      | -15.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                 | -155, 50   | -100, 240  | -155, 240  | -180, 300  | -90, 195   | -180, 300  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-45)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の睡眠潜時を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の睡眠潜時を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の睡眠潜時-投与前（観察期）の 1 週間平均の睡眠潜時

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.2.2 総睡眠時間

非高齢者における投与前, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間を表 2.7.6-231 に, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-232 に示した。また, 高齢者における投与前, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間を表 2.7.6-233 に, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-234 に示した。

非高齢者 2 mg 群の投与前 (投与開始前 1 週間の平均), 投与中 [投与終了 (投与 24 週又は中止時) 直前 1 週間の平均] 及び投与終了後 [投与終了 (投与 24 週又は中止時) 後 1 週間の平均] の総睡眠時間の中央値 (最小値, 最大値) は 290.0 (120, 420) 分, 360.0 (180, 540) 分及び 300.0 (210, 480) 分であり, 3 mg 群では, 順に 300.0 (180, 660) 分, 390.0 (180, 600) 分及び 337.5 (170, 540) 分であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の総睡眠時間の中央値は, 投与中と比べると短縮したものの, 投与前と比べて長かった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても, 投与終了後の総睡眠時間の中央値は投与前と比べて長かった。

高齢者 1 mg 群の投与前, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間の中央値 (最小値, 最大値) は 330.0 (60, 450) 分, 390.0 (180, 600) 分及び 360.0 (150, 540) 分であり, 2 mg 群では, 順に 300.0 (120, 420) 分, 390.0 (180, 540) 分及び 360.0 (0, 570) 分であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の総睡眠時間の中央値は, 投与中と比べると短縮したものの, 投与前と比べて長かった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においては, 投与終了後の総睡眠時間の中央値は投与前と比べて同じか長かった。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき, いずれの投与群においても投与終了 (投与 24 週又は中止時) 後の総睡眠時間の中央値は, 投与前と比べて長かった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団では投与終了後の総睡眠時間の中央値は投与前と比べて同じか長かった。投与前, 投与中及び投与終了後の総睡眠時間の中央値を棒グラフで表示し, 視覚的に検討した結果からも, エスゾピクロン投与終了後の総睡眠時間は投与前と比較して悪化しておらず, エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-231 非高齢者における反跳性（総睡眠時間）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 総睡眠時間<br>(分)          | 2 mg 群     |            |            | 3 mg 群     |            |            |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 43         | 41         | 84         | 37         | 40         | 77         |
|                     | 平均値±標準偏差              | 289.1±51.4 | 274.5±42.7 | 282.0±47.7 | 330.3±77.1 | 295.9±51.9 | 312.4±67.1 |
|                     | 中央値                   | 290.0      | 300.0      | 290.0      | 330.0      | 300.0      | 300.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 180, 420   | 120, 345   | 120, 420   | 180, 660   | 180, 390   | 180, 660   |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数                    | 41         | 41         | 82         | 36         | 37         | 73         |
|                     | 平均値±標準偏差              | 362.6±62.7 | 347.3±57.9 | 354.9±60.4 | 375.4±80.9 | 373.8±60.1 | 374.6±70.6 |
|                     | 中央値                   | 360.0      | 360.0      | 360.0      | 390.0      | 360.0      | 390.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 240, 540   | 180, 480   | 180, 540   | 180, 600   | 240, 540   | 180, 600   |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p=0.009    | p<0.001    | p<0.001    |
|                     | 例数                    | 35         | 36         | 71         | 28         | 34         | 62         |
|                     | 平均値±標準偏差              | 305.7±63.6 | 324.6±57.9 | 315.3±61.1 | 339.5±77.2 | 333.7±84.4 | 336.3±80.6 |
|                     | 中央値                   | 300.0      | 315.0      | 300.0      | 357.5      | 332.5      | 337.5      |
|                     | 最小値, 最大値              | 210, 480   | 240, 480   | 210, 480   | 180, 480   | 170, 540   | 170, 540   |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p=0.241    | p<0.001    | p<0.001    | p=0.967    | p=0.015    | p=0.099    |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-46)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-232 非高齢者における反跳性（総睡眠時間の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 総睡眠時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>c)</sup> (分) | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群     |            |           |
|---------------------|-------------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                     |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                        | 41         | 41         | 82        | 36         | 37         | 73        |
|                     | 平均値±標準偏差                                  | 74.0±67.1  | 72.8±55.9  | 73.4±61.4 | 46.0±104.1 | 79.5±63.2  | 62.9±86.9 |
|                     | 中央値                                       | 70.0       | 60.0       | 60.0      | 60.0       | 60.0       | 60.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                  | -40, 240   | -60, 210   | -60, 240  | -420, 240  | -30, 270   | -420, 270 |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                        | 35         | 36         | 71        | 28         | 34         | 62        |
|                     | 平均値±標準偏差                                  | 16.3±73.9  | 47.8±55.0  | 32.3±66.4 | 1.1±106.7  | 39.0±76.7  | 21.9±92.6 |
|                     | 中央値                                       | 10.0       | 30.0       | 30.0      | 22.5       | 35.0       | 30.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                  | -150, 150  | -60, 180   | -150, 180 | -420, 150  | -120, 270  | -420, 270 |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-47)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の総睡眠時間-投与前（観察期）の 1 週間平均の総睡眠時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-233 高齢者における反跳性（総睡眠時間）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 総睡眠時間<br>(分)          | 1 mg 群     |            |            | 2 mg 群      |            |             |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり  | 精神疾患<br>なし | 合計          |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 38         | 42         | 80         | 42          | 41         | 83          |
|                     | 平均値±標準偏差              | 311.5±68.9 | 310.5±69.8 | 311.0±68.9 | 304.2±67.5  | 294.4±51.0 | 299.3±59.8  |
|                     | 中央値                   | 330.0      | 330.0      | 330.0      | 307.5       | 300.0      | 300.0       |
|                     | 最小値, 最大値              | 180, 450   | 60, 420    | 60, 450    | 120, 420    | 180, 390   | 120, 420    |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数                    | 37         | 41         | 78         | 41          | 40         | 81          |
|                     | 平均値±標準偏差              | 403.5±88.0 | 369.0±65.3 | 385.4±78.3 | 409.5±69.4  | 386.5±62.5 | 398.1±66.7  |
|                     | 中央値                   | 410.0      | 390.0      | 390.0      | 420.0       | 390.0      | 390.0       |
|                     | 最小値, 最大値              | 210, 600   | 180, 480   | 180, 600   | 270, 540    | 180, 540   | 180, 540    |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001     | p<0.001    | p<0.001     |
|                     | 例数                    | 33         | 41         | 74         | 40          | 38         | 78          |
|                     | 平均値±標準偏差              | 374.7±95.5 | 312.1±88.4 | 340.0±96.3 | 339.5±109.3 | 317.2±94.5 | 328.7±102.3 |
|                     | 中央値                   | 370.0      | 330.0      | 360.0      | 360.0       | 322.5      | 360.0       |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 最小値, 最大値              | 180, 540   | 150, 480   | 150, 540   | 0, 480      | 120, 570   | 0, 570      |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p=0.001    | p=0.896    | p=0.033    | p=0.618     | p=0.590    | p=0.726     |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-48)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-234 高齢者における反跳性（総睡眠時間の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 総睡眠時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>c)</sup> (分) | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |            |
|---------------------|-------------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
|                     |                                           | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                        | 37         | 41         | 78        | 41         | 40         | 81         |
|                     | 平均値±標準偏差                                  | 92.5±100.2 | 58.3±64.3  | 74.5±84.5 | 104.5±91.7 | 93.8±66.6  | 99.2±80.0  |
|                     | 中央値                                       | 80.0       | 60.0       | 60.0      | 90.0       | 97.5       | 90.0       |
|                     | 最小値, 最大値                                  | -90, 300   | -60, 240   | -90, 300  | -30, 360   | -60, 210   | -60, 360   |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                        | 33         | 41         | 74        | 40         | 38         | 78         |
|                     | 平均値±標準偏差                                  | 63.2±96.3  | 3.5±80.9   | 30.2±92.4 | 34.9±109.7 | 21.7±89.8  | 28.5±100.0 |
|                     | 中央値                                       | 60.0       | 0.0        | 30.0      | 30.0       | 25.0       | 30.0       |
|                     | 最小値, 最大値                                  | -90, 300   | -180, 210  | -180, 300 | -270, 240  | -200, 210  | -270, 240  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-49)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の総睡眠時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の総睡眠時間-投与前（観察期）の 1 週間平均の総睡眠時間



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.2.3 中途覚醒時間

非高齢者における投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間を表 2.7.6-235 に, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-236 に示した。また, 高齢者における投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間を表 2.7.6-237 に, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-238 に示した。

非高齢者 2 mg 群の投与前 (投与開始前 1 週間の平均), 投与中 [投与終了 (投与 24 週又は中止時) 直前 1 週間の平均] 及び投与終了後 [投与終了 (投与 24 週又は中止時) 後 1 週間の平均] の中途覚醒時間の中央値 (最小値, 最大値) は 60.0 (3, 450) 分, 10.0 (0, 330) 分及び 15.0 (0, 120) 分であり, 3 mg 群では, 順に 45.0 (0, 180) 分, 5.0 (0, 420) 分及び 15.0 (0, 300) 分であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の中途覚醒時間の中央値は, 投与中と比べると延長したものの, 投与前と比べて短かった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても, 投与終了後の中途覚醒時間の中央値は投与前と比べて短かった。

高齢者 1 mg 群の投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間の中央値 (最小値, 最大値) は 60.0 (0, 240) 分, 15.0 (0, 180) 分及び 30.0 (0, 230) 分であり, 2 mg 群では, 順に 60.0 (0, 270) 分, 15.0 (0, 210) 分及び 30.0 (0, 300) 分であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の中途覚醒時間の中央値は, 投与中と比べると延長したものの, 投与前と比べて短かった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても, 投与終了後の中途覚醒時間の中央値は投与前と比べて短かった。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき, いずれの投与群においても投与終了 (投与 24 週又は中止時) 後の中途覚醒時間の中央値は, 投与前と比べて短かった。また, この結果は, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団でも同様であった。投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒時間の中央値を棒グラフで表示し, 視覚的に検討した結果からも, エスゾピクロン投与終了後の中途覚醒時間は投与前と比較して悪化しておらず, エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-235 非高齢者における反跳性（中途覚醒時間）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 中途覚醒時間<br>(分)         | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群     |            |           |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 59.4±45.4  | 81.8±80.4  | 70.3±65.5 | 47.6±43.9  | 52.7±40.5  | 50.2±42.0 |
|                     | 中央値                   | 60.0       | 60.0       | 60.0      | 30.0       | 55.0       | 45.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 3, 210     | 5, 450     | 3, 450    | 0, 180     | 0, 150     | 0, 180    |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数                    | 41         | 41         | 82        | 36         | 37         | 73        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 15.5±20.8  | 26.2±58.5  | 20.9±44.0 | 31.7±75.7  | 17.1±32.5  | 24.3±58.0 |
|                     | 中央値                   | 10.0       | 5.0        | 10.0      | 10.0       | 5.0        | 5.0       |
|                     | 最小値, 最大値              | 0, 90      | 0, 330     | 0, 330    | 0, 420     | 0, 150     | 0, 420    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   | p=0.001    | p<0.001    | p<0.001   |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 例数                    | 35         | 36         | 71        | 28         | 34         | 62        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 26.1±30.3  | 29.8±35.1  | 28.0±32.6 | 34.8±57.5  | 36.4±51.9  | 35.7±54.0 |
|                     | 中央値                   | 10.0       | 20.0       | 15.0      | 17.5       | 15.0       | 15.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 0, 120     | 0, 120     | 0, 120    | 0, 300     | 0, 180     | 0, 300    |
|                     | 投与前との比較 <sup>d)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   | p=0.237    | p=0.001    | p=0.001   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-50)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-236 非高齢者における反跳性（中途覚醒時間の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 中途覚醒時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>c)</sup> (分) | 2 mg 群     |            |            | 3 mg 群     |            |            |
|---------------------|--------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     |                                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                         | 41         | 41         | 82         | 36         | 37         | 73         |
|                     | 平均値±標準偏差                                   | -45.0±51.7 | -55.6±85.3 | -50.3±70.3 | -17.2±67.9 | -37.9±39.5 | -27.7±55.9 |
|                     | 中央値                                        | -30.0      | -50.0      | -40.0      | -15.0      | -30.0      | -28.0      |
|                     | 最小値, 最大値                                   | -209, 30   | -450, 150  | -450, 150  | -120, 300  | -150, 30   | -150, 300  |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                         | 35         | 36         | 71         | 28         | 34         | 62         |
|                     | 平均値±標準偏差                                   | -30.5±53.6 | -42.2±39.2 | -36.5±46.9 | -10.4±57.9 | -20.1±54.5 | -15.7±55.8 |
|                     | 中央値                                        | -10.0      | -40.0      | -30.0      | -7.5       | -7.0       | -7.0       |
|                     | 最小値, 最大値                                   | -210, 60   | -180, 20   | -210, 60   | -120, 180  | -150, 120  | -150, 180  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-51)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の中途覚醒時間-投与前（観察期）の 1 週間平均の中途覚醒時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-237 高齢者における反跳性（中途覚醒時間）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 中途覚醒時間<br>(分)         | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |           |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                     |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 投与前 <sup>a)</sup>   | 例数                    | 38         | 41         | 79        | 42         | 40         | 82        |
|                     | 平均値±標準偏差              | 74.7±62.0  | 67.2±54.2  | 70.8±57.8 | 75.9±64.5  | 78.5±65.9  | 77.2±64.8 |
|                     | 中央値                   | 60.0       | 60.0       | 60.0      | 60.0       | 60.0       | 60.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 0, 240     | 5, 240     | 0, 240    | 0, 240     | 0, 270     | 0, 270    |
| 投与中 <sup>b)</sup>   | 例数 <sup>d)</sup>      | 37         | 40 (39)    | 77 (76)   | 41         | 40 (39)    | 81 (80)   |
|                     | 平均値±標準偏差              | 28.9±44.5  | 25.8±34.2  | 27.3±39.3 | 23.7±31.0  | 31.8±45.5  | 27.7±38.8 |
|                     | 中央値                   | 10.0       | 17.5       | 15.0      | 10.0       | 15.0       | 15.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 0, 180     | 0, 180     | 0, 180    | 0, 120     | 0, 210     | 0, 210    |
|                     | 投与前との比較 <sup>e)</sup> | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   | p<0.001    | p<0.001    | p<0.001   |
| 投与終了後 <sup>c)</sup> | 例数 <sup>d)</sup>      | 33         | 41 (40)    | 74 (73)   | 39         | 38 (37)    | 77 (76)   |
|                     | 平均値±標準偏差              | 38.8±43.4  | 51.8±53.1  | 46.0±49.1 | 46.0±58.4  | 55.8±47.7  | 50.8±53.3 |
|                     | 中央値                   | 30.0       | 40.0       | 30.0      | 30.0       | 42.5       | 30.0      |
|                     | 最小値, 最大値              | 0, 180     | 0, 230     | 0, 230    | 0, 300     | 0, 210     | 0, 300    |
|                     | 投与前との比較 <sup>e)</sup> | p=0.003    | p=0.013    | p<0.001   | p<0.001    | p=0.081    | p<0.001   |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-52)

- a) 投与開始日（治療期登録日）に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
b) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
c) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
d) ( ) 内の例数は、投与前との比較における解析対象例数（各時期の要約統計量の対象例数と異なる場合のみ記載）  
e) 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

表 2.7.6-238 高齢者における反跳性（中途覚醒時間の変化量）（国内 190-150 試験）

| 評価時期                | 中途覚醒時間の<br>投与前からの<br>変化量 <sup>e)</sup> (分) | 1 mg 群     |            |            | 2 mg 群     |            |            |
|---------------------|--------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                     |                                            | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計         |
| 投与中 <sup>a)</sup>   | 例数                                         | 37         | 39         | 76         | 41         | 39         | 80         |
|                     | 平均値±標準偏差                                   | -47.1±72.9 | -39.0±52.8 | -42.9±63.1 | -53.0±56.6 | -46.3±75.2 | -49.7±66.0 |
|                     | 中央値                                        | -30.0      | -30.0      | -30.0      | -35.0      | -30.0      | -34.5      |
|                     | 最小値, 最大値                                   | -240, 120  | -200, 115  | -240, 120  | -230, 40   | -255, 150  | -255, 150  |
| 投与終了後 <sup>b)</sup> | 例数                                         | 33         | 40         | 73         | 39         | 37         | 76         |
|                     | 平均値±標準偏差                                   | -42.4±69.5 | -16.9±54.8 | -28.4±62.8 | -30.8±82.7 | -21.1±63.3 | -26.1±73.6 |
|                     | 中央値                                        | -30.0      | -10.0      | -20.0      | -30.0      | -10.0      | -17.5      |
|                     | 最小値, 最大値                                   | -240, 90   | -140, 175  | -240, 175  | -230, 240  | -210, 120  | -230, 240  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-53)

- a) 投与 24 週又は中止時に、過去 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。  
b) 投与 25 週又は中止例のフォローアップ検査日に、投与終了日の後 1 週間の平均の中途覚醒時間を調査。併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例についてはフォローアップ期のデータを除外した。  
c) 該当する評価時期の 1 週間平均の中途覚醒時間-投与前（観察期）の 1 週間平均の中途覚醒時間

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.2.4 中途覚醒回数

非高齢者 2 mg 群の投与前（投与開始前 1 週間の平均）、投与中〔投与終了（投与 24 週又は中止時）直前 1 週間の平均〕及び投与終了後〔投与終了（投与 24 週又は中止時）後 1 週間の平均〕の中途覚醒回数の中央値（最小値, 最大値）は 2.0 (0, 6) 回, 1.0 (0, 5) 回及び 1.0 (0, 6) 回であり, 3 mg 群では, 順に 2.0 (0, 7) 回, 1.0 (0, 8) 回及び 1.0 (0, 7) 回であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の中途覚醒回数の中央値は, 投与前と比べて少なかった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においては, 投与終了後の中途覚醒回数の中央値は投与前と同じか少なかった。

高齢者 1 mg 群の投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒回数の中央値（最小値, 最大値）は 2.0 (0, 5) 回, 1.0 (0, 3) 回及び 2.0 (0, 5) 回であり, 2 mg 群では, 順に 2.0 (0, 4) 回, 1.0 (0, 5) 回及び 2.0 (0, 4) 回であった。いずれの投与群においても, 投与終了後の中途覚醒回数の中央値は投与前と同じであった。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においては, 投与終了後の中途覚醒回数の中央値は投与前と同じか少なかった。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき, いずれの投与群においても, 投与終了（投与 24 週又は中止時）後の中途覚醒回数の中央値は投与前と比べて同じか少なかった。また, この結果は, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団でも同様であった。投与前, 投与中及び投与終了後の中途覚醒回数の中央値を棒グラフで表示し, 視覚的に検討した結果からも, エスゾピクロン投与終了後の中途覚醒回数は投与前と比較して悪化しておらず, エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠はなかった。

## 2.7.6.25.4.2.5 睡眠の質及び睡眠の深さ

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき, いずれの投与群においても投与終了（投与 24 週又は中止時）後の睡眠の質及び睡眠の深さの点数の平均値は, 投与前と比べて高かった（改善していた）。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においては, 投与終了後の睡眠の質及び睡眠の深さの点数の平均値は, 投与前と比べて同程度か高かった。以上のように, 睡眠の質及び睡眠の深さの結果からも, エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠は認められなかった。

## 2.7.6.25.4.2.6 日中の眠気及び日中の活動能力

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき, いずれの投与群においても投与終了（投与 24 週又は中止時）後の日中の眠気及び日中の活動能力の点数の平均値は, 投与前と比べて高かった（改善していた）。また, 各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においては, 投与終了後の日中の眠気及び日中の活動能力の点数の平均値は, 投与前と比べて同程度か高かった。以上のように, 日中の眠気及び日中の活動能力の結果からも, エスゾピクロンを長期投与したときの反跳性不眠は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.4.3 PSQI の解析

## 2.7.6.25.4.3.1 PSQI 合計点の推移

PSQI 合計点は、0～21 点で表され、得点が高いほど主観的な睡眠の質が悪いことを示す。本治験では、PSQI を用いて主に睡眠の質に関するエスゾピクロンの有効性を評価した。

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき、いずれの評価時期 [投与 4 週, 投与 8 週, 投与 12 週, 投与 16 週, 投与 20 週, 投与 24 週及び最終時期 (LOCF)] でも、投与前と比較して PSQI 合計点の有意な低下 (改善) が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 各評価時期における実測値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 1 標本 t 検定)。また、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、すべての評価時期で投与前と比較して PSQI 合計点の有意な低下が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 1 標本 t 検定)。すなわち非高齢者、高齢者のいずれの投与群においても、本治験の治療期 24 週間を通じて、主観的な睡眠の質が投与前よりも改善されていたことが示唆された。

## 2.7.6.25.4.3.2 睡眠潜時の推移

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき、いずれの評価時期 [投与 4 週, 投与 8 週, 投与 12 週, 投与 16 週, 投与 20 週, 投与 24 週及び最終時期 (LOCF)] でも、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、すべての評価時期で睡眠潜時の有意な短縮が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

## 2.7.6.25.4.3.3 総睡眠時間の推移

非高齢者にエスゾピクロン 2 mg 又は 3 mg, 高齢者にエスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を長期投与したとき、いずれの評価時期 [投与 4 週, 投与 8 週, 投与 12 週, 投与 16 週, 投与 20 週, 投与 24 週及び最終時期 (LOCF)] でも、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 各評価時期における実測値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。また、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、すべての評価時期で総睡眠時間の有意な延長が認められた (すべて  $p<0.001$ ; 対数変換値を用いた 1 標本 t 検定)。

## 2.7.6.25.4.4 SF-36 の解析

SF-36 は 8 つの下位尺度 [身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能 (精神) 及び心の健康] で構成される QOL 評価尺度で、被験者の健康状態を多面的に評価することができる。また、8 つの下位尺度得点の因子構造に基づき、サマリースコア (身体的健康度及び精神的健康度) に要約される。なお、本治験で用いた SF-36 version 2 においては、国民標準値に基づき、日本人全体の国民標準値平均値を 50 点、その標準偏差が 10 点となるようにスコアリングした。本治験においては、SF-36 を用いてエスゾピクロンの QOL に及ぼす影響を評価した。非高齢者及び高齢者における、投与前及び最終時期 (LOCF) の SF-36 の結果を、それぞれ表 2.7.6-239 及び表 2.7.6-240 に示した。

非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群における、最終時期の身体的健康度 (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) は  $49.6\pm 9.9$  及び  $51.1\pm 9.6$  であり、投与前 (それぞれ  $48.8\pm 9.4$  及び  $50.2\pm 10.2$ ) と比較してわずかに増加 (改善) したが、統計学的に有意な差ではなかった (それぞれ  $p=0.474$  及び  $p=0.455$ ; 最終時期における実測値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定, 以下, 1 標本 t 検定)。一方、2 mg 群及び 3 mg 群における、最終時期の精神的健康度は  $47.6\pm 9.9$  及び  $47.8\pm 8.9$

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

であり、投与前（それぞれ  $43.9 \pm 10.0$  及び  $44.8 \pm 9.3$ ）と比較して統計学的に有意な増加（改善）が認められた（それぞれ  $p < 0.001$  及び  $p = 0.001$ ；1 標本 t 検定）。なお、精神疾患の有無別の集団で解析した結果、2 mg 群及び 3 mg 群ともに精神疾患ありの集団では精神的健康度に有意な改善が認められた（それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p = 0.009$ ；1 標本 t 検定）が、精神疾患なしの集団では有意な改善が認められなかった（それぞれ  $p = 0.504$  及び  $p = 0.074$ ；1 標本 t 検定）。

非高齢者 2 mg 群の最終時期においては、8 つの下位尺度のうち、全体的健康感、活力、日常役割機能（精神）及び心の健康で統計学的に有意な改善が認められた（順に  $p = 0.011$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.007$  及び  $p = 0.007$ ；1 標本 t 検定）。また、3 mg 群では活力、日常役割機能（精神）及び心の健康で統計学的に有意な改善が認められた（順に  $p = 0.001$ ,  $p = 0.003$  及び  $p = 0.005$ ；1 標本 t 検定）。

高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群における、最終時期の身体的健康度は  $45.6 \pm 10.3$  及び  $47.4 \pm 10.6$  であり、投与前（それぞれ  $44.0 \pm 13.5$  及び  $46.3 \pm 12.8$ ）と比較してわずかに増加（改善）したが、統計学的に有意な差ではなかった（それぞれ  $p = 0.109$  及び  $p = 0.250$ ；1 標本 t 検定）。一方、1 mg 群及び 2 mg 群における、最終時期の精神的健康度は  $54.4 \pm 9.5$  及び  $53.3 \pm 8.6$  であり、投与前（それぞれ  $49.4 \pm 10.2$  及び  $49.9 \pm 10.7$ ）と比較して統計学的に有意な増加（改善）が認められた（いずれも  $p < 0.001$ ；1 標本 t 検定）。なお、精神疾患の有無別で解析した結果、1 mg 群及び 2 mg 群ともに精神疾患ありの集団では精神的健康度に有意な改善が認められ（いずれも  $p < 0.001$ ；1 標本 t 検定）、1 mg 群・精神疾患なしの集団でも有意な改善が認められた（ $p = 0.014$ ；1 標本 t 検定）が、2 mg 群・精神疾患なしの集団では有意な改善が認められなかった（ $p = 0.510$ ；1 標本 t 検定）。

高齢者 1 mg 群の最終時期においては、8 つの下位尺度のうち、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康で統計学的に有意な改善が認められた（順に  $p = 0.014$ ,  $p = 0.010$ ,  $p = 0.005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.015$ ,  $p = 0.001$  及び  $p < 0.001$ ；1 標本 t 検定）。また、2 mg 群では全体的健康感、活力、社会生活機能、日常生活機能（精神）及び心の健康で統計学的に有意な改善が認められた（順に  $p = 0.013$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.028$ ,  $p = 0.002$  及び  $p = 0.001$ ；1 標本 t 検定）。

このほか、SF-36 では、8 つの下位尺度とは独立し、健康全般についての 1 年間の変化（「1 年前より、はるかに良い」、「1 年前よりは、やや良い」、「1 年前と、ほぼ同じ」、「1 年前ほど良くない」及び「1 年前より、はるかに悪い」）を調査した。健康推移について、投与前から最終時期（投与 24 週、LOCF）の変化の分布は、非高齢者 2 mg 群では、改善、不変、悪化の順に 34/84 例（40.5%）、39/84 例（46.4%）、11/84 例（13.1%）、非高齢者 3 mg 群では 28/75 例（37.3%）、39/75 例（52.0%）、8/75 例（10.7%）、高齢者 1 mg 群では 30/79 例（38.0%）、44/79 例（55.7%）、5/79 例（6.3%）、高齢者 2 mg 群では 32/83 例（38.6%）、42/83 例（50.6%）、9/83 例（10.8%）であった。非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群、高齢者 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれの投与群においても、最終時期において、投与前からの健康推移の改善が認められた（すべて  $p < 0.001$ ；1 標本 Wilcoxon 検定）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-239 投与前及び最終時期 (LOCF) の SF-36 (非高齢者) (国内 190-150 試験)

| 項目                         | 評価時期                  | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群     |            |           |
|----------------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                            |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 例数                         | 投与前                   | 43         | 41         | 84        | 37         | 40         | 77        |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43         | 41         | 84        | 36         | 39         | 75        |
|                            | 変化量                   | 43         | 41         | 84        | 36         | 39         | 75        |
| 身体機能<br>(PF)               | 投与前                   | 49.4±11.9  | 51.5±8.2   | 50.4±10.3 | 52.4±7.6   | 51.6±11.6  | 52.0±9.8  |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 49.8±10.6  | 52.7±9.3   | 51.2±10.0 | 53.6±6.2   | 53.8±6.8   | 53.7±6.5  |
|                            | 変化量                   | 0.4±10.6   | 1.1±8.2    | 0.8±9.5   | 0.8±8.2    | 2.3±9.3    | 1.6±8.8   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.801    | p=0.390    | p=0.466   | p=0.570    | p=0.136    | p=0.129   |
| 日常役割<br>機能<br>(身体)<br>(RP) | 投与前                   | 40.9±12.4  | 49.0±9.1   | 44.9±11.6 | 43.4±11.8  | 49.3±10.8  | 46.5±11.6 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43.1±11.9  | 50.1±10.8  | 46.5±11.9 | 43.6±16.5  | 50.6±10.5  | 47.3±14.1 |
|                            | 変化量                   | 2.1±10.9   | 1.2±11.9   | 1.7±11.4  | 0.1±11.5   | 1.5±12.0   | 0.8±11.7  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.205    | p=0.537    | p=0.183   | p=0.963    | p=0.444    | p=0.549   |
| 体の痛み<br>(BP)               | 投与前                   | 49.7±11.0  | 52.7±10.5  | 51.2±10.8 | 52.0±9.9   | 52.3±11.5  | 52.1±10.7 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 51.8±11.7  | 53.8±11.1  | 52.8±11.4 | 52.8±12.7  | 52.8±10.1  | 52.8±11.4 |
|                            | 変化量                   | 2.1±12.3   | 1.1±10.4   | 1.6±11.4  | 0.5±13.5   | 0.8±11.1   | 0.7±12.2  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.269    | p=0.511    | p=0.199   | p=0.816    | p=0.670    | p=0.647   |
| 全体的<br>健康感<br>(GH)         | 投与前                   | 43.6±8.4   | 48.4±7.9   | 45.9±8.5  | 41.9±10.1  | 49.9±9.0   | 46.1±10.3 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 45.8±9.6   | 50.8±10.9  | 48.3±10.5 | 43.9±10.8  | 51.4±8.3   | 47.8±10.2 |
|                            | 変化量                   | 2.2±8.1    | 2.5±8.6    | 2.3±8.3   | 1.8±7.6    | 1.1±6.5    | 1.5±7.0   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.082    | p=0.072    | p=0.011   | p=0.165    | p=0.282    | p=0.076   |
| 活力<br>(VT)                 | 投与前                   | 36.6±10.2  | 48.7±7.6   | 42.6±10.8 | 39.6±10.0  | 47.9±9.1   | 43.9±10.4 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43.6±11.2  | 50.1±9.1   | 46.8±10.7 | 44.2±9.9   | 50.9±8.6   | 47.7±9.8  |
|                            | 変化量                   | 7.0±11.0   | 1.4±10.8   | 4.2±11.2  | 4.3±10.8   | 3.0±7.9    | 3.6±9.4   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p<0.001    | p=0.428    | p<0.001   | p=0.023    | p=0.022    | p=0.001   |
| 社会生活<br>機能<br>(SF)         | 投与前                   | 39.2±13.3  | 52.4±7.1   | 45.7±12.6 | 44.3±11.1  | 50.0±9.7   | 47.3±10.7 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 44.1±12.3  | 52.3±10.0  | 48.1±11.9 | 45.6±13.7  | 51.9±9.1   | 48.9±11.9 |
|                            | 変化量                   | 4.9±13.3   | -0.2±11.1  | 2.4±12.5  | 1.5±10.9   | 2.0±8.3    | 1.8±9.6   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.020    | p=0.925    | p=0.077   | p=0.425    | p=0.133    | p=0.115   |
| 日常役割<br>機能<br>(精神)<br>(RE) | 投与前                   | 36.4±13.0  | 49.8±8.5   | 43.0±12.8 | 38.8±12.2  | 49.8±10.3  | 44.5±12.5 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 42.5±13.9  | 51.0±10.1  | 46.6±12.8 | 43.6±15.2  | 52.8±8.0   | 48.4±12.8 |
|                            | 変化量                   | 6.0±13.5   | 1.2±10.2   | 3.7±12.2  | 4.7±12.6   | 3.2±9.6    | 3.9±11.1  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.005    | p=0.475    | p=0.007   | p=0.030    | p=0.045    | p=0.003   |
| 心の健康<br>(MH)               | 投与前                   | 37.7±9.1   | 50.1±9.1   | 43.7±11.0 | 39.5±6.9   | 50.4±7.8   | 45.1±9.1  |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43.6±10.1  | 50.7±10.5  | 47.1±10.9 | 44.4±10.1  | 51.9±7.8   | 48.3±9.7  |
|                            | 変化量                   | 5.9±9.8    | 0.7±12.0   | 3.3±11.2  | 4.8±11.3   | 1.6±7.3    | 3.1±9.5   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p<0.001    | p=0.732    | p=0.007   | p=0.014    | p=0.182    | p=0.005   |
| 身体的<br>健康度                 | 投与前                   | 47.1±10.4  | 50.6±8.0   | 48.8±9.4  | 49.4±8.8   | 50.9±11.4  | 50.2±10.2 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 47.5±9.8   | 51.7±9.7   | 49.6±9.9  | 49.5±11.0  | 52.5±8.1   | 51.1±9.6  |
|                            | 変化量                   | 0.4±10.5   | 1.2±8.6    | 0.8±9.6   | -0.1±8.9   | 1.7±10.8   | 0.9±9.9   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.819    | p=0.397    | p=0.474   | p=0.945    | p=0.319    | p=0.455   |
| 精神的<br>健康度                 | 投与前                   | 38.3±8.7   | 49.8±7.6   | 43.9±10.0 | 39.8±8.2   | 49.4±7.9   | 44.8±9.3  |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 44.6±9.7   | 50.8±9.2   | 47.6±9.9  | 44.2±8.3   | 51.2±8.1   | 47.8±8.9  |
|                            | 変化量                   | 6.3±9.3    | 1.0±9.6    | 3.7±9.7   | 4.3±9.2    | 1.7±5.9    | 2.9±7.7   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p<0.001    | p=0.504    | p<0.001   | p=0.009    | p=0.074    | p=0.001   |

数値は平均値±標準偏差

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-54)

a) 投与 24 週又は中止時 (LOCF)

b) 最終時期における実測値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-240 投与前及び最終時期 (LOCF) の SF-36 (高齢者) (国内 190-150 試験)

| 項目                         | 評価時期                  | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |           |
|----------------------------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
|                            |                       | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |
| 例数                         | 投与前                   | 38         | 42         | 80        | 42         | 41         | 83        |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 37         | 42         | 79        | 42         | 41         | 83        |
|                            | 変化量                   | 37         | 42         | 79        | 42         | 41         | 83        |
| 身体機能<br>(PF)               | 投与前                   | 39.2±21.5  | 49.5±9.7   | 44.6±17.1 | 41.4±18.9  | 51.6±8.1   | 46.4±15.4 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 42.5±14.5  | 49.7±10.2  | 46.3±12.9 | 43.0±17.9  | 52.8±8.0   | 47.8±14.7 |
|                            | 変化量                   | 3.3±12.3   | 0.2±8.3    | 1.6±10.4  | 1.6±8.9    | 1.2±5.8    | 1.4±7.5   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.115    | p=0.898    | p=0.172   | p=0.249    | p=0.189    | p=0.090   |
| 日常役割<br>機能<br>(身体)<br>(RP) | 投与前                   | 39.5±16.2  | 47.9±11.8  | 43.9±14.6 | 40.2±15.8  | 52.8±5.1   | 46.4±13.3 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43.8±12.4  | 50.5±7.1   | 47.3±10.4 | 44.0±11.1  | 52.2±7.5   | 48.1±10.3 |
|                            | 変化量                   | 4.1±13.9   | 2.6±9.4    | 3.3±11.6  | 3.7±13.7   | -0.6±8.3   | 1.6±11.5  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.083    | p=0.079    | p=0.014   | p=0.083    | p=0.657    | p=0.206   |
| 体の痛み<br>(BP)               | 投与前                   | 47.1±9.5   | 52.0±9.6   | 49.7±9.8  | 47.8±11.4  | 54.1±8.5   | 50.9±10.5 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 49.7±11.3  | 54.6±6.7   | 52.3±9.4  | 50.8±9.7   | 54.1±8.5   | 52.4±9.2  |
|                            | 変化量                   | 2.3±9.1    | 2.6±7.8    | 2.5±8.4   | 3.0±9.8    | 0.0±7.5    | 1.5±8.8   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.133    | p=0.034    | p=0.010   | p=0.054    | p=0.988    | p=0.121   |
| 全体的<br>健康感<br>(GH)         | 投与前                   | 42.7±11.8  | 52.6±8.0   | 47.9±11.1 | 43.1±10.9  | 55.1±9.0   | 49.0±11.6 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 47.5±9.6   | 54.4±7.8   | 51.1±9.3  | 47.4±8.8   | 55.3±8.5   | 51.3±9.5  |
|                            | 変化量                   | 4.6±10.9   | 1.8±7.9    | 3.1±9.5   | 4.3±9.3    | 0.3±6.6    | 2.3±8.3   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.015    | p=0.157    | p=0.005   | p=0.004    | p=0.808    | p=0.013   |
| 活力<br>(VT)                 | 投与前                   | 42.8±12.0  | 53.0±7.1   | 48.2±11.0 | 44.5±11.6  | 55.0±8.1   | 49.7±11.3 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 50.7±10.9  | 55.5±8.1   | 53.3±9.8  | 50.1±9.9   | 56.2±8.5   | 53.1±9.7  |
|                            | 変化量                   | 7.6±13.4   | 2.5±7.5    | 4.9±11.0  | 5.6±8.1    | 1.1±7.9    | 3.4±8.3   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.001    | p=0.039    | p<0.001   | p<0.001    | p=0.367    | p<0.001   |
| 社会生活<br>機能<br>(SF)         | 投与前                   | 41.2±16.3  | 51.1±9.2   | 46.4±13.9 | 39.6±16.3  | 53.7±6.6   | 46.6±14.3 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 45.2±12.1  | 54.0±6.4   | 49.9±10.4 | 46.4±11.4  | 52.8±9.7   | 49.6±11.0 |
|                            | 変化量                   | 3.7±14.7   | 2.8±8.2    | 3.3±11.7  | 6.9±13.7   | -1.0±9.4   | 3.0±12.3  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.132    | p=0.032    | p=0.015   | p=0.002    | p=0.515    | p=0.028   |
| 日常役割<br>機能<br>(精神)<br>(RE) | 投与前                   | 39.5±14.5  | 48.0±10.5  | 43.9±13.2 | 37.8±15.7  | 54.2±4.1   | 45.9±14.1 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 43.6±11.8  | 52.2±6.6   | 48.2±10.3 | 44.6±11.9  | 54.3±4.5   | 49.4±10.2 |
|                            | 変化量                   | 4.1±13.3   | 4.2±8.5    | 4.2±11.0  | 6.9±12.5   | 0.1±5.4    | 3.5±10.2  |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.067    | p=0.002    | p=0.001   | p<0.001    | p=0.902    | p=0.002   |
| 心の健康<br>(MH)               | 投与前                   | 39.5±12.2  | 53.7±8.7   | 47.0±12.6 | 41.5±13.2  | 54.6±7.7   | 48.0±12.6 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 47.3±11.2  | 57.0±7.2   | 52.4±10.4 | 47.0±11.3  | 55.7±7.0   | 51.3±10.3 |
|                            | 変化量                   | 7.3±12.0   | 3.3±8.2    | 5.2±10.3  | 5.5±8.8    | 1.1±8.7    | 3.3±9.0   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p<0.001    | p=0.013    | p<0.001   | p<0.001    | p=0.427    | p=0.001   |
| 身体的<br>健康度                 | 投与前                   | 40.9±15.9  | 46.8±10.3  | 44.0±13.5 | 41.1±15.7  | 51.7±5.0   | 46.3±12.8 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 42.4±12.2  | 48.4±7.4   | 45.6±10.3 | 43.3±12.4  | 51.5±6.2   | 47.4±10.6 |
|                            | 変化量                   | 1.5±10.4   | 1.6±7.0    | 1.6±8.7   | 2.3±10.6   | -0.2±5.3   | 1.1±8.4   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p=0.375    | p=0.139    | p=0.109   | p=0.169    | p=0.839    | p=0.250   |
| 精神的<br>健康度                 | 投与前                   | 43.6±9.9   | 54.7±7.2   | 49.4±10.2 | 44.7±10.6  | 55.3±7.9   | 49.9±10.7 |
|                            | 最終時期 <sup>a)</sup>    | 50.8±10.9  | 57.5±6.8   | 54.4±9.5  | 50.5±9.0   | 56.1±7.4   | 53.3±8.6  |
|                            | 変化量                   | 6.8±11.2   | 2.9±7.2    | 4.7±9.4   | 5.8±8.4    | 0.8±7.5    | 3.3±8.3   |
|                            | 投与前との比較 <sup>b)</sup> | p<0.001    | p=0.014    | p<0.001   | p<0.001    | p=0.510    | p<0.001   |

数値は平均値±標準偏差

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 11-55)

a)投与 24 週又は中止時 (LOCF)

b)最終時期における実測値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5 安全性の結果

## 2.7.6.25.5.1 有害事象の発現率

非高齢者及び高齢者における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-241 及び表 2.7.6-242 に示した。

安全性解析対象集団の非高齢者における有害事象発現率は、2 mg 群では 82.1% (69/84 例)、3 mg 群では 87.0% (67/77 例) であった。また、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現率は、2 mg 群では 50.0% (42/84 例)、3 mg 群では 66.2% (51/77 例) であった。一方、高齢者における有害事象発現率は、1 mg 群では 81.5% (66/81 例)、2 mg 群では 79.5% (66/83 例) であった。また、副作用発現率は、1 mg 群では 39.5% (32/81 例)、2 mg 群では 37.3% (31/83 例) であった。

表 2.7.6-241 有害事象の要約（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| 項目                          | 2 mg 群     |            |           | 3 mg 群                |            |                       | 非高齢者<br>合計            |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
|                             | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり            | 精神疾患<br>なし | 合計                    |                       |
| 解析対象例数                      | 43         | 41         | 84        | 37                    | 40         | 77                    | 161                   |
| 有害事象発現件数                    | 78         | 81         | 159       | 70                    | 66         | 136                   | 295                   |
| 有害事象が発現した被験者数               | 34 (79.1)  | 35 (85.4)  | 69 (82.1) | 34 (91.9)             | 33 (82.5)  | 67 (87.0)             | 136 (84.5)            |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 20         | 30         | 50        | 35                    | 39         | 74                    | 124                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 17 (39.5)  | 25 (61.0)  | 42 (50.0) | 24 (64.9)             | 27 (67.5)  | 51 (66.2)             | 93 (57.8)             |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 1 (2.3)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)   | 2 (5.4)               | 0 (0.0)    | 2 (2.6)               | 3 (1.9)               |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 2 (4.7)    | 0 (0.0)    | 2 (2.4)   | 1 (2.7) <sup>b)</sup> | 1 (2.5)    | 2 (2.6) <sup>b)</sup> | 4 (2.5) <sup>b)</sup> |
| 有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者数    | 2 (4.7)    | 2 (4.9)    | 4 (4.8)   | 2 (5.4)               | 2 (5.0)    | 4 (5.2)               | 8 (5.0)               |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-3)

数値は例数又は件数, ( )は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

b) うち 1 例は死亡例

表 2.7.6-242 有害事象の要約（高齢者）（国内 190-150 試験）

| 項目                          | 1 mg 群     |            |           | 2 mg 群     |            |           | 高齢者<br>合計  |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
|                             | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        | 精神疾患<br>あり | 精神疾患<br>なし | 合計        |            |
| 解析対象例数                      | 39         | 42         | 81        | 42         | 41         | 83        | 164        |
| 有害事象発現件数                    | 77         | 68         | 145       | 71         | 92         | 163       | 308        |
| 有害事象が発現した被験者数               | 31 (79.5)  | 35 (83.3)  | 66 (81.5) | 34 (81.0)  | 32 (78.0)  | 66 (79.5) | 132 (80.5) |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 13         | 29         | 42        | 18         | 30         | 48        | 90         |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 10 (25.6)  | 22 (52.4)  | 32 (39.5) | 13 (31.0)  | 18 (43.9)  | 31 (37.3) | 63 (38.4)  |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 2 (5.1)    | 0 (0.0)    | 2 (2.5)   | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   | 2 (1.2)    |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 3 (7.7)    | 0 (0.0)    | 3 (3.7)   | 1 (2.4)    | 2 (4.9)    | 3 (3.6)   | 6 (3.7)    |
| 有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者数    | 3 (7.7)    | 1 (2.4)    | 4 (4.9)   | 1 (2.4)    | 0 (0.0)    | 1 (1.2)   | 5 (3.0)    |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-4)

数値は例数又は件数, ( )は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

非高齢者における主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用を表 2.7.6-243 に示し、高齢者における主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用を表 2.7.6-244 に示した。また、すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-72 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-73 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-74 に示した。

非高齢者 2 mg 群において発現率の高かった（5%以上、以下同様）有害事象は、味覚異常 [42.9% (36/84 例)], 鼻咽頭炎 [26.2% (22/84 例)], 非高齢者 3 mg 群において発現率の高かった有害事象は、味覚異常 [57.1% (44/77 例)], 鼻咽頭炎 [18.2% (14/77 例)], 傾眠 [7.8% (6/77 例)], 上気道感染 [5.2% (4/77 例)] であった。また、非高齢者 2 mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [42.9% (36/84 例)], 非高齢者 3 mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [57.1% (44/77 例)], 傾眠 [7.8% (6/77 例)] であった。

非高齢者における重症度が高度の有害事象発現率は、2 mg 群では 1.2% (1/84 例) であり、3 mg 群では 2.6% (2/77 例) であった。重症度が高度であった有害事象は、2 mg 群では急性心筋梗塞、熱中症 [各 1.2% (1/84 例)], 3 mg 群では自殺既遂、アトピー性皮膚炎 [各 1.3% (1/77 例)] であり、すべて治験薬との因果関係は否定された。

高齢者 1 mg 群において発現率の高かった有害事象は、味覚異常 [18.5% (15/81 例)], 鼻咽頭炎 [17.3% (14/81 例)], 高齢者 2 mg 群において発現率の高かった有害事象は、味覚異常 [27.7% (23/83 例)], 鼻咽頭炎 [21.7% (18/83 例)], 頭痛 [6.0% (5/83 例)] であった。また、高齢者 1 mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [18.5% (15/81 例)], 高齢者 2 mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [27.7% (23/83 例)] であった。

高齢者における重症度が高度の有害事象発現率は、1 mg 群では 2.5% (2/81 例), 2 mg 群では 0.0% (0/83 例) であった。1 mg 群で重症度が高度であった有害事象は、洞不全症候群、意識消失、大うつ病 [各 1.2% (1/81 例)] であり、すべて治験薬との因果関係は否定された。

## 2.7.6.25.5.3 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用

非高齢者における器官別大分類（SOC）別に集計した有害事象及び副作用の発現例数、発現率を表 2.7.6-245 に示し、高齢者における SOC 別に集計した有害事象及び副作用の発現例数、発現率を表 2.7.6-246 に示した。

非高齢者 2 mg 群において有害事象発現率の高かった（10%以上、以下同様）SOC は、神経系障害 [50.0% (42/84 例)], 感染症および寄生虫症 [38.1% (32/84 例)], 臨床検査 [15.5% (13/84 例)], 胃腸障害 [14.3% (12/84 例)], 非高齢者 3 mg 群において有害事象発現率の高かった SOC は、神経系障害 [63.6% (49/77 例)], 感染症および寄生虫症 [29.9% (23/77 例)], 臨床検査 [13.0% (10/77 例)], 胃腸障害 [11.7% (9/77 例)] であった。また、非高齢者 2 mg 群において副作用発現率の高かった SOC は、神経系障害 [45.2% (38/84 例)], 非高齢者 3 mg 群において副作用発現率の高かった SOC も、神経系障害 [62.3% (48/77 例)] であった。

高齢者 1 mg 群において有害事象発現率の高かった SOC は、神経系障害 [32.1% (26/81 例)], 感染症および寄生虫症 [29.6% (24/81 例)], 臨床検査 [18.5% (15/81 例)], 胃腸障害 [14.8% (12/81 例)], 高齢者 2 mg 群において有害事象発現率の高かった SOC は、神経系障害 [32.5% (27/83 例)], 感染症および寄生虫症 [30.1% (25/83 例)], 胃腸障害 [19.3% (16/83 例)], 臨床検査 [12.0% (10/83 例)] であった。また、高齢者 1 mg において副作用発現率の高かった SOC は、神経系障害 [25.9% (21/81 例)], 高齢者 2 mg 群において副作用発現率の高かった SOC も、神経系障害 [30.1% (25/83 例)] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-243 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                             | 2 mg 群    |                   | 3 mg 群    |                   | 非高齢者合計     |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                                                             | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象       | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                      | 84        |                   | 77        |                   | 161        |                   |
| 合計 発現例数(%)                                                                  | 69 (82.1) | 42 (50.0)         | 67 (87.0) | 51 (66.2)         | 136 (84.5) | 93 (57.8)         |
| 合計 発現件数                                                                     | 159       | 50                | 136       | 74                | 295        | 124               |
| <u>血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)</u>                   |           |                   |           |                   |            |                   |
| 貧血 (Anaemia)                                                                | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           | 3 (1.9)    | 1 (0.6)           |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                                    |           |                   |           |                   |            |                   |
| 腹部不快感 (Abdominal discomfort)                                                | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| 胃炎 (Gastritis)                                                              | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 3 (1.9)    | 0 (0.0)           |
| 口内炎 (Stomatitis)                                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| <u>全身障害および投与局所状態 (General disorders and administration site conditions)</u> |           |                   |           |                   |            |                   |
| 倦怠感 (Malaise)                                                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)   | 2 (2.6)           | 2 (1.2)    | 2 (1.2)           |
| 口渇 (Thirst)                                                                 | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 2 (2.6)   | 2 (2.6)           | 4 (2.5)    | 3 (1.9)           |
| <u>肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)</u>                                     |           |                   |           |                   |            |                   |
| 肝機能異常 (Hepatic function abnormal)                                           | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| <u>感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                             |           |                   |           |                   |            |                   |
| 気管支炎 (Bronchitis)                                                           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                      | 22 (26.2) | 0 (0.0)           | 14 (18.2) | 0 (0.0)           | 36 (22.4)  | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                                                           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 4 (2.5)    | 0 (0.0)           |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)                                   | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 4 (5.2)   | 0 (0.0)           | 6 (3.7)    | 0 (0.0)           |
| <u>傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)</u>       |           |                   |           |                   |            |                   |
| 挫傷 (Contusion)                                                              | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                |           |                   |           |                   |            |                   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)                 | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           | 3 (1.9)    | 1 (0.6)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>(Blood creatine phosphokinase increased)                | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 5 (3.1)    | 0 (0.0)           |
| 血中トリグリセリド増加 (Blood triglycerides increased)                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 好酸球数増加 (Eosinophil count increased)                                         | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-243 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用（非高齢者）（国内 190-150 試験）（続き）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                | 2 mg 群    |                   | 3 mg 群    |                   | 非高齢者合計    |                   |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
|                                                                | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                         | 84        |                   | 77        |                   | 161       |                   |
| 臨床検査（Investigations）（続き）                                       |           |                   |           |                   |           |                   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased）    | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 3 (1.9)   | 1 (0.6)           |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                       | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 3 (1.9)   | 1 (0.6)           |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） |           |                   |           |                   |           |                   |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 3 (1.9)   | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                   | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)   | 0 (0.0)           |
| 神経系傷害（Nervous system disorders）                                |           |                   |           |                   |           |                   |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                | 36 (42.9) | 36 (42.9)         | 44 (57.1) | 44 (57.1)         | 80 (49.7) | 80 (49.7)         |
| 頭痛（Headache）                                                   | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 4 (2.5)   | 0 (0.0)           |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                                                | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)   | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                                                 | 3 (3.6)   | 1 (1.2)           | 6 (7.8)   | 6 (7.8)           | 9 (5.6)   | 7 (4.3)           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-5, 付表 2.7.6-72 から抜粋し改変）

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語（PT）に読み替えた。下線は器官別大分類（SOC）を示す。

a)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-244 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                             | 1 mg 群    |                   | 2 mg 群    |                   | 高齢者合計      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                                                             | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象       | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                      | 81        |                   | 83        |                   | 164        |                   |
| 合計 発現例数(%)                                                                  | 66 (81.5) | 32 (39.5)         | 66 (79.5) | 31 (37.3)         | 132 (80.5) | 63 (38.4)         |
| 合計 発現件数                                                                     | 145       | 42                | 163       | 48                | 308        | 90                |
| <u>心臓障害 (Cardiac disorders)</u>                                             |           |                   |           |                   |            |                   |
| 動悸 (Palpitations)                                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                                    |           |                   |           |                   |            |                   |
| 腹部不快感 (Abdominal discomfort)                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 腹痛 (Abdominal pain)                                                         | 2 (2.5)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| 上腹部痛 (Abdominal pain upper)                                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 胃炎 (Gastritis)                                                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 口腔内不快感 (Oral discomfort)                                                    | 2 (2.5)   | 2 (2.5)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 2 (1.2)           |
| 逆流性食道炎 (Reflux oesophagitis)                                                | 2 (2.5)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| 口内炎 (Stomatitis)                                                            | 3 (3.7)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 4 (2.4)    | 0 (0.0)           |
| <u>全身障害および投与局所状態 (General disorders and administration site conditions)</u> |           |                   |           |                   |            |                   |
| 倦怠感 (Malaise)                                                               | 2 (2.5)   | 1 (1.2)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 1 (0.6)           |
| 口渇 (Thirst)                                                                 | 3 (3.7)   | 3 (3.7)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 3 (1.8)           |
| <u>感染症及び寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                              |           |                   |           |                   |            |                   |
| 気管支炎 (Bronchitis)                                                           | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎 (Cystitis)                                                              | 3 (3.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ (Influenza)                                                         | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                      | 14 (17.3) | 0 (0.0)           | 18 (21.7) | 0 (0.0)           | 32 (19.5)  | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                                                           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)                                   | 4 (4.9)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 7 (4.3)    | 0 (0.0)           |
| <u>傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)</u>       |           |                   |           |                   |            |                   |
| 転倒 (Fall)                                                                   | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 挫傷 (Contusion)                                                              | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 熱傷 (Thermal burn)                                                           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-244 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）（続き）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                       | 1 mg 群    |                   | 2 mg 群    |                   | 高齢者合計     |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
|                                                                       | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                | 81        |                   | 83        |                   | 164       |                   |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                           |           |                   |           |                   |           |                   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）          | 4 (4.9)   | 1 (1.2)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 5 (3.0)   | 1 (0.6)           |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                       | 3 (3.7)   | 1 (1.2)           | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 5 (3.0)   | 2 (1.2)           |
| 尿中血陽性（Blood urine present）                                            | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 2 (2.4)           | 4 (2.4)   | 2 (1.2)           |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                              | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)   | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u> |           |                   |           |                   |           |                   |
| 背部痛（Back pain）                                                        | 4 (4.9)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 7 (4.3)   | 0 (0.0)           |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)   | 0 (0.0)           |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                      | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)   | 0 (0.0)           |
| <u>神経系傷害（Nervous system disorders）</u>                                |           |                   |           |                   |           |                   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                     | 1 (1.2)   | 1 (1.2)           | 4 (4.8)   | 3 (3.6)           | 5 (3.0)   | 4 (2.4)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                       | 15 (18.5) | 15 (18.5)         | 23 (27.7) | 23 (27.7)         | 38 (23.2) | 38 (23.2)         |
| 頭痛（Headache）                                                          | 4 (4.9)   | 3 (3.7)           | 5 (6.0)   | 4 (4.8)           | 9 (5.5)   | 7 (4.3)           |
| 傾眠（Somnolence）                                                        | 4 (4.9)   | 3 (3.7)           | 2 (2.4)   | 2 (2.4)           | 6 (3.7)   | 5 (3.0)           |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                    |           |                   |           |                   |           |                   |
| 不眠症（Insomnia）                                                         | 2 (2.5)   | 2 (2.5)           | 1 (1.2)   | 1 (1.2)           | 3 (1.8)   | 3 (1.8)           |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>            |           |                   |           |                   |           |                   |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                            | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)   | 0 (0.0)           |
| 湿疹（Eczema）                                                            | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 3 (1.8)   | 1 (0.6)           |
| <u>血管障害（Vascular disorders）</u>                                       |           |                   |           |                   |           |                   |
| 高血圧（Hypertension）                                                     | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 4 (2.4)   | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-6, 付表 2.7.6-72 から抜粋し改変）

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語（PT）に読み替えた。下線は器官別大分類（SOC）を示す。

a)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-245 器官別大分類の有害事象及び副作用（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類                                             | 2 mg 群    |                   | 3 mg 群    |                   | 非高齢者合計     |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                                                         | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象       | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                  | 84        |                   | 77        |                   | 161        |                   |
| 合計                                                                      | 69 (82.1) | 42 (50.0)         | 67 (87.0) | 51 (66.2)         | 136 (84.5) | 93 (57.8)         |
| 血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)                      | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           | 3 (1.9)    | 1 (0.6)           |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                                                | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)                                  | 1 (1.2)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 1 (0.6)           |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)                                       | 12 (14.3) | 3 (3.6)           | 9 (11.7)  | 3 (3.9)           | 21 (13.0)  | 6 (3.7)           |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and administration site conditions) | 3 (3.6)   | 2 (2.4)           | 5 (6.5)   | 4 (5.2)           | 8 (5.0)    | 6 (3.7)           |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)                                        | 2 (2.4)   | 1 (1.2)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| 感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)                                | 32 (38.1) | 0 (0.0)           | 23 (29.9) | 0 (0.0)           | 55 (34.2)  | 0 (0.0)           |
| 傷害, 中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and procedural complications)      | 8 (9.5)   | 0 (0.0)           | 3 (3.9)   | 0 (0.0)           | 11 (6.8)   | 0 (0.0)           |
| 臨床検査 (Investigations)                                                   | 13 (15.5) | 2 (2.4)           | 10 (13.0) | 3 (3.9)           | 23 (14.3)  | 5 (3.1)           |
| 代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)      | 7 (8.3)   | 0 (0.0)           | 4 (5.2)   | 0 (0.0)           | 11 (6.8)   | 0 (0.0)           |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                        | 42 (50.0) | 38 (45.2)         | 49 (63.6) | 48 (62.3)         | 91 (56.5)  | 86 (53.4)         |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                            | 5 (6.0)   | 1 (1.2)           | 6 (7.8)   | 3 (3.9)           | 11 (6.8)   | 4 (2.5)           |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)     | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)                    | 4 (4.8)   | 1 (1.2)           | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 6 (3.7)    | 1 (0.6)           |
| 血管障害 (Vascular disorders)                                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-7, 付表 2.7.6-72 から抜粋し改変)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。本表には器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-246 器官別大分類の有害事象及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類                                                                               | 1 mg 群    |                   | 2 mg 群    |                   | 高齢者合計      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|
|                                                                                                           | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象       | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                                                    | 81        |                   | 83        |                   | 164        |                   |
| 合計                                                                                                        | 66 (81.5) | 32 (39.5)         | 66 (79.5) | 31 (37.3)         | 132 (80.5) | 63 (38.4)         |
| 血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)                                                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                                                                                  | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 4 (4.8)   | 1 (1.2)           | 6 (3.7)    | 1 (0.6)           |
| 耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)                                                                    | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 1 (1.2)           | 2 (1.2)    | 1 (0.6)           |
| 内分泌障害 (Endocrine disorders)                                                                               | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (1.2)    | 0 (0.0)           |
| 眼障害 (Eye disorders)                                                                                       | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 3 (1.8)    | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)                                                                         | 12 (14.8) | 5 (6.2)           | 16 (19.3) | 1 (1.2)           | 28 (17.1)  | 6 (3.7)           |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and administration site conditions)                                   | 6 (7.4)   | 4 (4.9)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 9 (5.5)    | 4 (2.4)           |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)                                                                          | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |
| 免疫系障害 (Immune system disorders)                                                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |
| 感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)                                                                  | 24 (29.6) | 0 (0.0)           | 25 (30.1) | 0 (0.0)           | 49 (29.9)  | 0 (0.0)           |
| 傷害, 中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and procedural complications)                                        | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 7 (8.4)   | 0 (0.0)           | 9 (5.5)    | 0 (0.0)           |
| 臨床検査 (Investigations)                                                                                     | 15 (18.5) | 5 (6.2)           | 10 (12.0) | 4 (4.8)           | 25 (15.2)  | 9 (5.5)           |
| 代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)                                                            | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 2 (2.4)   | 0 (0.0)           | 4 (2.4)    | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)                                        | 8 (9.9)   | 0 (0.0)           | 8 (9.6)   | 0 (0.0)           | 16 (9.8)   | 0 (0.0)           |
| 良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)<br>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (0.6)    | 0 (0.0)           |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                                                          | 26 (32.1) | 21 (25.9)         | 27 (32.5) | 25 (30.1)         | 53 (32.3)  | 46 (28.0)         |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                                                              | 4 (4.9)   | 3 (3.7)           | 3 (3.6)   | 1 (1.2)           | 7 (4.3)    | 4 (2.4)           |
| 腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)                                                                    | 1 (1.2)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 1 (1.2)           | 4 (2.4)    | 1 (0.6)           |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)                                       | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 5 (3.0)    | 0 (0.0)           |
| 皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)                                                      | 8 (9.9)   | 1 (1.2)           | 6 (7.2)   | 2 (2.4)           | 14 (8.5)   | 3 (1.8)           |
| 血管障害 (Vascular disorders)                                                                                 | 2 (2.5)   | 0 (0.0)           | 3 (3.6)   | 0 (0.0)           | 5 (3.0)    | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-8, 付表 2.7.6-72 から抜粋し改変)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。本表には器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.4 フォローアップ期に発現した有害事象及び副作用

退薬症候のリスクを評価するため、非高齢者において投与終了後のフォローアップ期に発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6-247 に、高齢者においてフォローアップ期に発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6-248 に示した。

非高齢者 2 mg 群又は 3 mg 群において、フォローアップ期に複数の被験者に認められた有害事象はなかった。高齢者 1 mg 群においては鼻咽頭炎が 3.8% (3/78 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。高齢者 2 mg 群においてはフォローアップ期に複数の被験者に認められた有害事象はなかった。

なお、非高齢者及び高齢者にエスゾピクロンを長期投与した後のフォローアップ期に、不安、振戦、発汗等の退薬症候を示唆する有害事象はみられなかった。

## 2.7.6.25.5.5 精神疾患の有無別の有害事象及び副作用

非高齢者における精神疾患の有無別の主な有害事象（いずれかの集団で複数の被験者に発現）及び副作用の発現例数、発現率を表 2.7.6-249 に示し、高齢者における精神疾患の有無別の主な有害事象（いずれかの集団で複数の被験者に発現）及び副作用の発現例数、発現率を表 2.7.6-250 に示した。

非高齢者においては、2 mg 群・精神疾患ありの有害事象及び副作用発現率は 79.1% (34/43 例) 及び 39.5% (17/43 例)、2 mg 群・精神疾患なしでは順に 85.4% (35/41 例) 及び 61.0% (25/41 例)、3 mg 群・精神疾患ありでは 91.9% (34/37 例) 及び 64.9% (24/37 例)、3 mg 群・精神疾患なしでは 82.5% (33/40 例) 及び 67.5% (27/40 例) であった。いずれの集団においても、もっとも発現率の高かった有害事象は味覚異常 [2 mg 群・精神疾患あり：32.6% (14/43 例)、2 mg 群・精神疾患なし：53.7% (22/41 例)、3 mg 群・精神疾患あり：56.8% (21/37 例)、3 mg 群・精神疾患なし：57.5% (23/40 例)] であり、すべて治験薬との因果関係は否定されなかった。次に発現率の高かった有害事象も、すべての集団共通で鼻咽頭炎 [同様の順に、20.9% (9/43 例)、31.7% (13/41 例)、21.6% (8/37 例)、15.0% (6/40 例)] であったが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

高齢者においては、1 mg 群・精神疾患ありの有害事象及び副作用発現率は 79.5% (31/39 例) 及び 25.6% (10/39 例)、1 mg 群・精神疾患なしでは順に 83.3% (35/42 例) 及び 52.4% (22/42 例)、2 mg 群・精神疾患ありでは 81.0% (34/42 例) 及び 31.0% (13/42 例)、2 mg 群・精神疾患なしでは 78.0% (32/41 例) 及び 43.9% (18/41 例) であった。いずれの集団においても、発現率が高かった有害事象は味覚異常 [1 mg 群・精神疾患あり：12.8% (5/39 例)、1 mg 群・精神疾患なし：23.8% (10/42 例)、2 mg 群・精神疾患あり：19.0% (8/42 例)、2 mg 群・精神疾患なし：36.6% (15/41 例)] 及び鼻咽頭炎 [同様の順に、15.4% (6/39 例)、19.0% (8/42 例)、28.6% (12/42 例)、14.6% (6/41 例)] であった。味覚異常については、すべて治験薬との因果関係が否定されず、鼻咽頭炎についてはすべて治験薬との因果関係が否定された。

非高齢者、高齢者のいずれにおいても、精神疾患ありの被験者に特徴的に高頻度で発現した有害事象はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-247 フォローアップ期に発現したすべての有害事象及び副作用（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                            | 2 mg 群  |                   | 3 mg 群  |                   | 非高齢者合計  |                   |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                                                                            | 有害事象    | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象    | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象    | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                     | 82      |                   | 74      |                   | 156     |                   |
| 合計 発現例数(%)                                                                 | 3 (3.7) | 0 (0.0)           | 3 (4.1) | 1 (1.4)           | 6 (3.8) | 1 (0.6)           |
| 合計 発現件数                                                                    | 3       | 0                 | 3       | 1                 | 6       | 1                 |
| <u>感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                            | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 2 (2.7) | 0 (0.0)           | 3 (1.9) | 0 (0.0)           |
| 気管支炎 (Bronchitis)                                                          | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6) | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                     | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.4) | 0 (0.0)           | 1 (0.6) | 0 (0.0)           |
| 口腔ヘルペス (Oral herpes)                                                       | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.4) | 0 (0.0)           | 1 (0.6) | 0 (0.0)           |
| <u>傷害, 中毒および処置合併症<br/>(Injury, poisoning and procedural complications)</u> | 2 (2.4) | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.3) | 0 (0.0)           |
| 顔面損傷 (Face injury)                                                         | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6) | 0 (0.0)           |
| 創傷 (Wound)                                                                 | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6) | 0 (0.0)           |
| <u>精神障害 (Psychiatric disorders)</u>                                        | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.4) | 1 (1.4)           | 1 (0.6) | 1 (0.6)           |
| 不眠症 (Insomnia)                                                             | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.4) | 1 (1.4)           | 1 (0.6) | 1 (0.6)           |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-13)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-248 フォローアップ期に発現したすべての有害事象及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                                 | 1 mg 群   |                   | 2 mg 群  |                   | 高齢者合計    |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------|---------|-------------------|----------|-------------------|
|                                                                                 | 有害事象     | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象    | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象     | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                          | 78       |                   | 83      |                   | 161      |                   |
| 合計 発現例数(%)                                                                      | 9 (11.5) | 0 (0.0)           | 4 (4.8) | 1 (1.2)           | 13 (8.1) | 1 (0.6)           |
| 合計 発現件数                                                                         | 10       | 0                 | 4       | 1                 | 14       | 1                 |
| <u>耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)</u>                                   | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい (Vertigo)                                                                | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                                        | 2 (2.6)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 3 (1.9)  | 0 (0.0)           |
| 便秘 (Constipation)                                                               | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 歯肉炎 (Gingivitis)                                                                | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 口内炎 (Stomatitis)                                                                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>全身障害および投与局所状態<br/>(General disorders and administration site conditions)</u> | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 倦怠感 (Malaise)                                                                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                                 | 4 (5.1)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 4 (2.5)  | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                          | 3 (3.8)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 3 (1.9)  | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                                                               | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                    | 2 (2.6)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.2)  | 0 (0.0)           |
| 血中尿酸増加 (Blood uric acid increased)                                              | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 白血球数増加 (White blood cell count increased)                                       | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)</u>                           | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                                                         | 1 (1.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| <u>精神障害 (Psychiatric disorders)</u>                                             | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 1 (1.2)           | 1 (0.6)  | 1 (0.6)           |
| 不眠症 (Insomnia)                                                                  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 1 (1.2)           | 1 (0.6)  | 1 (0.6)           |
| <u>皮膚および皮下組織障害<br/>(Skin and subcutaneous tissue disorders)</u>                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |
| 蕁麻疹 (Urticaria)                                                                 | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (1.2) | 0 (0.0)           | 1 (0.6)  | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-14)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-249 精神疾患の有無による主な有害事象（いずれかの集団で複数の被験者に発現）及び副作用（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                             | 2 mg 群    |                   |           |                   | 3 mg 群    |                   |           |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
|                                                                             | 精神疾患あり    |                   | 精神疾患なし    |                   | 精神疾患あり    |                   | 精神疾患なし    |                   |
|                                                                             | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                      | 43        |                   | 41        |                   | 37        |                   | 40        |                   |
| 発現例数(%)                                                                     | 34 (79.1) | 17 (39.5)         | 35 (85.4) | 25 (61.0)         | 34 (91.9) | 24 (64.9)         | 33 (82.5) | 27 (67.5)         |
| <u>血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)</u>                   |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 貧血 (Anaemia)                                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           | 1 (2.7)   | 1 (2.7)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                                    |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 腹部不快感 (Abdominal discomfort)                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 1 (2.4)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 胃炎 (Gastritis)                                                              | 2 (4.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)</u> |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 口渇 (Thirst)                                                                 | 2 (4.7)   | 1 (2.3)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (5.4)   | 2 (5.4)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)</u>                                     |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 肝機能異常 (Hepatic function abnormal)                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 1 (2.4)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                             |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                      | 9 (20.9)  | 0 (0.0)           | 13 (31.7) | 0 (0.0)           | 8 (21.6)  | 0 (0.0)           | 6 (15.0)  | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                                                           | 1 (2.3)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.5)   | 0 (0.0)           |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           | 1 (2.7)   | 0 (0.0)           | 3 (7.5)   | 0 (0.0)           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)                 | 2 (4.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.5)   | 1 (2.5)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>(Blood creatine phosphokinase increased)                | 1 (2.3)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (5.0)   | 0 (0.0)           |
| 血中トリグリセリド増加 (Blood triglycerides increased)                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (5.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>(Gamma-glutamyltransferase increased)                 | 2 (4.7)   | 1 (2.3)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>神経系傷害 (Nervous system disorders)</u>                                     |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                            | 14 (32.6) | 14 (32.6)         | 22 (53.7) | 22 (53.7)         | 21 (56.8) | 21 (56.8)         | 23 (57.5) | 23 (57.5)         |
| 頭痛 (Headache)                                                               | 1 (2.3)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           | 1 (2.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 傾眠 (Somnolence)                                                             | 1 (2.3)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 1 (2.4)           | 1 (2.7)   | 1 (2.7)           | 5 (12.5)  | 5 (12.5)          |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-9)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-250 精神疾患の有無による主な有害事象（いずれかの集団で複数の被験者に発現）及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                                             | 1 mg 群    |                   |           |                   | 2 mg 群    |                   |           |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
|                                                                             | 精神疾患あり    |                   | 精神疾患なし    |                   | 精神疾患あり    |                   | 精神疾患なし    |                   |
|                                                                             | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                                      | 39        |                   | 42        |                   | 42        |                   | 41        |                   |
| 発現例数(%)                                                                     | 31 (79.5) | 10 (25.6)         | 35 (83.3) | 22 (52.4)         | 34 (81.0) | 13 (31.0)         | 32 (78.0) | 18 (43.9)         |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                                    |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 胃炎 (Gastritis)                                                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (7.3)   | 0 (0.0)           |
| 口内炎 (Stomatitis)                                                            | 3 (7.7)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)</u> |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 口渇 (Thirst)                                                                 | 1 (2.6)   | 1 (2.6)           | 2 (4.8)   | 2 (4.8)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)</u>                             |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 気管支炎 (Bronchitis)                                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.8)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎 (Cystitis)                                                              | 2 (5.1)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                                                      | 6 (15.4)  | 0 (0.0)           | 8 (19.0)  | 0 (0.0)           | 12 (28.6) | 0 (0.0)           | 6 (14.6)  | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                                                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection)                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 4 (9.5)   | 0 (0.0)           | 2 (4.8)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |
| <u>傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)</u>       |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 転倒 (Fall)                                                                   | 1 (2.6)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.8)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 熱傷 (Thermal burn)                                                           | 1 (2.6)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 0 (0.0)           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>(Blood creatine phosphokinase increased)                | 3 (7.7)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present)                                            | 2 (5.1)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |
| 尿中血陽性 (Blood urine present)                                                 | 2 (5.1)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           |
| <u>筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)</u>      |           |                   |           |                   |           |                   |           |                   |
| 背部痛 (Back pain)                                                             | 4 (10.3)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.8)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |
| 筋骨格硬直 (Musculoskeletal stiffness)                                           | 2 (5.1)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-250 精神疾患の有無による主な有害事象（いずれかの集団で複数の被験者に発現）及び副作用（高齢者）（国内 190-150 試験）  
（続き）

| MedDRA/J Ver 13.0<br>器官別大分類／基本語                            | 1 mg 群   |                   |           |                   | 2 mg 群   |                   |           |                   |
|------------------------------------------------------------|----------|-------------------|-----------|-------------------|----------|-------------------|-----------|-------------------|
|                                                            | 精神疾患あり   |                   | 精神疾患なし    |                   | 精神疾患あり   |                   | 精神疾患なし    |                   |
|                                                            | 有害事象     | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象     | 副作用 <sup>a)</sup> | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 解析対象例数                                                     | 39       |                   | 42        |                   | 42       |                   | 41        |                   |
| <u>神経系傷害（Nervous system disorders）</u>                     |          |                   |           |                   |          |                   |           |                   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                          | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 1 (2.4)           | 2 (4.8)  | 1 (2.4)           | 2 (4.9)   | 2 (4.9)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                            | 5 (12.8) | 5 (12.8)          | 10 (23.8) | 10 (23.8)         | 8 (19.0) | 8 (19.0)          | 15 (36.6) | 15 (36.6)         |
| 頭痛（Headache）                                               | 1 (2.6)  | 0 (0.0)           | 3 (7.1)   | 3 (7.1)           | 1 (2.4)  | 1 (2.4)           | 4 (9.8)   | 3 (7.3)           |
| 傾眠（Somnolence）                                             | 2 (5.1)  | 1 (2.6)           | 2 (4.8)   | 2 (4.8)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 2 (4.9)           |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                         |          |                   |           |                   |          |                   |           |                   |
| 不眠症（Insomnia）                                              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (4.8)   | 2 (4.8)           | 1 (2.4)  | 1 (2.4)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u> |          |                   |           |                   |          |                   |           |                   |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                 | 1 (2.6)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (4.8)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 湿疹（Eczema）                                                 | 1 (2.6)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (4.9)   | 1 (2.4)           |
| <u>血管障害（Vascular disorders）</u>                            |          |                   |           |                   |          |                   |           |                   |
| 高血圧（Hypertension）                                          | 2 (5.1)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (2.4)  | 0 (0.0)           | 1 (2.4)   | 0 (0.0)           |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-10)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき, 症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。下線は器官別大分類 (SOC) を示す。

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.6 被験者背景別の有害事象及び副作用

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、性別、BMI (25 kg/m<sup>2</sup> 以下, 25 kg/m<sup>2</sup> 超), 年齢 (非高齢者: 35 歳以下, 35 歳超) を層別因子としたときの、有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を非高齢者については表 2.7.6-251 に、高齢者については表 2.7.6-252 に示した。

## (1)性別

非高齢者 2 mg 群における、男性及び女性の有害事象発現率はそれぞれ 82.8% (24/29 例) 及び 81.8% (45/55 例) であり、3 mg 群では 92.7% (38/41 例) 及び 80.6% (29/36 例) であった。また、高齢者 1 mg 群ではそれぞれ 77.8% (28/36 例) 及び 84.4% (38/45 例) であり、2 mg 群では 67.6% (23/34 例) 及び 87.8% (43/49 例) であった。

非高齢者 2 mg 群、3 mg 群及び高齢者 1 mg 群では、性別により有害事象発現率が明らかに異なることはなかった。一方、高齢者 2 mg 群では、女性の有害事象発現率が男性よりもやや高かった。高齢者 2 mg 群の項目別の発現率では、鼻咽頭炎の発現率が男性 (14.7%) よりも女性 (26.5%) の方が高かったが、鼻咽頭炎についてはすべて治験薬との因果関係は否定された。なお、副作用発現率については、高齢者 2 mg 群も含め、すべての投与群で性別により発現率が明らかに異なることはなかった。

## (2)BMI

非高齢者 2 mg 群における、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以下及び 25 kg/m<sup>2</sup> 超の有害事象発現率はそれぞれ 81.7% (49/60 例) 及び 83.3% (20/24 例) であり、3 mg 群では 85.7% (48/56 例) 及び 90.5% (19/21 例) であった。また、高齢者 1 mg 群ではそれぞれ 81.0% (51/63 例) 及び 83.3% (15/18 例) であり、2 mg 群では 81.0% (47/58 例) 及び 76.0% (19/25 例) であった。

BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以下及び 25 kg/m<sup>2</sup> 超で有害事象の発現率が明らかに異なることはなかった。また、副作用についても同様に、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以下及び 25 kg/m<sup>2</sup> 超で発現率が明らかに異なることはなかった。

## (3)年齢

非高齢者 (25 歳以上 65 歳未満) について、更に 35 歳以下及び 35 歳超で分類した。

非高齢者 2 mg 群における、35 歳以下及び 35 歳超の有害事象発現率はそれぞれ 85.7% (24/28 例) 及び 80.4% (45/56 例) であり、3 mg 群では 88.9% (24/27 例) 及び 86.0% (43/50 例) であった。

年齢 35 歳以下及び 35 歳超で有害事象の発現率が明らかに異なることはなかった。また、副作用についても同様に、年齢 35 歳以下及び 35 歳超で発現率が明らかに異なることはなかった。

表 2.7.6-251 背景因子別の有害事象及び副作用発現率 (非高齢者) (国内 190-150 試験)

| 項目        | 分類                      | 2 mg 群 |           |                   | 3 mg 群 |           |                   |
|-----------|-------------------------|--------|-----------|-------------------|--------|-----------|-------------------|
|           |                         | 例数     | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 例数     | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 安全性解析対象集団 |                         | 84     | 69 (82.1) | 42 (50.0)         | 77     | 67 (87.0) | 51 (66.2)         |
| 性別        | 男                       | 29     | 24 (82.8) | 17 (58.6)         | 41     | 38 (92.7) | 27 (65.9)         |
|           | 女                       | 55     | 45 (81.8) | 25 (45.5)         | 36     | 29 (80.6) | 24 (66.7)         |
| BMI       | 25 kg/m <sup>2</sup> 以下 | 60     | 49 (81.7) | 29 (48.3)         | 56     | 48 (85.7) | 39 (69.6)         |
|           | 25 kg/m <sup>2</sup> 超  | 24     | 20 (83.3) | 13 (54.2)         | 21     | 19 (90.5) | 12 (57.1)         |
| 年齢        | 35 歳以下                  | 28     | 24 (85.7) | 16 (57.1)         | 27     | 24 (88.9) | 18 (66.7)         |
|           | 35 歳超                   | 56     | 45 (80.4) | 26 (46.4)         | 50     | 43 (86.0) | 33 (66.0)         |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-11)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-252 背景因子別の有害事象及び副作用発現率（高齢者）（国内 190-150 試験）

| 項目        | 分類                      | 1 mg 群 |           |                   | 2 mg 群 |           |                   |
|-----------|-------------------------|--------|-----------|-------------------|--------|-----------|-------------------|
|           |                         | 例数     | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> | 例数     | 有害事象      | 副作用 <sup>a)</sup> |
| 安全性解析対象集団 |                         | 81     | 66 (81.5) | 32 (39.5)         | 83     | 66 (79.5) | 31 (37.3)         |
| 性別        | 男                       | 36     | 28 (77.8) | 15 (41.7)         | 34     | 23 (67.6) | 11 (32.4)         |
|           | 女                       | 45     | 38 (84.4) | 17 (37.8)         | 49     | 43 (87.8) | 20 (40.8)         |
| BMI       | 25 kg/m <sup>2</sup> 以下 | 63     | 51 (81.0) | 24 (38.1)         | 58     | 47 (81.0) | 23 (39.7)         |
|           | 25 kg/m <sup>2</sup> 超  | 18     | 15 (83.3) | 8 (44.4)          | 25     | 19 (76.0) | 8 (32.0)          |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-12)

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

## 2.7.6.25.5.7 「味覚異常」に関する分析

非高齢者及び高齢者のすべての投与群で最も発現率が高かった MedDRA/J 基本語の「味覚異常」に関し、以下の解析を行った。なお、本治験で認められたすべての味覚異常は治験薬との因果関係が否定されなかったため、本項における「有害事象」は「副作用」と読み替えることが可能である。

味覚異常の有害事象のうち、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象はなかった。味覚異常の有害事象のうち、治験薬投与の中止に至った有害事象と判断されたのは、1 例（被験者識別コード：19281504, 非高齢者 2 mg 群, 精神疾患なし）に 1 件認められた。当該事象は、治験薬投与開始 1 日後に認められ、重症度は軽度、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」で、無処置にて回復（持続期間：92 日間）した。

背景因子として、性別、BMI (25 kg/m<sup>2</sup> 以下, 25 kg/m<sup>2</sup> 超)、年齢（非高齢者：35 歳以下, 35 歳超）を層別因子としたときの、味覚異常の発現率を各投与群の安全性解析対象集団全体での発現率とともに表 2.7.6-253 に示した。

各投与群の安全性解析対象集団全体の味覚異常の発現率は、非高齢者 2 mg 群 42.9% (36/84 例), 3 mg 群 57.1% (44/77 例), 高齢者 1 mg 群 18.5% (15/81 例), 2 mg 群 27.7% (23/83 例) であった。非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、高用量の投与群で味覚異常の発現率が高い傾向が認められた。

非高齢者、高齢者の各投与群において、精神疾患の有無、性別、BMI (25 kg/m<sup>2</sup> 以下, 25 kg/m<sup>2</sup> 超)、年齢（非高齢者：35 歳以下, 35 歳超）で層別したときの各部分集団の有害事象発現率は、各投与群全体の有害事象発現率と大きく異なることはなく、味覚異常の発現率の著しく高い部分集団は認められなかった。

表 2.7.6-253 背景因子別の「味覚異常」の発現率（国内 190-150 試験）

| 項目        | 分類                      | 非高齢者   |           |        |           | 高齢者    |           |        |           |
|-----------|-------------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
|           |                         | 2 mg 群 |           | 3 mg 群 |           | 1 mg 群 |           | 2 mg 群 |           |
|           |                         | 例数     | 有害事象      | 例数     | 有害事象      | 例数     | 有害事象      | 例数     | 有害事象      |
| 安全性解析対象集団 |                         | 84     | 36 (42.9) | 77     | 44 (57.1) | 81     | 15 (18.5) | 83     | 23 (27.7) |
| 精神疾患      | あり                      | 43     | 14 (32.6) | 37     | 21 (56.8) | 39     | 5 (12.8)  | 42     | 8 (19.0)  |
|           | なし                      | 41     | 22 (53.7) | 40     | 23 (57.5) | 42     | 10 (23.8) | 41     | 15 (36.6) |
| 性別        | 男                       | 29     | 14 (48.3) | 41     | 23 (56.1) | 36     | 7 (19.4)  | 34     | 9 (26.5)  |
|           | 女                       | 55     | 22 (40.0) | 36     | 21 (58.3) | 45     | 8 (17.8)  | 49     | 14 (28.6) |
| BMI       | 25 kg/m <sup>2</sup> 以下 | 60     | 24 (40.0) | 56     | 34 (60.7) | 63     | 13 (20.6) | 58     | 16 (27.6) |
|           | 25 kg/m <sup>2</sup> 超  | 24     | 12 (50.0) | 21     | 10 (47.6) | 18     | 2 (11.1)  | 25     | 7 (28.0)  |
| 年齢        | 35 歳以下                  | 28     | 13 (46.4) | 27     | 15 (55.6) | —      |           | —      |           |
|           | 35 歳超                   | 56     | 23 (41.1) | 50     | 29 (58.0) | —      |           | —      |           |

数値は発現例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-15)

続いて、非高齢者及び高齢者の各投与群において、味覚異常を初回発現するまでの期間の解析（Time-to-event 解析；Kaplan-Meier 曲線）の結果を図 2.7.6-53 に示した。

非高齢者の 2 mg 群, 3 mg 群, 及び高齢者の 2 mg 群においては、味覚異常を発現した被験者の多くが治験薬投与開始後数日で味覚異常を発現した。高齢者 1 mg 群においては、投与開始後数日の発現率は他の投与群と比べて低く、投与開始後 3 ヶ月後までに徐々に発現率の増加が認められた。

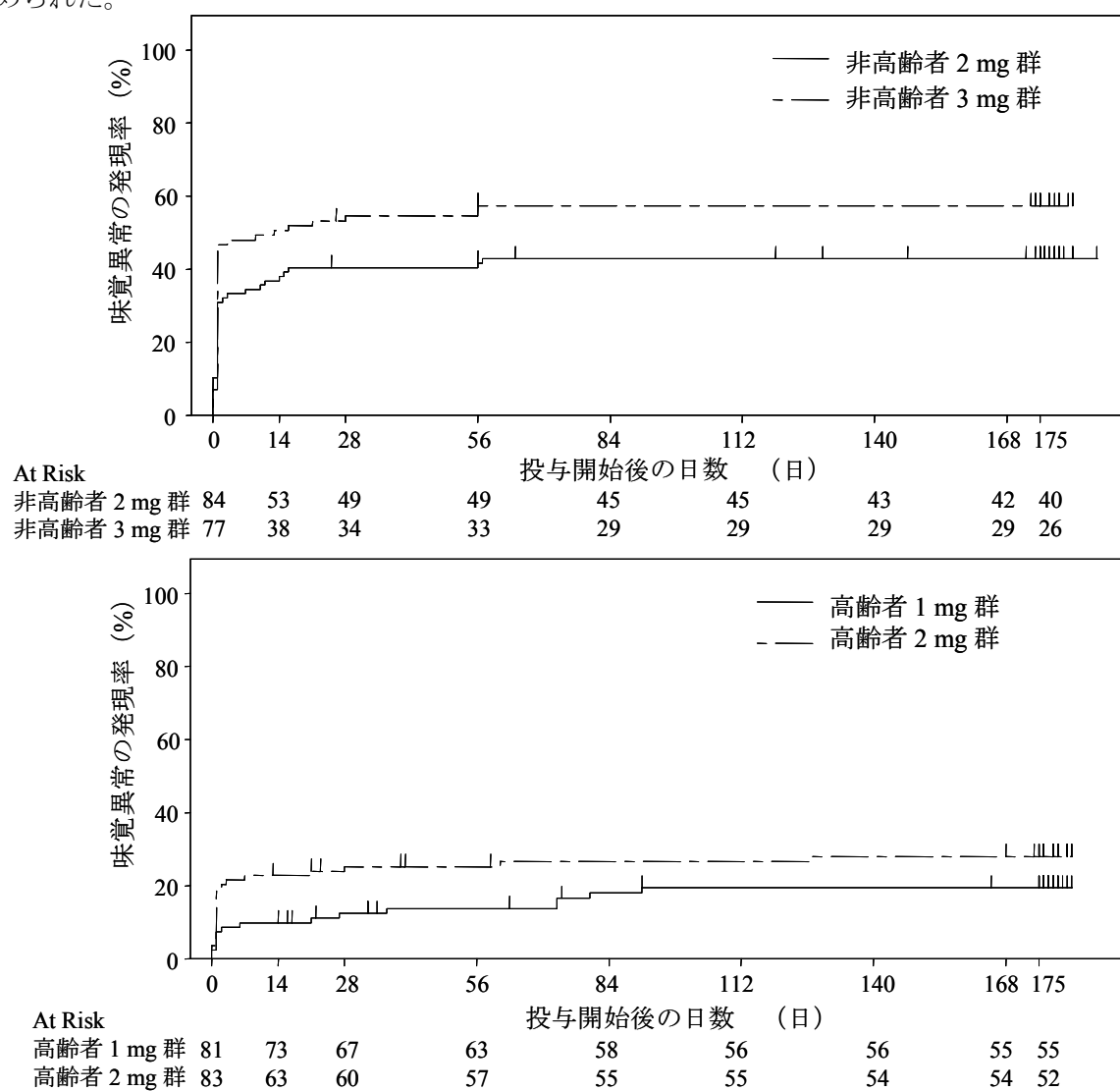


図 2.7.6-53 味覚異常を初回発現するまでの期間の解析（Kaplan-Meier 曲線）  
（国内 190-150 試験）

(添付資料 5.3.5.1.2 の図 12-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.8 重篤な有害事象

## 2.7.6.25.5.8.1 死亡

本治験において認められた死亡例一覧表を表 2.7.6-254 に示した。

死亡例は 1 例（非高齢者 3 mg 群, 精神疾患あり）であった。死因は自殺（有害事象名 MedDRA/J 基本語：自殺既遂）であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」（自殺は主に合併症のうつ病によるものと考えられる）と判定された。死亡時期は治療期投与開始 22 日後であった。本治験でみられた死亡例の詳細及び経過を付表 2.7.4-33 に示した。

表 2.7.6-254 死亡例（国内 190-150 試験）

| 投与群                      | 被験者識別コード<br>性別, 年齢   | 有害事象<br>症例報告書の記載<br>[MedDRA/J 基本語] | 発現日 <sup>a)</sup> | 重症度<br>重篤性の分類 | 転帰<br>(持続期間 <sup>b)</sup> ) | 治験薬<br>の措置             | 治験薬との<br>因果関係 |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|------------------------|---------------|
| 非高齢者<br>3 mg 群<br>精神疾患あり | 19271503<br>男性, 31 歳 | 自殺<br>[自殺既遂]                       | 22 日後             | 高度<br>死亡      | 死亡<br>(1 日間)                | 該当<br>せず <sup>c)</sup> | 関連なし          |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-16)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき、症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。

a) 投与開始日 (治療期登録日) を基点 (0 日後) とし、発現日までの日数を示した。

b) (転帰日-発現日) +1 日により算出した。

c) 被験者が亡くなったため、治験薬の措置は「該当せず」とした。

## 2.7.6.25.5.8.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象を表 2.7.6-255 に示した。

死亡以外のその他の重篤な有害事象は非高齢者で 3 例 4 件 (2 mg 群 2 例 3 件, 3 mg 群 1 例 1 件), 高齢者で 6 例 7 件 (1 mg 群 3 例 4 件, 2 mg 群 3 例 3 件), 合計 9 例 11 件に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。重篤と判断した理由の内訳は、いずれも入院又は入院期間の延長であった。本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-255 死亡以外のその他の重篤な有害事象（国内 190-150 試験）

| 投与群                      | 被験者識別コード<br>性別, 年齢   | 有害事象<br>症例報告書の記載<br>[MedDRA/J 基本語] | 発現日 <sup>a)</sup> | 重症度<br>重篤性の分類          | 転帰<br>(持続期間 <sup>b)</sup> )   | 治験薬<br>の措置             | 治験薬との<br>因果関係 |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|
| 非高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患あり | 19061502<br>女性, 28 歳 | 虫垂炎<br>[虫垂炎]                       | 49 日後             | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 軽快<br>(4 日間)                  | 中止                     | 関連なし          |
|                          | 19431502<br>男性, 47 歳 | 急性心筋梗塞<br>[急性心筋梗塞]                 | 200 日後            | 高度<br>入院又は入院<br>期間の延長  | 回復<br>(12 日間)                 | 該当<br>せず <sup>c)</sup> | 関連なし          |
|                          |                      | 熱中症<br>[熱中症]                       | 200 日後            | 高度<br>入院又は入院<br>期間の延長  | 回復<br>(12 日間)                 | 該当<br>せず <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 非高齢者<br>3 mg 群<br>精神疾患なし | 19121510<br>男性, 52 歳 | 左鎖骨骨折<br>[鎖骨骨折]                    | 41 日後             | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 回復<br>(104 日間)                | 中止                     | 関連なし          |
| 高齢者<br>1 mg 群<br>精神疾患あり  | 19011515<br>女性, 66 歳 | I 型糖尿病の悪化<br>[糖尿病]                 | 172 日後            | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 軽快<br>(34 日間)                 | 該当<br>せず <sup>c)</sup> | 関連なし          |
|                          | 19251501<br>男性, 66 歳 | 洞不全症候群<br>[洞不全症候群]                 | 28 日後             | 高度<br>入院又は入院<br>期間の延長  | 未回復 <sup>d)</sup><br>(435 日間) | 継続                     | 関連なし          |
|                          |                      | 意識消失<br>[意識消失]                     | 188 日後            | 高度<br>入院又は入院<br>期間の延長  | 回復<br>(1 日間)                  | 該当<br>せず <sup>c)</sup> | 関連なし          |
|                          | 19441505<br>男性, 72 歳 | 大うつ病の悪化<br>[大うつ病]                  | 1 日後              | 高度<br>入院又は入院<br>期間の延長  | 軽快<br>(215 日間)                | 中止                     | 関連なし          |
| 高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患あり  | 19341506<br>男性, 67 歳 | 出血性食道炎<br>[出血性食道炎]                 | 5 日後              | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 軽快<br>(178 日間)                | 継続                     | 関連なし          |
| 高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患なし  | 19111510<br>女性, 70 歳 | 狭心症疑いによる<br>検査入院<br>[狭心症]          | 97 日後             | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 不明 <sup>e)</sup><br>(79 日間)   | 継続                     | 関連なし          |
|                          | 19331509<br>女性, 66 歳 | 左尿管結石<br>[尿管結石]                    | 29 日後             | 中等度<br>入院又は入院<br>期間の延長 | 回復<br>(51 日間)                 | 継続                     | 関連なし          |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-17)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき、症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。

a) 投与開始日 (治療期登録日) を基点 (0 日後) とし、発現日までの日数を示した。

b) (転帰日-発現日) +1 日により算出した。

c) 治療期完了後に発現した事象であり、既に治験薬の投与を完了していたため、治験薬の措置は「該当せず」とした。

d) 処置を必要としていない程度の状態が継続していたことから、未回復ではあるが治験としてこれ以上の追跡は不要と判断された。

e) 心電図所見 (flat T ; T 波の平低化) 等により狭心症が疑われ、他院にて検査入院となった。検査の結果、疑いは否定されず、転帰は不明であった。治療期中止時 (Visit 9) の検査においても心電図所見は同様であったが、自覚症状もなく、今後は他院にてフォロー予定であったことから、追跡は不要と判断された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.9 治験薬投与中止に至った有害事象

本治験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。治験薬投与の中止に至った有害事象を表 2.7.6-256 に示した。

治験薬投与の中止に至った有害事象は非高齢者で 8 例 9 件（2 mg 群 4 例 4 件, 3 mg 群 4 例 5 件）、高齢者で 5 例 5 件（1 mg 群 4 例 4 件, 2 mg 群 1 例 1 件）に認められ、複数の被験者に発現した治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、非高齢者で 4 例 5 件（2 mg 群 2 例 2 件, 3 mg 群 2 例 3 件）、高齢者で 4 例 4 件（1 mg 群 3 例 3 件, 2 mg 群 1 例 1 件）に認められ、有害事象名（MedDRA/J 基本語）は、肝機能異常、味覚異常、胃潰瘍、倦怠感、傾眠、心電図 ST-T 部分異常、不安、頭痛、頭位性回転性めまいであった。

表 2.7.6-256 治験薬投与の中止に至った有害事象（国内 190-150 試験）

| 投与群                      | 被験者識別コード<br>性別, 年齢   | 有害事象<br>症例報告書の記載<br>[MedDRA/J 基本語] | 発現日 <sup>a)</sup> | 重症度<br>重篤性 | 転帰<br>(持続期間 <sup>b)</sup> ) | 治験薬との<br>因果関係  |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|------------|-----------------------------|----------------|
| 非高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患あり | 19061502<br>女性, 28 歳 | 虫垂炎<br>[虫垂炎]                       | 49 日後             | 中等度<br>重篤  | 軽快<br>(4 日間)                | 関連なし           |
|                          | 19271502<br>女性, 26 歳 | 蕁麻疹<br>[蕁麻疹]                       | 63 日後             | 軽度<br>非重篤  | 軽快<br>(56 日間)               | 関連なし           |
| 非高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患なし | 19231509<br>女性, 61 歳 | 肝機能値異常<br>[肝機能異常]                  | 27 日後             | 軽度<br>非重篤  | 回復<br>(17 日間)               | 関連あるか<br>もしれない |
|                          | 19281504<br>男性, 61 歳 | 味覚異常<br>[味覚異常]                     | 1 日後              | 軽度<br>非重篤  | 回復<br>(92 日間)               | おそらく<br>関連あり   |
| 非高齢者<br>3 mg 群<br>精神疾患あり | 19221508<br>女性, 60 歳 | 胃潰瘍<br>[胃潰瘍]                       | 58 日後             | 中等度<br>非重篤 | 回復<br>(95 日間)               | 関連あるか<br>もしれない |
|                          | 19341503<br>男性, 34 歳 | 抑うつ状態の悪化<br>[抑うつ症状]                | 13 日後             | 中等度<br>非重篤 | 軽快<br>(14 日間)               | 関連なし           |
| 非高齢者<br>3 mg 群<br>精神疾患なし | 19121510<br>男性, 52 歳 | 左鎖骨骨折<br>[鎖骨骨折]                    | 41 日後             | 中等度<br>重篤  | 回復<br>(104 日間)              | 関連なし           |
|                          | 19411504<br>女性, 49 歳 | 倦怠感<br>[倦怠感]                       | 6 日後              | 中等度<br>非重篤 | 回復<br>(41 日間)               | おそらく<br>関連あり   |
|                          |                      | 日中傾眠<br>[傾眠]                       | 6 日後              | 中等度<br>非重篤 | 回復<br>(41 日間)               | おそらく<br>関連あり   |
| 高齢者<br>1 mg 群<br>精神疾患あり  | 19381510<br>男性, 78 歳 | ST-T 異常<br>[心電図 ST-T 部分異常]         | 26 日後             | 軽度<br>非重篤  | 回復<br>(43 日間)               | 関連あるか<br>もしれない |
|                          | 19441505<br>男性, 72 歳 | 大うつ病の悪化<br>[大うつ病]                  | 1 日後              | 高度<br>重篤   | 軽快<br>(215 日間)              | 関連なし           |
|                          | 19451504<br>女性, 68 歳 | 不安感<br>[不安]                        | 2 日後              | 軽度<br>非重篤  | 回復<br>(15 日間)               | おそらく<br>関連あり   |
| 高齢者<br>1 mg 群<br>精神疾患なし  | 19101507<br>女性, 72 歳 | 頭痛<br>[頭痛]                         | 1 日後              | 中等度<br>非重篤 | 回復<br>(7 日間)                | おそらく<br>関連あり   |
| 高齢者<br>2 mg 群<br>精神疾患あり  | 19261513<br>女性, 68 歳 | 頭位変換性めまいの悪化<br>[頭位性回転性めまい]         | 12 日後             | 中等度<br>非重篤 | 回復<br>(20 日間)               | 関連あるか<br>もしれない |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-18)

MedDRA/J (ver.13.0) に基づき、症例報告書に記載された有害事象名を基本語 (PT) に読み替えた。

a) 投与開始日 (治療期登録日) を基点 (0 日後) とし、発現日までの日数を示した。

b) (転帰日-発現日) +1 日により算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.25.5.10 臨床検査値

本治験では臨床検査測定施設の基準値から逸脱した臨床検査値を異常値として取扱い、臨床的に重要であると判断された変動を異常変動ありとした。

非高齢者及び高齢者の各投与群において、治験期間中の変化量の大きい検査項目はなく、臨床上的問題は示唆されなかった。

臨床検査値の異常変動の発現率は、非高齢者では 24.5% (39/159 例) [2 mg 群 28.6% (24/84 例), 3 mg 群 20.0% (15/75 例)], 高齢者では 16.7% (27/162 例) [1 mg 群 17.7% (14/79 例), 2 mg 群 15.7% (13/83 例)] であった。

非高齢者 2 mg 群において臨床検査値異常変動の発現率の高かった臨床検査項目は、白血球数 [10.7% (9/84 例)], 好中球(%) [9.5% (8/84 例)], リンパ球(%) [8.3% (7/84 例)], ALT [6.0% (5/84 例)], AST,  $\gamma$ -GTP, CK [各 3.6% (3/84 例)], 非高齢者 3 mg 群では CK [3.9% (3/76 例)] であった。高齢者 1 mg 群において臨床検査値異常変動の発現率の高かった臨床検査項目は、CK [5.1% (4/79 例)], 尿中グルコース [3.8% (3/79 例)], 高齢者 2 mg 群では尿中グルコース, 尿潜血 [各 3.6% (3/83 例)] であった。

本治験において、重篤な有害事象とされた臨床検査値の異常変動はなかった。なお、治験薬投与の中止に至った有害事象とされた臨床検査値の異常変動は肝機能異常（被験者識別コード：19231509, 非高齢者 2 mg 群, 精神疾患なし）であった。当該事象の重症度は軽度、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であり、無処置にて回復（持続期間：17 日間）した。

本治験において、重症度が高度な有害事象とされた臨床検査値の異常変動はなかった。

## 2.7.6.25.5.11 血圧、脈拍数及び心電図

本治験では、基準値から逸脱した血圧、脈拍数を異常値として取扱い、臨床的に重要であると判断された変動を異常変動ありとした。

血圧、脈拍数の各測定値の平均値は、投与前から安定した推移を示し、臨床的に問題となる変動はみられなかった。

非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群においては、血圧、脈拍数の異常変動はみられなかった。高齢者 1 mg 群においては、収縮期血圧 3.8% (3/79 例), 拡張期血圧, 脈拍数 各 2.5% (2/79 例) に異常変動が認められ、高齢者 2 mg 群においては、収縮期血圧 2.4% (2/83 例), 拡張期血圧 1.2% (1/83 例) に異常変動が認められた。

バイタルサインの異常変動に基づく有害事象のうち、重篤な有害事象は、脈拍数の低下に関連した洞不全症候群（被験者識別コード：19251501, 高齢者 1 mg 群, 精神疾患あり）であった。当該事象の重症度は高度であったが、当該被験者は治験開始以前より徐脈傾向であり、また治験薬投与終了後にも病態に変化が認められなかったことから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。また、当該事象は発現から 435 日間の時点で未回復であったが、処置を必要としていない程度の状態が継続していたことから、それ以上の追跡は不要と判断された。バイタルサインの異常変動に基づく有害事象のうち治験薬投与の中止に至った有害事象はなく、重症度が高度の有害事象は上記の洞不全症候群のみであった。

また、本治験では、心電図に異常所見が認められた場合、臨床的に重要であると判断された変動を異常変動ありとした。

非高齢者 2 mg 群及び 3 mg 群においては、心電図の異常変動はみられなかった。一方、高齢者 1 mg 群においては 2.5% (2/79 例), 高齢者 2 mg 群においては 1.2% (1/83 例) に心電図の異常変動が認められた。

心電図の異常変動に基づく有害事象は、高齢者 1 mg 群では洞不全症候群及び心電図 ST-T 部分異常 [各 1.2% (1/81 例)], 高齢者 2 mg 群では上室性期外収縮 [1.2% (1/83 例)] が認められた。このうち洞不全症候群については、上記に記載したとおりである。当該被験者においては、投与 28 日後, 168 日後及び 175 日後の心電図検査で徐脈の異常所見が認められた。また、心電

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

図 ST-T 部分異常（被験者識別コード：19381510，高齢者 1 mg 群，精神疾患あり）は，治験薬投与の中止に至った有害事象と判断されたが，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であり，無処置にて回復（持続期間：43 日間）した。一方，上室性期外収縮（被験者識別コード：19441507，高齢者 2 mg 群，精神疾患あり）は，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は「関連なし」であり，医師により「ワソラン服薬により消失しており，予後良好と判断，今後通常診療での経過観察で問題ない」とされ，最終転帰 軽快（持続期間：56 日間）で追跡不要と判断された。

## 2.7.6.25.5.12 依存性

本治験では，投与終了後のフォローアップ期に，依存性調査表を用いてエスゾピクロン長期投与による依存性の有無を調査した。

非高齢者及び高齢者における依存性調査表の調査結果を表 2.7.6-257 及び表 2.7.6-258 に示した。なお，本解析結果については，フォローアップ期に併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例については解析から除外した。

非高齢者，高齢者のいずれの投与群においても，明らかな精神依存又は身体依存を示唆するような傾向は認められず，また，依存性調査表の回答結果に，投与群による明らかな違いはなかった。

表 2.7.6-257 依存性調査表（非高齢者）（国内 190-150 試験）

| 項目                                     | 回答  | 2 mg 群     | 3 mg 群     | 非高齢者合計      |
|----------------------------------------|-----|------------|------------|-------------|
| 解析対象例数 <sup>a)</sup>                   |     | 71         | 62         | 133         |
| あの薬をやめてから，いらいらして落ちつかなくなりましたか           | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 3 (4.2)    | 0 (0.0)    | 3 (2.3)     |
|                                        | 少し  | 15 (21.1)  | 15 (24.2)  | 30 (22.6)   |
|                                        | いいえ | 53 (74.6)  | 47 (75.8)  | 100 (75.2)  |
| あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか                | 非常に | 4 (5.6)    | 8 (12.9)   | 12 (9.0)    |
|                                        | かなり | 15 (21.1)  | 7 (11.3)   | 22 (16.5)   |
|                                        | 少し  | 24 (33.8)  | 20 (32.3)  | 44 (33.1)   |
|                                        | いいえ | 28 (39.4)  | 27 (43.5)  | 55 (41.4)   |
| あの薬をやめてから嘔気，嘔吐，手足のふるえしびれ，発汗等がみられましたか   | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | 少し  | 1 (1.4)    | 2 (3.2)    | 3 (2.3)     |
|                                        | いいえ | 70 (98.6)  | 60 (96.8)  | 130 (97.7)  |
| あの薬を是非又のみたいですか                         | 非常に | 6 (8.5)    | 7 (11.3)   | 13 (9.8)    |
|                                        | かなり | 16 (22.5)  | 10 (16.1)  | 26 (19.5)   |
|                                        | 少し  | 31 (43.7)  | 26 (41.9)  | 57 (42.9)   |
|                                        | いいえ | 18 (25.4)  | 19 (30.6)  | 37 (27.8)   |
| あの薬をやめてから，ひきつけがありましたか                  | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | 少し  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | いいえ | 71 (100.0) | 62 (100.0) | 133 (100.0) |
| あの薬をやめてから，もうろうとしたり，変なものが見えたり聞こえたりしましたか | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 1 (1.4)    | 0 (0.0)    | 1 (0.8)     |
|                                        | 少し  | 0 (0.0)    | 1 (1.6)    | 1 (0.8)     |
|                                        | いいえ | 70 (98.6)  | 61 (98.4)  | 131 (98.5)  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-21)

数値は該当例数，（ ）内は解析対象例数に対する割合（％）

a) フォローアップ期に併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例を除いた集計結果を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-258 依存性調査表（高齢者）（国内 190-150 試験）

| 項目                                     | 回答  | 1 mg 群     | 2 mg 群     | 高齢者合計       |
|----------------------------------------|-----|------------|------------|-------------|
| 解析対象例数 <sup>a)</sup>                   |     | 74         | 78         | 152         |
| あの薬をやめてから、いらいらして落ちつかなくなりましたか           | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 2 (2.7)    | 2 (2.6)    | 4 (2.6)     |
|                                        | 少し  | 10 (13.5)  | 12 (15.4)  | 22 (14.5)   |
|                                        | いいえ | 62 (83.8)  | 64 (82.1)  | 126 (82.9)  |
| あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか                | 非常に | 1 (1.4)    | 5 (6.4)    | 6 (3.9)     |
|                                        | かなり | 10 (13.5)  | 10 (12.8)  | 20 (13.2)   |
|                                        | 少し  | 27 (36.5)  | 24 (30.8)  | 51 (33.6)   |
|                                        | いいえ | 36 (48.6)  | 39 (50.0)  | 75 (49.3)   |
| あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗等がみられましたか   | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | 少し  | 1 (1.4)    | 0 (0.0)    | 1 (0.7)     |
|                                        | いいえ | 73 (98.6)  | 78 (100.0) | 151 (99.3)  |
| あの薬を是非又のみたいですか                         | 非常に | 5 (6.8)    | 4 (5.1)    | 9 (5.9)     |
|                                        | かなり | 7 (9.5)    | 9 (11.5)   | 16 (10.5)   |
|                                        | 少し  | 26 (35.1)  | 32 (41.0)  | 58 (38.2)   |
|                                        | いいえ | 36 (48.6)  | 33 (42.3)  | 69 (45.4)   |
| あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか                  | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | 少し  | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | いいえ | 74 (100.0) | 78 (100.0) | 152 (100.0) |
| あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか | 非常に | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | かなり | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)     |
|                                        | 少し  | 1 (1.4)    | 1 (1.3)    | 2 (1.3)     |
|                                        | いいえ | 73 (98.6)  | 77 (98.7)  | 150 (98.7)  |

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 12-22)

数値は該当例数, ( ) 内は解析対象例数に対する割合 (%)

a) フォローアップ期に併用禁止薬剤又は併用制限薬剤を使用した症例を除いた集計結果を示した。

**2.7.6.25.6 結論**

本治験において、エスゾピクロンを非高齢不眠症患者に 2 mg 又は 3 mg, 高齢不眠症患者に 1 mg 又は 2 mg 長期投与 (24 週間) した際の安全性に問題はなく, 良好な忍容性が示された。また, エスゾピクロンを 4 週間投与した際, 非高齢及び高齢不眠症患者のいずれの投与群においても睡眠潜時及び中途覚醒時間の短縮, 並びに総睡眠時間の延長が認められ, この結果は各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団においても同様であった。エスゾピクロンの長期投与終了後の反跳性及び退薬症候は認められず, 明らかな依存性は示唆されなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.26 外国 190-045 試験〔原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験〕

(添付資料番号 5.3.5.1.4)

## 2.7.6.26.1 試験方法

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-259 に示した。

表 2.7.6-259 試験方法の概略（外国 190-045 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-045                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目的        | 主目的：<br>原発性不眠症患者を対象にエスゾピクロン 4 用量をプラセボと比較し、不眠症に対する有効性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           | 副次目的：<br>(1)エスゾピクロン 4 用量の用量反応性を検討する。<br>(2)ゾルピデムを対照としてエスゾピクロン 4 用量の不眠症に対する有効性を評価する。<br>(3)プラセボを対照としてエスゾピクロン 4 用量の安全性を評価する。<br>(4)エスゾピクロンの日中の活動能力へ及ぼす影響を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照， 6 期クロスオーバー，二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 選択基準      | (1)DSM-IV で原発性不眠症と診断され，1 ヶ月以上にわたり，総睡眠時間が 6.5 時間以下，睡眠潜時が 30 分以上である者<br>(2)スクリーニング時の年齢が 21 歳以上 65 歳以下の男女<br>(3)治験の目的を理解した旨を示す同意文書に署名した者。治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守（特に被験者はすべての睡眠検査室での遵守規定を理解し，約 14 時間は睡眠検査室に滞在する旨の同意が得られている）することに同意した者。<br>(4)妊娠の可能性のある女性は，妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは，不妊手術を行った者，又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後，1 年以上経過した者<br>(5)スクリーニング時の PSG で以下の基準を満たす者<br>1)睡眠潜時が少なくとも 2 日間 20 分以上であり，3 日間のうち 15 分未満が 1 日もない，かつ<br>2)総睡眠時間が少なくとも 2 日間 420 分以下である，又は<br>3)中途覚醒時間が少なくとも 2 日間 20 分以上であり，3 日間のうち 15 分未満が 1 日もない<br>(6)スクリーニング時（Visit 1）の簡便な神経学的検査を含む身体所見において，臨床上問題となる異常がみられない者<br>(7)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(8)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者 |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-259 試験方法の概略（外国 190-045 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準 | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は心血管系，呼吸器系，肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2) 性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害，又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症，せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。</p> <p>(3) ゾピクロン，ゾルピデム，ベンゾジアゼピン，鎮静睡眠薬，製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者，又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎，薬剤過敏症，薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(4) 睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸，むずむず脚症候群，又は覚醒を引き起こすような 1 時間あたり 10 回以上の周期性四肢運動障害のある者</p> <p>(5) 過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者，薬物依存症がみられる者，又はスクリーニング時（Visit 1）の尿中薬物検査が陽性を示す者</p> <p>(6) スクリーニング時（Visit 1）の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性，又は陽性と判明している者</p> <p>(7) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(8) 妊婦，授乳中，又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(9) 初回投与日（Visit 2）前の 30 日以内に安全性又は有効性の結果に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を合併する者</p> <p>(10) 薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(11) 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(12) アルコール飲料を 1 日に 2 回以上，1 週間に 14 回以上，又は特定の日に 5 回以上飲用する者</p> <p>(13) スクリーニング時（Visit 1）前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を使用した者</p> <p>(14) スクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に治験に参加した者，又は過去にエスゾピクロンの治験に参加したことのある者</p> <p>(15) 慢性疼痛，良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼす症状を有する者，又は有する可能性のある者</p> <p>(16) ハーブ系サプリメント（錠剤，散剤，エキス剤，チンキ剤），ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の 14 日以内に使用した者，又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(17) 交代勤務従事者</p> <p>(18) 本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> |
| 使用薬剤 | <p>エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, プラセボ（錠剤）</p> <p>ゾルピデム 10 mg, プラセボ（錠剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-259 試験方法の概略（外国 190-045 試験）（続き）

| 項 目                                    | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間<br>(図 2.7.6-54 参照) | <p>単盲検のスクリーニング期（3 連夜）でプラセボを投与し、引き続き 6 期の二重盲検期における下記の投与パターンに分かれて投与（PSG 測定開始時刻の 30 分前に 240 mL の水とともに経口投与）を行った。</p> <p>1) A→C→B→E→F→D, 2) B→D→C→F→A→E<br/> 3) C→E→D→A→B→F, 4) D→F→E→B→C→A<br/> 5) E→A→F→C→D→B, 6) F→B→A→D→E→C<br/> A : プラセボ, B : エスゾピクロン 1 mg, C : エスゾピクロン 2 mg,<br/> D : エスゾピクロン 2.5 mg, E : エスゾピクロン 3 mg,<br/> F : ゾルピデム 10 mg</p> <p>本治験は 1 期につき 2 連夜連続投与し、各期のウォッシュアウト期間は 3～7 日間とした。</p>                                                                                                                                                   |
| 併用薬剤<br>併用療法                           | <p>睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤（カフェインを含有する一般用医薬品の鎮痛剤を含む）は併用禁止とし、Visit 1 の睡眠検査室での投与前の 3 日間中止とした。</p> <p>慢性疾患に対する医療用医薬品については少なくともスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日間、用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品（鎮痛剤、外用軟膏剤等）についても併用可能とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール                  | 表 2.7.6-260 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目                                   | <p>有効性：<br/> 主な客観的評価項目：睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間，中途覚醒回数<br/> 主な評価項目：睡眠潜時，総睡眠時間，中途覚醒回数，中途覚醒時間</p> <p>安全性：<br/> 有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，身体所見，簡便な神経学的検査（ロンベルグ試験，つま先・かかと歩き試験），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），感情プロフィール検査による翌日の機能（朝の眠気，日中の集中力・思考力，日中の活動能力）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 解析方法                                   | <p>すべての解析は他に記述のない限り，有意水準両側 5%で検定とし，要約を投与群ごとに示した。欠測値の補完は行わなかった。</p> <p>有効性：<br/> 有効性の解析はすべて ITT（無作為化され，少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。有効性の各変数は，投与期の各 Visit で得られた 2 連夜の投与後実測値の平均を解析に用いた。2 夜のうち 1 夜のデータしかない場合は，1 夜分のデータを使用した。</p> <p>有効性の主要評価項目を客観的睡眠潜時として，エスゾピクロン 2 mg 群，2.5 mg 群，3 mg 群をプラセボ群と比較した。投与群間の比較は，順位変換したデータに対し，投与量，投与順，時点を固定効果とし，被験者を変量効果として扱う分散分析（ANOVA）モデルにおいて適切な対比で行った。エスゾピクロンが投与された 3 群とも同一の分散分析（ANOVA）モデルにおいてプラセボ群と対比較した。多重比較を考慮し，プラセボ群に対するエスゾピクロン高用量群（2 mg 群，2.5 mg 群及び 3 mg 群）の比較が有意水準 5%の両側検定で検証された場合にのみ，プラセボ群とエスゾピクロン各群の対比較を解釈した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-259 試験方法の概略（外国 190-045 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>(続き) | <p>有効性（続き）：</p> <p>主な副次評価項目である睡眠効率、客観的中途覚醒時間についても同様の手法で比較した。更に、ゾルピデム 10 mg との差を検討するため、主要評価項目の解析手法と同じ方法でゾルピデム 10 mg 群とエスゾピクロン群の客観的中途覚醒時間を比較した。主要評価項目、主な副次評価項目におけるエスゾピクロン 1 mg 群とプラセボ群との比較は、主要評価項目の解析手法で採用した対比較を用いて副次評価項目の一つとして行った。</p> <p>その他の副次評価項目の解析はすべて主要評価項目の解析手法で採用した対比較を用いて実施した。また、同様の解析手法で、参考として、有効性の全変数についてゾルピデム 10 mg 群とプラセボ群の対比較を行った。</p> |
|              | <p>安全性：</p> <p>安全性の解析はすべて安全性解析対象集団（単盲検期又は二重盲検期に治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。二重盲検期の治験薬投与開始後に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象を治験薬の投与後に発現した有害事象とみなした。要約はすべて投与群ごとに示した。すべての有害事象について発現例数、発現率を集計し、重症度別、治験薬との因果関係別の要約も示した。バイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査値、心電図、身体所見は経時的変化を推移図に示した。</p>                                                                                      |
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>プラセボに対するエスゾピクロンの対比較により客観的睡眠潜時（主要評価項目）、睡眠効率（主な副次評価項目）の両方において、第 I 種の過誤を 0.05、検出力 80%以上となるように症例数を設定した。客観的睡眠潜時の共通の標準偏差は 30 分、実薬群とプラセボ群の差は 15 分、睡眠効率の共通の標準偏差は 13%、実薬群とプラセボ群の差は 6.25%と想定すると症例数は 60 例となる。プラセボ投与時と実薬投与時の被験者内相関は 0.4 であり、本治験はクロスオーバー試験であることからこのように算出した。治験途中で脱落した被験者は補充しなかった。</p>                                                          |
| 目標症例数        | 60 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 実施施設         | 7 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

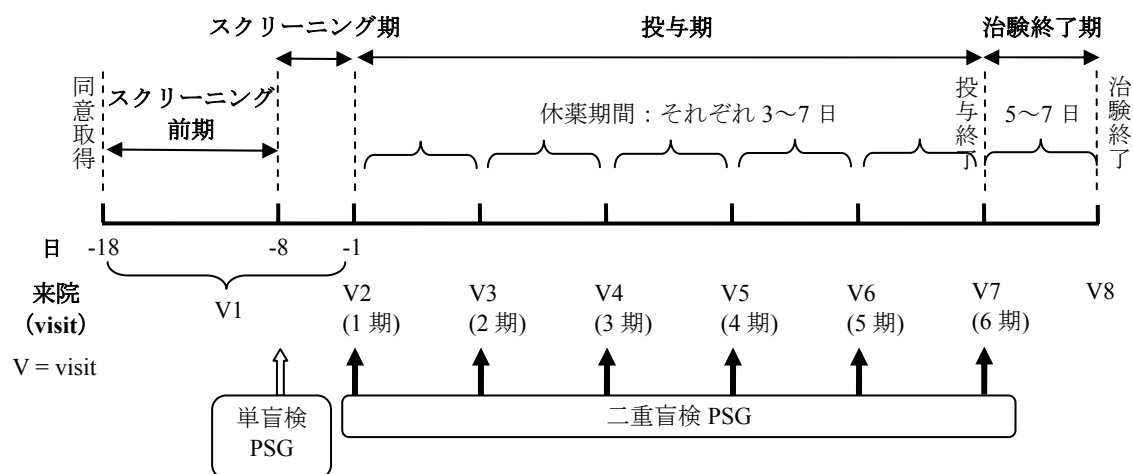


図 2.7.6-54 試験デザイン (外国 190-045 試験)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-260 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-045 試験）

| 観察・検査項目              | スクリーニング前 | スクリーニング         | 投与 <sup>c)</sup>       |     |             | 治験終了 <sup>e)</sup> |
|----------------------|----------|-----------------|------------------------|-----|-------------|--------------------|
|                      | Visit 1  |                 | Visit 2, 3, 4, 5, 6, 7 |     |             | Visit 8            |
| 時期（日）                | -18~-8   | -8~-1           | 投与前                    | 投与後 | 休薬期間<br>3~7 | 投与終了<br>5~7        |
| スクリーニング前の<br>電話調査票   | ○        |                 |                        |     |             |                    |
| 睡眠日誌                 | ○        |                 |                        |     |             |                    |
| 同意取得                 | ○        |                 |                        |     |             |                    |
| 選択基準・除外基準の<br>確認     | ○        |                 | ○                      |     |             |                    |
| 既往歴／睡眠歴／精神<br>医学的病歴  | ○        |                 |                        |     |             |                    |
| 12 誘導心電図             | ○        |                 |                        |     |             | ○                  |
| バイタルサイン              | ○        |                 | ○                      | ○   |             | ○                  |
| 簡便な神経学的検査を<br>含む身体所見 | ○        |                 |                        |     |             | ○                  |
| ロンベルグ試験              | ○        | ○               |                        | ○   |             |                    |
| つま先・かかと歩き<br>試験      | ○        | ○               |                        | ○   |             |                    |
| 臨床検査                 | ○        |                 |                        |     |             | ○                  |
| B 型・C 型肝炎検査          | ○        |                 |                        |     |             |                    |
| 尿中薬物検査               | ○        | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup>        |     |             |                    |
| 血清中妊娠検査              | ○        |                 |                        |     |             | ○                  |
| 尿中妊娠検査               |          | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup>        |     |             |                    |
| 有害事象                 | ○        | ○               | ○                      | ○   | ○           | ○                  |
| 併用薬剤                 | ○        | ○               | ○                      |     | ○           | ○                  |
| PSG 測定 <sup>a)</sup> |          | ○ <sup>b)</sup> |                        | ○   |             |                    |
| 起床時調査票               |          | ○               |                        | ○   |             |                    |
| 就寝前調査票               |          | ○               | ○                      |     |             |                    |
| 感情プロフィール検査<br>調査票    |          | ○               | ○                      |     |             |                    |
| 医学的事象調査票             | ○        | ○               | ○                      | ○   | ○           | ○                  |

a) PSG 測定開始時刻は睡眠日誌から算出した就寝時刻の中央値±30 分に基づく。就寝前調査票及び感情プロフィール検査調査票は PSG 測定開始前に実施する。起床時調査票は PSG 測定終了後の朝に実施する。

b) スクリーニング時の PSG 測定前に単盲検によりプラセボを投与する。

c) 投与期における各来院は 2 連夜となる。被験者はすべての検査終了後、朝に退院する。投与間の休薬期間は 3 ~ 7 日とする。Visit 7 以降では休薬期間を設けないが、Visit 7 の最終投与から 5 ~ 7 日後に来院することとする。

d) 最初のスクリーニング時の PSG 測定時及び各 Visit の試験 1 日に実施する。

e) 最終投与の 5 ~ 7 日後に各検査を完了する。治験を途中で中止したすべての被験者は中止時に来院して各検査を完了する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.26.2 症例の内訳**

65 例が本治験に組み入れられ、このうち、2 例 (3.1%) が中止し、63 例 (96.9%) が本治験を完了した。中止例の内訳は 1 例がゾルピデム 10 mg 投与後の休薬期間中に中止、1 例がエスゾピクロン 2.5 mg 投与後の休薬期間中に交通事故により禁止されている薬剤を使用したためであった。無作為化された 65 例全例を有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団として採用した。

**2.7.6.26.3 被験者背景**

本治験に組み入れられた ITT (65 例) の被験者背景を表 2.7.6-261 に示した。年齢の平均値は 40.6 歳であり、22～63 歳の被験者が組み入れられた。性別では男性 (26.2%) よりも女性 (73.8%) の割合が高く、人種では白人 (67.7%) の割合が他の人種 (4.6～20.0%) よりも高かった。

表 2.7.6-261 被験者背景 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 性別                               | 人種                                                                 | 年齢<br>(歳)               | 身長<br>(cm)                 | 体重<br>(kg)                | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=65) | 男<br>17 (26.2)<br>女<br>48 (73.8) | 白人 44 (67.7)<br>黒人 13 (20.0)<br>アジア系 3 (4.6)<br>ヒスパニック系<br>5 (7.7) | 40.6 ± 9.7<br>(22 – 63) | 166.6 ± 9.6<br>(145 – 189) | 73.4 ± 16.4<br>(45 – 118) | 26.4 ± 5.1<br>(17 – 42)     |

性別及び人種の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重及び BMI の値は平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.1.3 から抜粋)

**2.7.6.26.4 有効性の結果****2.7.6.26.4.1 客観的睡眠潜時 (主要評価項目)**

ITT における客観的睡眠潜時を表 2.7.6-262 に、客観的睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-55 に示した。

客観的睡眠潜時の中央値は、プラセボ群で 29.0 分、エスゾピクロン 1 mg 群、2 mg 群、2.5 mg 群、3 mg 群でそれぞれ 16.8 分、15.5 分、13.8 分、13.1 分であり、すべてのエスゾピクロン群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた (高用量群に対する比較及び各投与群に対する対比較いずれも  $p < 0.0001$  ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様)。ゾルピデム 10 mg 群の客観的睡眠潜時の中央値は 13.1 分であり、プラセボ群に対する有意な短縮がみられた ( $p < 0.0001$ ) 。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-262 客観的睡眠潜時 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 客観的睡眠潜時<br>(分) | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム<br>10 mg 群<br>(n=64) |
|----------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------------|
|                |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) |                            |
| 平均値            | 37.8            | 25.2             | 20.1             | 18.6               | 18.3             | 16.6                       |
| 標準偏差           | 31.1            | 24.1             | 17.6             | 18.7               | 19.6             | 14.4                       |
| 中央値            | 29.0            | 16.8             | 15.5             | 13.8               | 13.1             | 13.1                       |
| 最小値-最大値        | 1.5 - 143.5     | 3.0 - 133.3      | 1.8 - 99.5       | 0.5 - 83.0         | 0.5 - 91.3       | 1.0 - 81.0                 |
| プラセボ群との比較      | p<0.0001        |                  |                  |                    |                  | p<0.0001                   |
|                |                 | p<0.0001         | p<0.0001         | p<0.0001           | p<0.0001         |                            |

プラセボ群との比較は順位変換したデータに、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表11.4.1.1-1から抜粋)

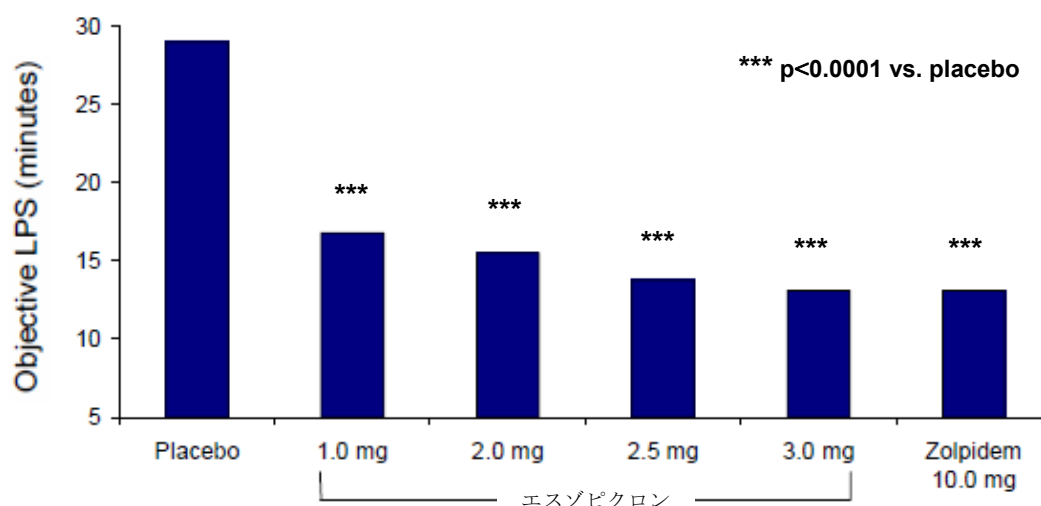


図 2.7.6-55 客観的睡眠潜時 (中央値) に対する効果 (ITT)  
(外国 190-045 試験)

Objective LPS : 客観的睡眠潜時

(添付資料 5.3.5.1.4 の図 11.4.1.1-1)

## 2.7.6.26.4.2 睡眠効率 (主な副次評価項目)

ITT における睡眠効率を表 2.7.6-263 に、睡眠効率の中央値を図 2.7.6-56 に示した。

睡眠効率の中央値は、プラセボ群で 86.0%, エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 88.6%, 89.6%, 90.4%, 92.0%であり, すべてのエスゾピクロン群でプラセボ群に対する睡眠効率の有意な増加がみられた [p=0.0065 (1 mg 群), p<0.0001 (高用量群に対する比較, 2 mg 群, 2.5 mg 群及び 3 mg 群)]; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。ゾルピデム 10 mg 群の睡眠効率の中央値は 89.1%であり, プラセボ群に対する有意な増加がみられた (p<0.0001)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-263 睡眠効率 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 睡眠効率 (%)  | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム<br>10 mg 群<br>(n=64) |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------------|
|           |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) |                            |
| 平均値       | 83.9            | 86.8             | 88.9             | 89.7               | 89.2             | 88.8                       |
| 標準偏差      | 8.8             | 7.1              | 7.0              | 6.4                | 8.1              | 6.3                        |
| 中央値       | 86.0            | 88.6             | 89.6             | 90.4               | 92.0             | 89.1                       |
| 最小値-最大値   | 52.0 - 95.5     | 66.0 - 97.6      | 62.4 - 97.7      | 61.7 - 99.7        | 49.4 - 98.1      | 65.2 - 99.0                |
| プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001         |                  |                    |                  |                            |
|           |                 | p=0.0065         | p<0.0001         | p<0.0001           | p<0.0001         | p<0.0001                   |

プラセボ群との比較は順位変換したデータに、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表11.4.1.2.1-1から抜粋)

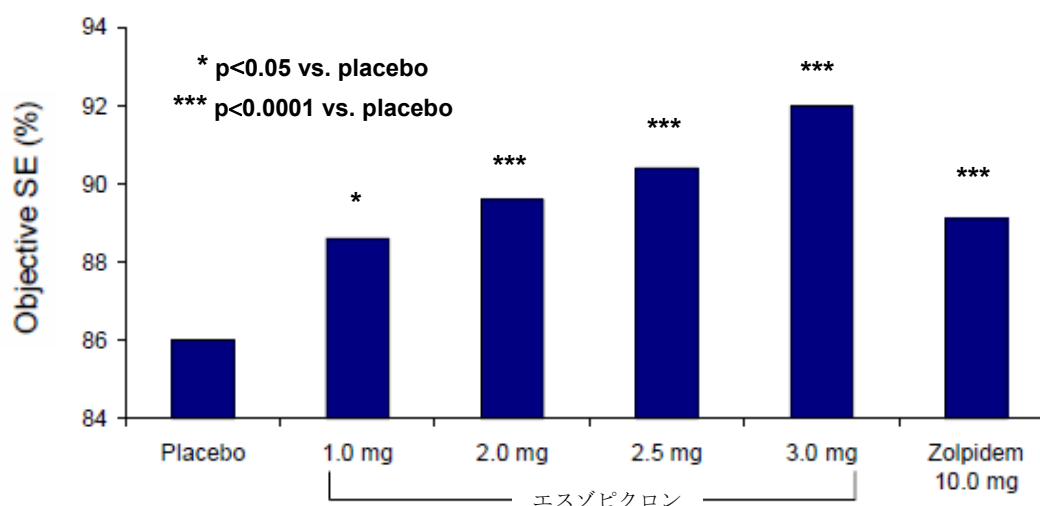


図 2.7.6-56 睡眠効率 (中央値) に対する効果 (ITT)  
(外国 190-045 試験)

Objective SE : 睡眠効率

(添付資料 5.3.5.1.4 の図 11.4.1.2.1-1)

## 2.7.6.26.4.3 客観的中途覚醒時間 (主な副次評価項目)

ITT における客観的中途覚醒時間を表 2.7.6-264 に、客観的中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-57 に示した。

客観的中途覚醒時間の中央値は、プラセボ群で 39.0 分、エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 35.5 分, 30.5 分, 29.5 分, 25.3 分であり、エスゾピクロン 2.5 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群に対する客観的中途覚醒時間の有意な短縮がみられた [p=0.0086 (高用量群に対する比較), p=0.0184 (2.5 mg 群), p=0.0122 (3 mg 群); クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。その他のエスゾピクロン群ではプラセボ群に対する有意差はみられなかった [p=0.9977 (1 mg 群), p=0.1104 (2 mg 群)]。ゾルピデム 10 mg 群の客観的中途覚醒時間の中央値は 30.5 分であり、プラセボ群に対する有意差はみられなかった (p=0.3287)。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-264 客観的中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 客観的中途覚醒時間<br>(分) | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム             |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|                  |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) | 10 mg 群<br>(n=64) |
| 平均値              | 43.1            | 41.4             | 36.0             | 33.1               | 35.9             | 39.3              |
| 標準偏差             | 32.5            | 26.5             | 25.0             | 23.2               | 31.7             | 28.5              |
| 中央値              | 39.0            | 35.5             | 30.5             | 29.5               | 25.3             | 30.5              |
| 最小値-最大値          | 3.8 - 152.5     | 4.3 - 127.5      | 6.5 - 113.5      | 0.8 - 141.8        | 3.8 - 193.5      | 2.5 - 150.3       |
| プラセボ群との比較        |                 | p=0.0086         |                  |                    |                  |                   |
|                  |                 | p=0.9977         | p=0.1104         | p=0.0184           | p=0.0122         | p=0.3287          |

プラセボ群との比較は順位変換したデータに、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表11.4.1.2.2-1から抜粋)

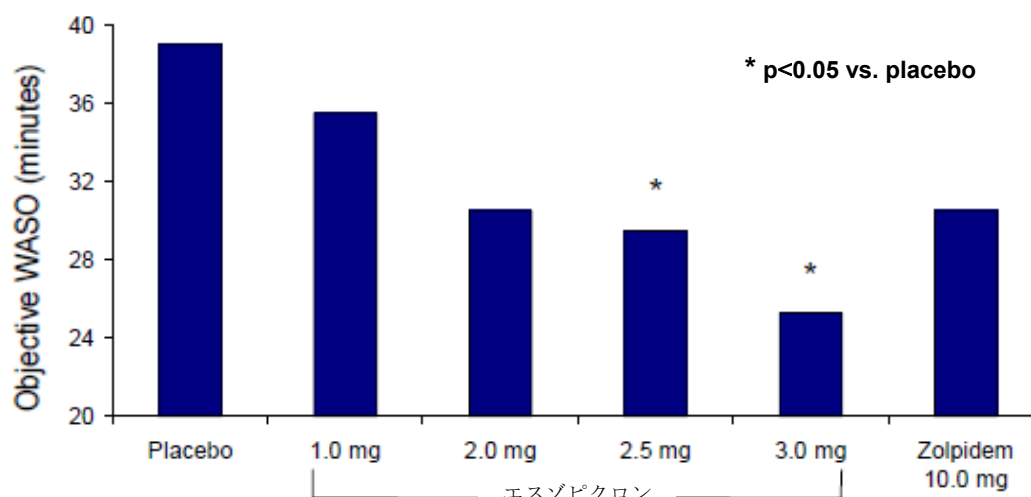


図 2.7.6-57 客観的中途覚醒時間 (中央値) に対する効果 (ITT)  
(外国 190-045 試験)

Objective WASO : 客観的中途覚醒時間

(添付資料 5.3.5.1.4 の図 11.4.1.2.2-1)

## 2.7.6.26.4.4 客観的中途覚醒回数 (副次評価項目)

ITT における客観的中途覚醒回数を表 2.7.6-265 に、客観的中途覚醒回数の中央値を図 2.7.6-58 に示した。

客観的中途覚醒回数の中央値は、プラセボ群で 6.5 回、エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 7.5 回, 6.5 回, 7.0 回, 5.3 回であり、エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する客観的中途覚醒回数の有意な減少がみられた ( $p=0.0031$ ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析)。その他の実薬群 (中途覚醒回数 6.5~7.5 回) ではプラセボ群と比較して有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-265 客観的中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 客観的中途覚醒回数 | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム<br>10 mg 群<br>(n=64) |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------------|
|           |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) |                            |
| 平均値       | 7.7             | 7.8              | 7.6              | 7.1                | 6.5              | 7.2                        |
| 標準偏差      | 4.1             | 3.5              | 4.5              | 4.4                | 4.4              | 4.3                        |
| 中央値       | 6.5             | 7.5              | 6.5              | 7.0                | 5.3              | 6.8                        |
| 最小値-最大値   | 1.5 - 21.0      | 1.5 - 19.0       | 0.5 - 24.5       | 0.0 - 22.5         | 1.0 - 24.5       | 0.5 - 21.5                 |
| プラセボ群との比較 |                 | p=0.4795         | p=0.5983         | p=0.1587           | p=0.0031         | p=0.1838                   |

プラセボ群との比較は順位変換したデータに、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表11.4.1.3-1から抜粋)

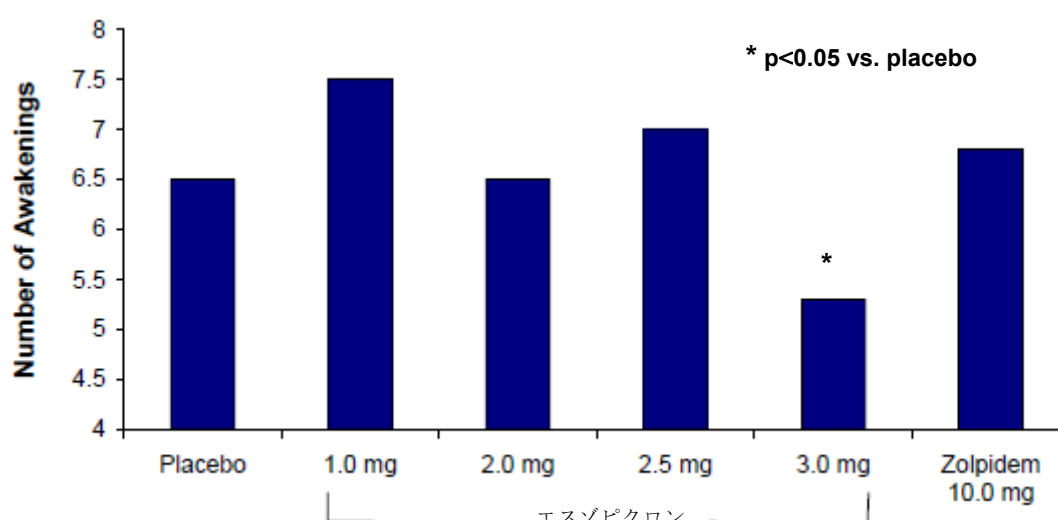


図 2.7.6-58 客観的中途覚醒回数 (中央値) に対する効果 (ITT)  
(外国 190-045 試験)

すべての値は投与群ごとの中央値を示す。

(添付資料 5.3.5.1.4 の図 11.4.1.3-1)

## 2.7.6.26.4.5 その他の客観的評価項目及び主観的評価項目 (副次評価項目)

ITT における持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間, 睡眠中の客観的覚醒時間, 睡眠後の客観的覚醒時間及び起床時調査票を用いた主観的評価 (睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒回数, 中途覚醒時間, 睡眠の質及び睡眠の深さ) を表 2.7.6-266 に示した。

エスゾピクロン群はプラセボ群と比較して持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間 (すべての投与群でいずれも  $p<0.0001$ ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様) 及び睡眠中の客観的覚醒時間 (エスゾピクロン 2.5 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ  $p=0.0163$ ,  $p=0.0075$ ) を有意に短縮させた。ゾルピデム 10 mg 群は, プラセボ群と比較して持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間を有意に短縮させたが ( $p<0.0001$ ), 睡眠中の客観的覚醒時間について有意な短縮はみられなかった。睡眠後の客観的覚醒時間ではいずれの実薬群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

すべてのエスゾピクロン群は睡眠潜時 (いずれも  $p<0.0001$ ), 睡眠の質 [それぞれ  $p=0.0384$  (1 mg 群),  $p<0.0001$  (2 mg 群),  $p=0.0002$  (2.5 mg 群),  $p<0.0001$  (3 mg 群)], 睡眠の深

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

さ [それぞれ  $p=0.0298$  (1 mg 群),  $p<0.0001$  (2 mg 群),  $p=0.0001$  (2.5 mg 群),  $p<0.0001$  (3 mg 群)] 及び総睡眠時間 [それぞれ  $p=0.0131$  (1 mg 群),  $p<0.0001$  (2 mg 群),  $p<0.0001$  (2.5 mg 群),  $p<0.0001$  (3 mg 群)] を有意に改善した。エスゾピクロン 2 mg 群, 2.5 mg 群及び 3 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒回数 [それぞれ  $p=0.0089$  (2 mg 群),  $p=0.0111$  (2.5 mg 群),  $p<0.0001$  (3 mg 群)], 中途覚醒時間 [それぞれ  $p=0.0009$  (2 mg 群),  $p=0.0003$  (2.5 mg 群),  $p<0.0001$  (3 mg 群)] をそれぞれ有意に減少, 短縮させた。ゾルピデム 10 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠潜時, 睡眠の質, 睡眠の深さ, 総睡眠時間, 中途覚醒回数及び中途覚醒時間において有意差がみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-266 その他の客観的評価項目及び主観的評価項目 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 評価項目                    | プラセボ<br>群<br>(n=63)                     | エスゾピクロン                             |                                      |                                      |                                               | ゾルピ<br>デム                            |
|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
|                         |                                         | 1 mg 群<br>(n=63)                    | 2 mg 群<br>(n=63)                     | 2.5 mg 群<br>(n=65)                   | 3 mg 群<br>(n=64)                              | 10 mg 群<br>(n=64)                    |
| その他の客観的評価項目             |                                         |                                     |                                      |                                      |                                               |                                      |
| 持続的睡眠開始前の客観的<br>覚醒時間（分） | 27.0<br>(1.5 – 143.3)<br>–              | 13.8<br>(3.0 – 133.3)<br><0.0001    | 12.0<br>(1.8 – 81.3)<br><0.0001      | 10.3<br>(0.5 – 78.3)<br><0.0001      | 10.8<br>(0.5 – 85.8)<br><0.0001               | 9.3<br>(1.0 – 74.0)<br><0.0001       |
| 睡眠中の客観的覚醒時間<br>(分)      | 30.8<br>(3.5 – 146.8)<br>–              | 28.0<br>(4.3 – 127.0)<br>0.6449     | 26.0<br>(6.5 – 113.5)<br>0.0557      | 25.3<br>(0.8 – 141.8)<br>0.0163      | 23.3<br>(3.8 – 177.8)<br>0.0075               | 27.4<br>(2.5 – 149.8)<br>0.3910      |
| 睡眠後の客観的覚醒時間<br>(分)      | 0.3<br>(0.0 – 47.5)<br>–                | 0.5<br>(0.0 – 49.8)<br>0.7060       | 0.0<br>(0.0 – 32.5)<br>0.5828        | 0.3<br>(0.0 – 37.5)<br>0.4303        | 0.5<br>(0.0 – 91.8)<br>0.9602                 | 0.3<br>(0.0 – 86.0)<br>0.4365        |
| 主観的評価項目                 |                                         |                                     |                                      |                                      |                                               |                                      |
| 睡眠潜時（分）                 | 47.5<br>(3.0 – 195.0)<br>–              | 27.5<br>(2.0 – 150.0)<br><0.0001    | 25.0<br>(2.5 – 150.0)<br><0.0001     | 25.0<br>(1.0 – 915.0)<br><0.0001     | 25.0<br>(2.0 – 210.0)<br><0.0001              | 25.0<br>(4.0 – 210.0)<br><0.0001     |
| 総睡眠時間（分）                | 375.0<br>(165.0 – 461.0)<br>–           | 382.5<br>(150.0 – 4200.0)<br>0.0131 | 412.5<br>(210.0 – 2295.0)<br><0.0001 | 420.0<br>(232.5 – 3900.0)<br><0.0001 | 420.0<br>(120.0 – 4050.0)<br><0.0001          | 411.3<br>(225.0 – 3600.0)<br><0.0001 |
| 中途覚醒回数                  | 3.5<br>(1.0 – 12.0)<br>–                | 3.0<br>(1.0 – 13.0)<br>0.8273       | 3.0<br>(1.0 – 7.0)<br>0.0089         | 3.0<br>(0.5 – 7.0)<br>0.0111         | 2.5<br>(0.5 – 15.0)<br><0.0001                | 2.5<br>(0.5 – 11.0)<br>0.0004        |
| 中途覚醒時間（分）               | 42.5<br>(2.0 – 255.0)<br>–              | 35.0<br>(5.0 – 1815.0)<br>0.2573    | 27.5<br>(3.0 – 1837.5)<br>0.0009     | 25.0<br>(2.5 – 210.0)<br>0.0003      | 28.8<br>(0.5 – 990.0)<br><0.0001              | 30.0<br>(5.0 – 1825.0)<br>0.0165     |
| 睡眠の質（mm） <sup>a)</sup>  | 43.5 <sup>c)</sup><br>(4.5 – 88.5)<br>– | 47.0<br>(3.0 – 93.5)<br>0.0384      | 58.0<br>(13.5 – 94.5)<br><0.0001     | 55.0<br>(9.5 – 94.0)<br>0.0002       | 62.0 <sup>d)</sup><br>(2.5 – 97.5)<br><0.0001 | 56.0<br>(4.5 – 96.5)<br><0.0001      |
| 睡眠の深さ（mm） <sup>b)</sup> | 40.3 <sup>c)</sup><br>(2.0 – 90.5)<br>– | 46.0<br>(2.5 – 93.5)<br>0.0298      | 56.5<br>(4.0 – 93.0)<br><0.0001      | 53.0<br>(4.5 – 94.0)<br>0.0001       | 59.5 <sup>d)</sup><br>(2.0 – 97.0)<br><0.0001 | 56.5<br>(3.0 – 95.0)<br><0.0001      |

上段の値は投与群ごとの中央値, 中段は (最小値 – 最大値), 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。プラセボ群との比較は順位変換したデータに, 投与群, 投与順, 時点を固定効果とし, 被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

a) 0 mm=悪かった (poor), 100 mm=非常によかった (excellent) としたVASでの評価

b) 0 mm=非常に浅い (very light), 100 mm=非常に深い (very deep) としたVASでの評価

c) n=62, d) n=63

(添付資料5.3.5.1.4の表14.2.4.2, 表14.2.4.3, 表14.2.4.4, 表14.2.6.1, 表14.2.6.2, 表14.2.6.3, 表14.2.6.4, 表14.2.6.5, 表14.2.6.6から抜粋し改変)

## 2.7.6.26.4.6 睡眠構築 (副次評価項目)

ITT における睡眠構築に関する評価項目を表 2.7.6-267 に示した。

エスゾピクロン群は総睡眠時間に対する睡眠段階 2 (Stage 2) の割合の増加や睡眠段階 1 (Stage 1) の割合のわずかな減少に関与していると考えられた。同じ傾向はゾルピデム 10 mg 群でもみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-267 睡眠構築に関する評価項目 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 評価項目                                     | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム<br>(n=64)  |
|------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                          |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) |                  |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階 1 (Stage 1) の割合 (%)        | 10.0<br>—       | 9.8<br>0.2228    | 9.2<br>0.2971    | 9.1<br>0.0528      | 9.1<br>0.0431    | 8.7<br>0.0281    |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階 2 (Stage 2) の割合 (%)        | 57.5<br>—       | 58.6<br>0.1535   | 59.4<br>0.0357   | 60.9<br>0.0037     | 61.1<br>0.0002   | 58.4<br>0.2761   |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4) の割合 (%) | 11.1<br>—       | 11.2<br>0.8028   | 10.1<br>0.8750   | 11.7<br>0.7733     | 10.4<br>0.3297   | 13.0<br>0.1161   |
| 総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合 (%)                   | 19.9<br>—       | 20.1<br>0.5349   | 19.0<br>0.0972   | 18.7<br>0.0457     | 18.2<br>0.0352   | 18.5<br>0.0623   |
| 睡眠段階 1 (Stage 1) の時間 (分)                 | 40.0<br>—       | 39.0<br>0.8093   | 40.3<br>0.5834   | 38.8<br>0.9729     | 38.6<br>0.6668   | 38.4<br>0.4703   |
| 睡眠段階 2 (Stage 2) の時間 (分)                 | 234.3<br>—      | 244.5<br>0.0093  | 259.0<br><0.0001 | 257.8<br><0.0001   | 261.0<br><0.0001 | 248.5<br><0.0001 |
| 睡眠段階 3 又は 4 (Stage 3/4) の時間 (分)          | 43.8<br>—       | 48.3<br>0.5349   | 42.3<br>0.3880   | 51.5<br>0.2728     | 45.5<br>0.8357   | 53.1<br>0.0074   |
| レム睡眠時間 (分)                               | 81.5<br>—       | 82.5<br>0.7687   | 79.5<br>0.8988   | 80.3<br>0.9271     | 80.9<br>0.8894   | 78.0<br>0.7811   |

上段の値は投与群ごとの中央値、下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。

プラセボ群との比較は順位変換したデータに、投与群、投与順、時点を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表14.2.5.1, 表14.2.5.2, 表14.2.5.3, 表14.2.5.4, 表14.2.5.5, 表14.2.5.6, 表14.2.5.7, 表14.2.5.8から抜粋し改変)

## 2.7.6.26.5 安全性の結果

### 2.7.6.26.5.1 有害事象の発現率

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-268 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群、エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群, ゾルピデム 10 mg 群でそれぞれ 25.4% (16/63 例), 19.0% (12/63 例), 25.4% (16/63 例), 35.4% (23/65 例), 32.8% (21/64 例), 32.8% (21/64 例) であり、エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, プラセボ群では同様であったが、エスゾピクロン 2.5 mg 群, 3 mg 群, ゾルピデム 10 mg 群では、プラセボ群と比較してやや高かった。重症度別には、ほとんどが軽度又は中等度であったが、エスゾピクロン 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群, ゾルピデム 10 mg 群のそれぞれ 1.6% (1/63 例), 4.6% (3/65 例), 1.6% (1/64 例), 1.6% (1/64 例) に高度な有害事象が発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 2.5 mg 群, 3 mg 群, ゾルピデム 10 mg 群でそれぞれ 15.9% (10/63 例), 19.0% (12/63 例), 15.9% (10/63 例), 20.0% (13/65 例), 23.4% (15/64 例), 25.0% (16/64 例) であった。

死亡例, 重篤な有害事象が発現した被験者, 有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-268 有害事象の要約（外国 190-045 試験）

|                             | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム<br>(n=64) |
|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|-----------------|
|                             |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) |                 |
| 有害事象発現件数                    | 28              | 19               | 26               | 34                 | 44               | 43              |
| 有害事象が発現した被験者数               | 16<br>(25.4)    | 12<br>(19.0)     | 16<br>(25.4)     | 23<br>(35.4)       | 21<br>(32.8)     | 21<br>(32.8)    |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 17              | 15               | 16               | 17                 | 34               | 30              |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 10<br>(15.9)    | 12<br>(19.0)     | 10<br>(15.9)     | 13<br>(20.0)       | 15<br>(23.4)     | 16<br>(25.0)    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 0<br>(0.0)      | 0<br>(0.0)       | 1<br>(1.6)       | 3<br>(4.6)         | 1<br>(1.6)       | 1<br>(1.6)      |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0<br>(0.0)      | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)         | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 0<br>(0.0)      | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)         | 0<br>(0.0)       | 0<br>(0.0)      |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料 5.3.5.1.4 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-75 から抜粋し改変)

## 2.7.6.26.5.2 有害事象及び副作用

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-269 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 1.6% (1/63 例), エスゾピクロン 1 mg 群 4.8% (3/63 例), 2 mg 群 4.8% (3/63 例), 2.5 mg 群 9.2% (6/65 例), 3 mg 群 7.8% (5/64 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.2% (2/63 例), 4.8% (3/63 例), 3.2% (2/63 例), 3.1% (2/65 例), 4.7% (3/64 例)], 下痢 [0.0% (0/63 例), 1.6% (1/63 例), 0.0% (0/63 例), 4.6% (3/65 例), 1.6% (1/64 例)] であった。ゾルピデム 10 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 浮動性めまい [プラセボ群 4.8% (3/63 例), ゾルピデム 10 mg 群 10.9% (7/64 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.2% (2/63 例), 9.4% (6/64 例)], 悪心 [3.2% (2/63 例), 6.3% (4/64 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 9.5% (6/63 例), 感染, 浮動性めまい [ともに 4.8% (3/63 例)] であった。

また, エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味) [1.6% (1/63 例), 4.8% (3/63 例), 4.8% (3/63 例), 9.2% (6/65 例), 7.8% (5/64 例)] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.2% (2/63 例), 4.8% (3/63 例), 3.2% (2/63 例), 3.1% (2/65 例), 4.7% (3/64 例)], 頭痛 [1.6% (1/63 例), 4.8% (3/63 例), 3.2% (2/63 例), 0.0% (0/65 例), 4.7% (3/64 例)] であった。ゾルピデム 10 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 浮動性めまい [3.2% (2/63 例), 9.4% (6/64 例)] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.2% (2/63 例), 7.8% (5/64 例)], 頭痛 [1.6% (1/63 例), 4.7% (3/64 例)] 及び幻覚 [0.0% (0/63 例), 4.7% (3/64 例)] であった。なお, プラセボ群で最も多くみられた副作用は, 浮動性めまい, 傾眠 [ともに 3.2% (2/63 例)] であった。

重症度別の有害事象を付表 2.7.6-76 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-77 に示した。

## 2.7.6.26.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-270 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は, 全身系 [プラセボ群 15.9%

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

(10/63 例), エスゾピクロン 1 mg 群 7.9% (5/63 例), 2 mg 群 11.1% (7/63 例), 2.5 mg 群 6.2% (4/65 例), 3 mg 群 10.9% (7/64 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 神経系 [7.9% (5/63 例), 7.9% (5/63 例), 6.3% (4/63 例), 6.2% (4/65 例), 12.5% (8/64 例)], 特殊感覚 [1.6% (1/63 例), 4.8% (3/63 例), 6.3% (4/63 例), 10.8% (7/65 例), 7.8% (5/64 例)] であった。ゾルピデム 10 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は, 神経系 [プラセボ群 7.9% (5/63 例), ゾルピデム 10 mg 群 23.4% (15/64 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 全身系 [15.9% (10/63 例), 15.6% (10/64 例)] であった。なお, プラセボ群では, 全身系 15.9% (10/63 例), 神経系 7.9% (5/63 例), 消化器系 3.2% (2/63 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-269 有害事象及び副作用（外国 190-045 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           | ゾルピデム     |           |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 2.5 mg 群  |           | 3 mg 群    |           | 10 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>         | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                         | 63        |           | 63        |           | 63        |           | 65        |           | 64        |           | 64        |           |
| 合計                             | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 12 (19.0) | 12 (19.0) | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 21 (32.8) | 15 (23.4) | 21 (32.8) | 16 (25.0) |
| 腹痛（Abdominal pain）             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 背部痛（Back pain）                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 胸痛（Chest pain）                 | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   |
| 嚢胞（Cyst）                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   |
| 発熱（Fever）                      | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                   | 6 (9.5)   | 1 (1.6)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 4 (6.3)   | 2 (3.2)   | 2 (3.1)   | 0 (0.0)   | 6 (9.4)   | 3 (4.7)   | 6 (9.4)   | 3 (4.7)   |
| 感染（Infection）                  | 3 (4.8)   | 1 (1.6)   | 2 (3.2)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頸部痛（Neck pain）                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                       | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 片頭痛（Migraine）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 便秘（Constipation）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 下痢（Diarrhea）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.6)   | 1 (1.5)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-269 有害事象及び副作用（外国 190-045 試験）（続き）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           | ゾルピデム     |           |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                            |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 2.5 mg 群  |           | 3 mg 群    |           | 10 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>     | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                     | 63        |           | 63        |           | 63        |           | 65        |           | 64        |           | 64        |           |
| 合計                         | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 12 (19.0) | 12 (19.0) | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 21 (32.8) | 15 (23.4) | 21 (32.8) | 16 (25.0) |
| 悪心（Nausea）                 | 2 (3.2)   | 1 (1.6)   | 2 (3.2)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 2 (3.1)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | 4 (6.3)   | 2 (3.1)   |
| 口渇（Thirst）                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 嘔吐（Vomiting）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   |
| 関節痛（Arthralgia）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）               | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.2)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 攣縮（Twitching）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）  | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 健忘（Amnesia）                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 不安（Anxiety）                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）          | 3 (4.8)   | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.7)   | 3 (4.7)   | 7 (10.9)  | 6 (9.4)   |
| 幻覚（Hallucinations）         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.7)   | 3 (4.7)   |
| 神経過敏（Nervousness）          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 神経症（Neurosis）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 錯感覚（Paresthesia）           | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 傾眠（Somnolence）             | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   | 3 (4.7)   | 3 (4.7)   | 6 (9.4)   | 5 (7.8)   |
| 振戦（Tremor）                 | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.7)   | 3 (4.7)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 鼻炎（Rhinitis）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-269 有害事象及び副作用（外国 190-045 試験）（続き）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           | ゾルピデム     |           |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                  |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 2.5 mg 群  |           | 3 mg 群    |           | 10 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>           | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                           | 63        |           | 63        |           | 63        |           | 65        |           | 64        |           | 64        |           |
| 合計                               | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 12 (19.0) | 12 (19.0) | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 21 (32.8) | 15 (23.4) | 21 (32.8) | 16 (25.0) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| そう痒症（Pruritus）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 耳痛（Ear pain）                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 眼痛（Eye pain）                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 6 (9.2)   | 6 (9.2)   | 5 (7.8)   | 5 (7.8)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea）          | 1 (2.2)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-75 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-270 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-045 試験）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>        | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           | ゾルピデム     |           |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                    |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 2.5 mg 群  |           | 3 mg 群    |           | 10 mg 群   |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                             | 63        |           | 63        |           | 63        |           | 65        |           | 64        |           | 64        |           |
| 合計                                 | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 12 (19.0) | 12 (19.0) | 16 (25.4) | 10 (15.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 21 (32.8) | 15 (23.4) | 21 (32.8) | 16 (25.0) |
| 全身系（Body as a Whole）               | 10 (15.9) | 4 (6.3)   | 5 (7.9)   | 4 (6.3)   | 7 (11.1)  | 2 (3.2)   | 4 (6.2)   | 0 (0.0)   | 7 (10.9)  | 3 (4.7)   | 10 (15.6) | 3 (4.7)   |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 消化器系（Digestive）                    | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 1 (1.6)   | 2 (3.2)   | 2 (3.2)   | 7 (10.8)  | 3 (4.6)   | 6 (9.4)   | 5 (7.8)   | 7 (10.9)  | 6 (9.4)   |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）          | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (3.2)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 神経系（Nervous）                       | 5 (7.9)   | 5 (7.9)   | 5 (7.9)   | 5 (7.9)   | 4 (6.3)   | 4 (6.3)   | 4 (6.2)   | 4 (6.2)   | 8 (12.5)  | 7 (10.9)  | 15 (23.4) | 13 (20.3) |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 1 (1.5)   | 3 (4.7)   | 3 (4.7)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   | 3 (4.8)   | 3 (4.8)   | 4 (6.3)   | 3 (4.8)   | 7 (10.8)  | 6 (9.2)   | 5 (7.8)   | 5 (7.8)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.5)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-75 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.26.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.26.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.26.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象はなかった。

## 2.7.6.26.5.5 中止に至った有害事象

本治験において中止に至った有害事象はなかった。

## 2.7.6.26.5.6 臨床検査値

治療期の二重盲検期において臨床的に重要な臨床検査値異常 (potentially clinically significant laboratory abnormalities) はみられなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常はすべて第1回目の単盲検期投与前 (8例) 又は最後の二重盲検期後の5~27日 (7例) に発現した。

## 2.7.6.26.5.7 血圧, 心拍数及び心電図

心拍数, 血圧, 体温, 呼吸数及び体重の変化は小さく投与群間で同様であった。臨床的に重要なバイタルサインの発現率はプラセボ群を含めて投与群間で同様 (体温<7.9%, その他のバイタルサインのすべて<3.2%) であり, 投与量との用量依存的な上昇傾向はみられなかった。

臨床的に重要な心電図の異常はみられなかった。投与前では正常であったが治験終了時に異常に変動した被験者は9.1%であったが, いずれも臨床的に重要な変化ではなかった。

## 2.7.6.26.5.8 身体所見

身体所見に関するパラメータでは, 投与前が正常であった被験者の95%は治験終了時においても正常であった。

## 2.7.6.26.5.9 朝の眠気

ITTにおける朝の眠気を表2.7.6-271に示した。

エスゾピクロン 2.5 mg 群及び 3 mg 群はプラセボ群と比較して朝の眠気を有意に低下させた [それぞれ  $p=0.0416$  (2.5 mg 群),  $p=0.0307$  (3 mg 群) ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群の朝の眠気はプラセボ群と違いはみられなかった [それぞれ  $p=0.1842$  (1 mg 群),  $p=0.0670$  (2 mg 群),  $p=0.1257$  (ゾルピデム 10 mg 群)]。

表 2.7.6-271 朝の眠気 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 朝の眠気 (mm) a)            | プラセボ群<br>(n=63) | エスゾピクロン          |                  |                    |                  | ゾルピデム             |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|                         |                 | 1 mg 群<br>(n=63) | 2 mg 群<br>(n=63) | 2.5 mg 群<br>(n=65) | 3 mg 群<br>(n=64) | 10 mg 群<br>(n=64) |
| 例数                      | 62              | 62               | 63               | 64                 | 63               | 64                |
| 平均値                     | 39.8            | 43.8             | 44.6             | 44.7               | 45.4             | 43.5              |
| 標準偏差                    | 20.1            | 22.0             | 21.3             | 19.9               | 22.8             | 20.4              |
| 中央値                     | 36.8            | 42.3             | 42.0             | 45.3               | 44.5             | 43.3              |
| 最小値-最大値                 | 1.5 - 93.5      | 4.0 - 94.5       | 1.5 - 94.5       | 4.5 - 94.0         | 1.5 - 97.0       | 1.5 - 92.5        |
| プラセボ群との比較 <sup>b)</sup> |                 | $p=0.1842$       | $p=0.0670$       | $p=0.0416$         | $p=0.0307$       | $p=0.1257$        |

a) 0 mm=非常に眠い (very sleepy), 100 mm=全く眠くない (not at all sleepy) としたVASでの評価

b) プラセボ群との比較は順位変換したデータに, 投与群, 投与順, 時点を固定効果とし, 被験者を変量効果として扱う分散分析 (ANOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。

(添付資料5.3.5.1.4の表12.5.4.1-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.26.5.10 日中の集中力・思考力

ITTにおける日中の集中力・思考力を表 2.7.6-272 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して日中の集中力・思考力を有意に増加させた ( $p=0.0094$ ; クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様)。エスゾピクロン 3 mg の日中の集中力・思考力は, 増加傾向がみられた ( $p=0.0567$ )。エスゾピクロン 1 mg 群及び 2.5 mg 群の日中の集中力・思考力はプラセボ群と比べ有意差はみられなかった [それぞれ  $p=0.0968$  (1 mg 群),  $p=0.2731$  (2.5 mg 群)]。ゾルピデム 10 mg 群はプラセボ群と比べて日中の集中力・思考力を有意に増加させた ( $p=0.0012$ )。

表 2.7.6-272 日中の集中力・思考力 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 日中の集中力・思考力 (mm) <sup>a)</sup> | プラセボ群 (n=63) | エスゾピクロン       |               |                 |               | ゾルピデム 10 mg 群 (n=64) |
|-------------------------------|--------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|
|                               |              | 1 mg 群 (n=63) | 2 mg 群 (n=63) | 2.5 mg 群 (n=65) | 3 mg 群 (n=64) |                      |
| 例数                            | 61           | 63            | 62            | 65              | 63            | 64                   |
| 平均値                           | 47.0         | 52.5          | 55.2          | 50.7            | 52.2          | 55.8                 |
| 標準偏差                          | 24.1         | 24.6          | 24.3          | 25.6            | 27.5          | 27.7                 |
| 中央値                           | 40.0         | 57.0          | 56.5          | 50.0            | 56.0          | 62.5                 |
| 最小値-最大値                       | 3.0 - 94.0   | 5.0 - 96.0    | 10.0 - 94.0   | 4.0 - 93.0      | 0.0 - 97.0    | 2.0 - 100.0          |
| プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>       |              | $p=0.0968$    | $p=0.0094$    | $p=0.2731$      | $p=0.0567$    | $p=0.0012$           |

a) 0 mm=非常に眠かった (very sleepy), 100 mm=十分に覚醒していた (wide awake and alert) としたVASでの評価

b) プラセボ群との比較は順位変換した投与後データに, 投与群, 投与順, 時点を固定効果とし, 被験者を変量効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。  
(添付資料5.3.5.1.4の表12.5.4.2-1から抜粋)

## 2.7.6.26.5.11 日中の活動能力

ITTにおける日中の活動能力を表 2.7.6-273 に示した。

エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群及び 3 mg 群はプラセボ群と比べて日中の活動能力を有意に増加させた [それぞれ  $p=0.0134$  (1 mg 群),  $p=0.0046$  (2 mg 群),  $p=0.0424$  (3 mg 群); クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析, 以下同様]。エスゾピクロン 2.5 mg 群はプラセボ群と比較して日中の活動能力の有意差はみられなかった ( $p=0.4606$ )。ゾルピデム 10 mg 群はプラセボ群と比較して日中の活動能力を有意に増加させた ( $p=0.0494$ )。

表 2.7.6-273 日中の活動能力 (ITT) (外国 190-045 試験)

| 日中の活動能力 (mm) <sup>a)</sup> | プラセボ群 (n=63) | エスゾピクロン       |               |                 |               | ゾルピデム 10 mg 群 (n=64) |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|
|                            |              | 1 mg 群 (n=63) | 2 mg 群 (n=63) | 2.5 mg 群 (n=65) | 3 mg 群 (n=64) |                      |
| 例数                         | 61           | 63            | 62            | 65              | 63            | 64                   |
| 平均値                        | 52.2         | 58.7          | 59.5          | 54.1            | 56.6          | 56.2                 |
| 標準偏差                       | 22.9         | 21.9          | 22.4          | 23.8            | 26.2          | 26.4                 |
| 中央値                        | 50.0         | 58.0          | 59.0          | 51.0            | 60.0          | 53.0                 |
| 最小値-最大値                    | 6.0 - 95.0   | 5.0 - 98.0    | 16.0 - 98.0   | 4.0 - 92.0      | 0.0 - 96.0    | 2.0 - 100.0          |
| プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>    |              | $p=0.0134$    | $p=0.0046$    | $p=0.4606$      | $p=0.0424$    | $p=0.0494$           |

a) 0 mm=悪かった (poor), 100 mm=非常によかった (excellent) としたVASでの評価

b) プラセボ群との比較は順位変換した投与後データに, 投与群, 投与順, 時点を固定効果とし, 被験者を変量効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて適切な対比で検定を行った。  
(添付資料5.3.5.1.4の表12.5.4.3-1から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.26.6 結論**

原発性不眠症患者において、エスゾピクロンはプラセボ群と比較して睡眠潜時を短縮し、睡眠効率及び睡眠維持を改善させた。また、これらの効果はゾルピデム 10 mg 群と比べて一貫していると考えられた。睡眠潜時の短縮に加え、エスゾピクロン 3 mg 投与は睡眠効率の増加、中途覚醒時間の短縮及び夜間の中途覚醒回数の減少がみられ、睡眠維持の至適用量であると考えられた。これらの客観的評価の結果は、被験者自身による主観的評価の結果からも支持された。

エスゾピクロン 2 mg 及び 3 mg では、睡眠段階 2 (Stage 2) の割合 (%) のわずかな増加がみられた。一般的にエスゾピクロン及びゾルピデム投与後の睡眠構築は一定であった。

すべての投与量でエスゾピクロンの安全性及び忍容性が示された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.27 外国 190-046 試験 [原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.5)

**2.7.6.27.1 試験方法**

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-274 に示した。

表 2.7.6-274 試験方法の概略 (外国 190-046 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-046                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 目的        | <p>主目的：<br/>原発性不眠症患者を対象にエスゾピクロン 2 用量をプラセボと比較し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。</p> <p>副次目的：<br/>44 日間連続投与後に耐性が生じるかを検討する。突然投与を中止した後に反跳性不眠が生じるかを検討する。また、日中の活動能力に及ぼす影響を主観的に評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 治験デザイン    | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 選択基準      | <p>(1)DSM-IV で原発性不眠症と診断され、1 ヶ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者</p> <p>(2)スクリーニング時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(3)治験の目的を理解した旨を示す同意文書に署名した者。治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守（特に被験者はすべての睡眠検査室での遵守規定を理解し、約 14 時間は睡眠検査室に滞在する旨の同意が得られている）することに同意した者。</p> <p>(4)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者。</p> <p>(5)スクリーニング時の PSG で以下の基準を満たす者</p> <p>1)睡眠潜時の 2 日間の平均が 20 分以上であり、いずれの日も 15 分未満でない、かつ</p> <p>2)総睡眠時間の 2 日間の平均が 420 分以下である、又は</p> <p>3)中途覚醒時間の 2 日間の平均が 20 分以上であり、いずれの日も 15 分未満でない</p> <p>(6)スクリーニング時（Visit 1）の簡便な神経学的検査を含む身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(7)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者</p> <p>(8)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-274 試験方法の概略（外国 190-046 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準                | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は心血管系，呼吸器系，肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2) 性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害，又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症，せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。</p> <p>(3) ゾピクロン，ベンゾジアゼピン，鎮静睡眠薬，製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者，又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎，薬剤過敏症，薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(4) 睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸，むずむず脚症候群，又は覚醒を引き起こすような 1 時間あたり 10 回以上の周期性四肢運動障害のある者</p> <p>(5) 過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者，薬物依存症がみられる者，又はスクリーニング時（Visit 1）の尿中薬物検査が陽性を示す者</p> <p>(6) スクリーニング時（Visit 1）の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性である者</p> <p>(7) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(8) 妊婦，授乳中，又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(9) 投与日（Visit 2）前の 30 日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を合併する者</p> <p>(10) 薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(11) 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(12) アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上，1 週間に 14 回以上，又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(13) スクリーニング時（Visit 1）前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を使用した者，又は二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の使用が必要になると予想される者</p> <p>(14) スクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に治験に参加した者，又は過去にエスゾピクロンの治験に参加したことのある者</p> <p>(15) 慢性疼痛，良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼす症状を有する者，又は有する可能性のある者</p> <p>(16) ハーブ系サプリメント（錠剤，散剤，エキス剤，チンキ剤），ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 14 日以内に使用した者，又はセントジョーンズワートをスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(17) 交代勤務従事者</p> <p>(18) 本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 1 mg, 1.5 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 単盲検期のスクリーニングにプラセボを 2 日間投与し，二重盲検期に 44 日間（試験 1～44 日）エスゾピクロン 2 mg, 3 mg 又はプラセボを投与した。このうち，試験 1, 15, 29 日に規定された検査を実施した。その後，単盲検期でプラセボを 2 日間投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-274 試験方法の概略（外国 190-046 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 併用薬剤<br>併用療法          | 睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤（カフェインを含有する一般用医薬品の鎮痛剤を含む）は併用禁止とし、Visit 1 の睡眠検査室での投与前の3日間は中止とした。<br>慢性疾患に対する医療用医薬品については少なくともスクリーニング時（Visit 1）前の30日間、用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品（鎮痛剤、外用軟膏剤等）についても併用可能とした。<br>経口剤によるホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者については、治験期間を通じて各日の同一時刻に服用することとした。服用時刻は医学的事象調査票に記録した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-275 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 評価項目                  | 有効性：<br>主要評価項目：客観的睡眠潜時<br>主な副次評価項目：睡眠効率、客観的中途覚醒時間<br>安全性：<br>有害事象、臨床検査、12誘導心電図、身体所見（簡便な神経学的検査を含む）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、翌日の機能                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 解析方法                  | 検定は特に断りのない限り、有意水準両側5%とした。<br>有効性：<br>有効性の解析はすべてITT（無作為化され、二重盲検期に少なくとも1回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。有効性の主要な解析は、二重盲検期における客観的睡眠潜時の測定日（試験1日、試験15日及び試験29日）から得られたデータの平均値を用いた。主要評価項目の客観的睡眠潜時、主な副次評価項目の睡眠効率、客観的中途覚醒時間について、エスゾピクロン3mg群とプラセボ群を対比較した。投与群間の比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデル内で適切な対比を用いて群間比較を実施した。多重性を考慮し、プラセボ群に対するエスゾピクロン3mg群の比較を客観的睡眠潜時、睡眠効率、客観的中途覚醒時間の順で実施し、客観的睡眠潜時の優越性が検証された時のみ睡眠効率の結果を解釈し、客観的睡眠潜時と睡眠効率の優越性が検証された時のみ客観的中途覚醒時間の結果を解釈した。また、プラセボ群に対するエスゾピクロン2mg群の比較についても同様の手順を適応し、客観的睡眠潜時、睡眠効率、客観的中途覚醒時間の順で比較を行った。ただし、各評価項目においてプラセボ群に対するエスゾピクロン3mg群の優越性が検証されている時のみ、プラセボ群に対するエスゾピクロン2mg群の結果を解釈した。Visitごとの解析では、Visitごとにデータを順位変換した。<br>有効性の評価項目はすべて睡眠効率と客観的中途覚醒時間と同様の方法で解析した。 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-274 試験方法の概略（外国 190-046 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>(続き) | <p>安全性：</p> <p>安全性の解析はすべて安全性解析対象集団（二重盲検期に治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。二重盲検期の治験薬投与開始以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象を治験薬の投与後に発現した有害事象とした。バイタルサインは要約統計量を算出した。</p> <p>各 Visit で得られた DSST スコアは、ベースラインからの変化を含めて要約統計量を算出し、投与量ごとに示した。DSST スコアの投与群間の比較は、投与前後の変化を順位変換し、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデル内で Visit ごとに実施した。</p> |
| 症例数の<br>設定根拠 | 投与群間の差を客観的睡眠潜時 15 分、睡眠効率 6.25%、客観的睡眠潜時の共通の標準偏差を 30 分、睡眠効率を 11.5%と仮定した場合、第 I 種の過誤を 0.05、検出力を約 90%以上と設定した場合の必要な症例数は 270 例となる。                                                                                                                                                                                        |
| 目標症例数        | 270 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 実施施設         | 51 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-275 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-046 試験）

| 観察・検査項目              | スクリーニング前 |         | スクリーニング         |                 |     |                 |                 |         |                    | 治験終了                  |
|----------------------|----------|---------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|-----------------|---------|--------------------|-----------------------|
|                      | Visit 1  |         |                 | Visit 2         |     | Visit 4         | Visit 5         | Visit 6 |                    | Visit 7 <sup>f)</sup> |
| 時期（日）                |          | -20~-10 | -10~-1          | 投与前             | 1   | 15              | 29              | 43, 44  | 反跳性評価 1, 2         | 投与終了 5~7              |
| スクリーニング前の電話調査票       | ○        | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 睡眠日誌                 | ○        | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 同意取得                 |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 選択基準・除外基準の確認         |          |         | ○               |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 既往歴／睡眠歴／精神医学的病歴      |          | ○       | ○               |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 簡便な神経学的検査を含む身体所見     |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    | ○                     |
| 12誘導心電図              |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    | ○                     |
| バイタルサイン              |          | ○       | ○               | ○               | ○   | ○               | ○               |         | ○                  | ○                     |
| ロンベルグ試験              |          |         | ○午前             | ○午前             | ○午前 | ○午前             | ○午前             |         | ○午前                |                       |
| つま先・かかと歩き試験          |          |         | ○午前             | ○午前             | ○午前 | ○午前             | ○午前             |         | ○午前                |                       |
| 臨床検査                 |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         | ○ <sup>e)</sup> 午前 | ○                     |
| B型・C型肝炎検査            |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    |                       |
| 月経周期／ホルモン療法          |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         | ○                  | ○                     |
| 尿中薬物検査               |          | ○       | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |     | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |         |                    |                       |
| 血清中妊娠検査              |          | ○       |                 |                 |     |                 |                 |         |                    | ○                     |
| 尿中妊娠検査               |          |         | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |     | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |         |                    |                       |
| 有害事象                 |          | ○       | ○               | ○               | ○   | ○               | ○               |         | ○                  | ○                     |
| 併用薬剤                 |          | ○       | ○               | ○               | ○   | ○               | ○               |         | ○                  | ○                     |
| 治験薬投与                |          |         | ○ <sup>c)</sup> | ○ <sup>c)</sup> | ○   | ○               | ○               |         | ○ <sup>b)</sup>    |                       |
| PSG測定 <sup>a)</sup>  |          |         | ○               | ○               | ○   | ○               | ○               |         | ○                  |                       |
| 起床時調査票               |          |         | ○午前             | ○午前             | ○午前 | ○午前             | ○午前             | ○午前     | ○午前                |                       |
| 就寝前調査票 <sup>b)</sup> |          |         | ○午後             | ○午後             | ○午後 | ○午後             | ○午後             |         | ○午後                |                       |
| DSST                 |          |         | ○午前             | ○午前             | ○午前 | ○午前             | ○午前             |         | ○午前                |                       |
| 感情プロフィール検査調査票        |          |         | ○午後             | ○午後             | ○午後 | ○午後             | ○午後             |         | ○午後                |                       |
| 医学的事象調査票             |          | ○       | ○               | ○               | ○   | ○               | ○               |         | ○                  | ○                     |

a) PSG測定開始時刻は睡眠日誌から算出した就寝時刻の中央値±30分に基づく。 b) 2~14日, 16~28日, 30~34日は自宅で行う。

c) 単盲検期にプラセボを投与する。

d) 最初のスクリーニング時の PSG測定時及び各 Visitの最初の夜に実施する。

e) 反跳性評価1終了後の朝に甲状腺機能検査, 17β-エストラジオール測定用に採血する。

f) 最終投与の5~7日後に各検査を完了する。治験を途中で中止したすべての被験者は中止時に来院して各検査を完了する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-59 に示した。無作為化された 308 例のすべてが治験薬を服用したため、有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-276 に示した。ITT 及び安全性解析対象集団 308 例のうち、中止例はプラセボ群 5 例 (5.1%)、エスゾピクロン 2 mg 群 7 例 (6.7%)、エスゾピクロン 3 mg 群 4 例 (3.8%) であり、主な中止例の理由は「被験者からの中止の申し出」プラセボ群 2 例 (2.0%)、エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 (1.9%)、エスゾピクロン 3 mg 群 2 例 (1.9%)、「治験実施計画書からの逸脱」プラセボ群 2 例 (2.0%)、エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 (1.9%) であった。

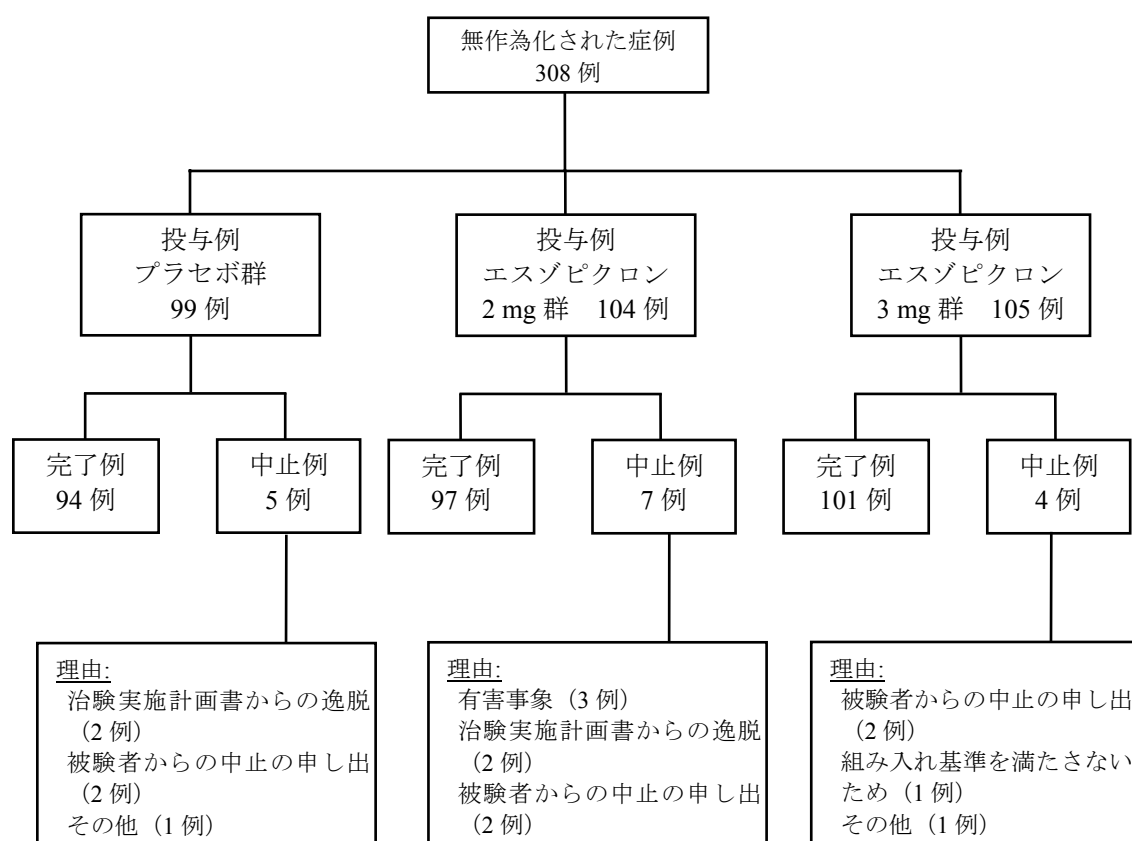


図 2.7.6-59 症例の内訳（外国 190-046 試験）

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 10.1-1 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-276 中止例の内訳（外国 190-046 試験）

|                | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------|-----------|-------------------|-------------------|
| 無作為化された症例 合計   | 99        | 104               | 105               |
| 完了例            | 94 (94.9) | 97 (93.3)         | 101 (96.2)        |
| 中止例            | 5 (5.1)   | 7 (6.7)           | 4 (3.8)           |
| 中止理由           |           |                   |                   |
| 有害事象           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)           |
| 治験実施計画書からの逸脱   | 2 (2.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
| 被験者からの中止の申し出   | 2 (2.0)   | 2 (1.9)           | 2 (1.9)           |
| 追跡調査不能         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不眠症に対する効果不十分   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 組み入れ基準を満たさないため | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| その他            | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |

数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 10.1-1)

**2.7.6.27.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 308 例における被験者背景を表 2.7.6-277 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-277 被験者背景 (ITT) (外国 190-046 試験)

| 項目                       |         | 分類                                                                        | プラセボ群<br>(n=99)                                                                 | エスゾピクロン                                                                         |                                                                                 |
|--------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                          |         |                                                                           |                                                                                 | 2 mg 群<br>(n=104)                                                               | 3 mg 群<br>(n=105)                                                               |
| 年齢 (歳)                   |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 40.8 ± 11.8<br>21 - 63                                                          | 40.6 ± 11.5<br>21 - 63                                                          | 38.0 ± 11.7<br>21 - 64                                                          |
| 性別                       |         | 男<br>女                                                                    | 43 (43.4)<br>56 (56.6)                                                          | 38 (36.5)<br>66 (63.5)                                                          | 28 (26.7)<br>77 (73.3)                                                          |
| 男                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 178.5 ± 5.9<br>165 - 189                                                        | 177.1 ± 7.0<br>157 - 196                                                        | 175.7 ± 8.4<br>152 - 185                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 83.2 ± 13.4<br>64 - 125                                                         | 85.9 ± 13.3<br>58 - 124                                                         | 84.8 ± 14.0<br>59 - 116                                                         |
| 女                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 163.5 ± 7.6<br>144 - 180                                                        | 164.6 ± 7.4<br>137 - 179                                                        | 164.9 ± 6.9<br>137 - 183                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 69.7 ± 14.0<br>45 - 113                                                         | 77.0 ± 23.2<br>45 - 168                                                         | 73.2 ± 17.2<br>44 - 133                                                         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 26.1 ± 4.5<br>19 - 42                                                           | 28.0 ± 6.7<br>19 - 57                                                           | 27.1 ± 6.1<br>18 - 50                                                           |
| 通常の睡眠潜時                  |         | 10 分未満<br>10 分以上 16 分未満<br>16 分以上 31 分未満<br>31 分以上 46 分未満<br>46 分以上<br>不明 | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>9 (8.6)<br>33 (31.4)<br>56 (53.3)<br>1 (1.0)              | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>13 (12.4)<br>27 (25.7)<br>62 (59.0)<br>1 (1.0)            | 0 (0.0)<br>3 (2.9)<br>10 (9.5)<br>33 (31.4)<br>59 (56.2)<br>0 (0.0)             |
| 通常の総睡眠時間                 |         | 5 時間以下<br>5~6 時間以下<br>6~6.5 時間以下<br>6.5~7 時間以下<br>7~8 時間以下<br>8 時間~<br>不明 | 44 (41.9)<br>34 (32.4)<br>15 (14.3)<br>4 (3.8)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0) | 56 (53.3)<br>31 (29.5)<br>12 (11.4)<br>3 (2.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.9) | 53 (50.5)<br>27 (25.7)<br>19 (18.1)<br>4 (3.8)<br>2 (1.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 通常の中途覚醒回数                |         | 0 回<br>1~2 回<br>3~5 回<br>6 回以上<br>不明                                      | 4 (3.8)<br>46 (43.8)<br>42 (40.0)<br>6 (5.7)<br>1 (1.0)                         | 0 (0.0)<br>48 (45.7)<br>51 (48.6)<br>4 (3.8)<br>1 (1.0)                         | 3 (2.9)<br>43 (41.0)<br>48 (45.7)<br>10 (9.5)<br>1 (1.0)                        |
| 通常<br>の<br>夜間覚醒時間        |         | 0 分<br>30 分未満<br>30 分以上 1 時間以下<br>1~2 時間未満<br>2 時間以上<br>不明                | 2 (1.9)<br>15 (14.3)<br>42 (40.0)<br>21 (20.0)<br>17 (16.2)<br>2 (1.9)          | 1 (1.0)<br>21 (20.0)<br>38 (36.2)<br>21 (20.0)<br>21 (20.0)<br>2 (1.9)          | 2 (1.9)<br>22 (21.0)<br>39 (37.1)<br>15 (14.3)<br>26 (24.8)<br>1 (1.0)          |

性別, 通常の睡眠潜時, 通常の総睡眠時間, 通常の中途覚醒回数及び通常  
の夜間覚醒時間の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.1.3, 表 14.1.4 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.4 有効性の結果

本試験の有効性の結果の要約を表 2.7.6-278 に示した。エスゾピクロン 3 mg 群は、特に睡眠維持に関する評価項目においてエスゾピクロン 2 mg 群より有効であった。

表 2.7.6-278 主な有効性評価の結果 (ITT) (外国 190-046 試験)

| 評価項目（二重盲検期全体）                   | プラセボ群<br>(n=99)             | エスゾピクロン                          |                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                 |                             | 2 mg 群<br>(n=104)                | 3 mg 群<br>(n=105)                               |
| 睡眠導入                            |                             |                                  |                                                 |
| 客観的睡眠潜時（分）（主要評価項目）              | 29.0<br>(1.0－131.9)<br>－    | 15.0<br>(0.8－164.0)<br><0.0001   | 13.1<br>(0.8－85.3)<br><0.0001                   |
| 睡眠潜時（分）（副次評価項目）                 | 46.0<br>(10.0－230.0)<br>－   | 29.5<br>(7.9－200.0)<br><0.0001   | 25.0 <sup>a)</sup><br>(6.3－200.0)<br><0.0001    |
| 持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間（分）<br>（副次評価項目） | 22.0<br>(1.0－128.8)<br>－    | 12.2<br>(0.8－163.7)<br><0.0001   | 11.2<br>(0.8－80.5)<br><0.0001                   |
| 睡眠維持                            |                             |                                  |                                                 |
| 睡眠効率（％）（主な副次評価項目）               | 85.7<br>(57.3－96.0)<br>－    | 88.1<br>(59.0－98.0)<br>0.0059    | 90.1<br>(63.5－98.3)<br><0.0001                  |
| 総睡眠時間（分）（副次評価項目）                | 366.0<br>(120.0－480.0)<br>－ | 399.0<br>(135.0－470.0)<br>0.0230 | 406.0 <sup>a)</sup><br>(258.0－480.0)<br><0.0001 |
| 客観的中途覚醒時間（分）<br>（主な副次評価項目）      | 44.1<br>(3.5－185.3)<br>－    | 37.1<br>(4.3－142.5)<br>0.2564    | 33.8<br>(3.2－163.2)<br>0.0055                   |
| 客観的中途覚醒回数（副次評価項目）               | 6.0<br>(0.3－19.5)<br>－      | 6.5<br>(0.3－17.7)<br>0.8713      | 5.7<br>(0.3－13.5)<br>0.4328                     |
| 中途覚醒時間（分）（副次評価項目）               | 45.0<br>(2.3－195.0)<br>－    | 37.1<br>(0.0－230.0)<br>0.6884    | 30.2 <sup>a)</sup><br>(2.3－190.0)<br>0.0204     |
| 中途覚醒回数（副次評価項目）                  | 3.0<br>(0.3－10.0)<br>－      | 2.7<br>(0.0－12.7)<br>0.2956      | 2.4 <sup>a)</sup><br>(0.0－16.0)<br>0.1720       |
| 睡眠中の客観的覚醒時間（分）<br>（副次評価項目）      | 35.2<br>(3.0－147.3)<br>－    | 30.1<br>(2.8－112.5)<br>0.0717    | 27.2<br>(3.2－138.8)<br>0.0099                   |
| 睡眠後の客観的覚醒時間（分）<br>（副次評価項目）      | 1.0<br>(0.0－79.3)<br>－      | 2.5<br>(0.0－98.0)<br>0.3031      | 2.3<br>(0.0－67.7)<br>0.8323                     |

上段の値は投与群ごとの中央値, 中段は最小値-最大値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。  
プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。睡眠潜時, 総睡眠時間及び中途覚醒時間について540分を超える値は解析から除外した。

a) n=104

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-278 主な有効性評価の結果 (ITT) (外国 190-046 試験) (続き)

| 評価項目（二重盲検期全体）                    | プラセボ群<br>(n=99)                       | エスゾピクロン                       |                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
|                                  |                                       | 2 mg 群<br>(n=104)             | 3 mg 群<br>(n=105)                           |
| 睡眠の質                             |                                       |                               |                                             |
| 睡眠の質（mm） <sup>c)</sup> （副次評価項目）  | 47.7 <sup>b)</sup><br>(2.0－98.4)<br>－ | 54.5<br>(10.8－93.1)<br>0.0414 | 56.6 <sup>a)</sup><br>(2.3－98.0)<br>0.0072  |
| 睡眠の深さ（mm） <sup>d)</sup> （副次評価項目） | 51.7 <sup>b)</sup><br>(3.3－96.3)<br>－ | 58.9<br>(12.3－89.0)<br>0.0052 | 56.7 <sup>a)</sup><br>(15.6－89.4)<br>0.0457 |
| 朝の眠気（mm） <sup>e)</sup> （副次評価項目）  | 47.7 <sup>b)</sup><br>(3.4－99.0)<br>－ | 50.9<br>(8.0－93.7)<br>0.2560  | 51.0<br>(0.0－95.0)<br>0.3447                |

上段の値は投与群ごとの中央値, 中段は最小値-最大値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。  
 プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。睡眠潜時, 総睡眠時間及び中途覚醒時間について540分を超える値は解析から除外した。

a) n=104, b) n=98

c) 0 mm=悪かった (poor), 100 mm=非常によかった (excellent) としたVASでの評価

d) 0 mm=非常に浅い (very light), 100 mm=非常に深い (very deep) としたVASでの評価

e) 0 mm=非常に眠い (very sleepy), 100 mm=全く眠くない (not at all sleepy) としたVASでの評価

(表 2.7.6-279, 表 2.7.6-280, 表 2.7.6-281, 添付資料5.3.5.1.5の表14.2.6.1.1, 表14.2.4.2, 表14.2.6.2.1, 表14.2.4.1, 表14.2.6.4.1, 表14.2.6.3, 表14.2.4.3, 表14.2.6.5, 表14.2.6.6, 表14.2.6.7から抜粋し改変)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.4.1 客観的睡眠潜時（主要評価項目）

ITT における客観的睡眠潜時を表 2.7.6-279 に、客観的睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-60 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群ともに、二重盲検期全体, 治験薬投与日（試験 1 日）, 投与後 14 日（試験 15 日）及び投与後 28 日（試験 29 日）において、プラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた [ $p=0.0009$  (2 mg 群の試験 29 日)], それ以外はすべて  $p<0.0001$ ; 対比を用いた分散分析]。

表 2.7.6-279 客観的睡眠潜時（ITT）（外国 190-046 試験）

| 評価時期              | 客観的睡眠潜時（分） | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=104) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=105) |
|-------------------|------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 二重盲検期全体           | 例数         | 99              | 104                          | 105                          |
|                   | 平均値        | 33.0            | 23.0                         | 18.0                         |
|                   | 標準偏差       | 22.6            | 24.9                         | 15.7                         |
|                   | 中央値        | 29.0            | 15.0                         | 13.1                         |
|                   | 最小値 - 最大値  | 1.0 - 131.9     | 0.8 - 164.0                  | 0.8 - 85.3                   |
|                   | プラセボ群との比較  |                 | $p<0.0001$                   | $p<0.0001$                   |
| 試験1日<br>(治験薬投与日)  | 例数         | 96              | 102                          | 105                          |
|                   | 平均値        | 35.2            | 21.4                         | 17.5                         |
|                   | 標準偏差       | 28.0            | 27.6                         | 20.2                         |
|                   | 中央値        | 28.6            | 11.8                         | 12.3                         |
|                   | 最小値 - 最大値  | 0.3 - 158.0     | 0.0 - 192.5                  | 0.0 - 142.5                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                 | $p<0.0001$                   | $p<0.0001$                   |
| 試験15日<br>(投与後14日) | 例数         | 95              | 97                           | 100                          |
|                   | 平均値        | 34.0            | 21.9                         | 19.5                         |
|                   | 標準偏差       | 28.0            | 21.1                         | 19.6                         |
|                   | 中央値        | 27.0            | 15.5                         | 13.8                         |
|                   | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 135.5     | 0.5 - 110.0                  | 0.0 - 95.0                   |
|                   | プラセボ群との比較  |                 | $p<0.0001$                   | $p<0.0001$                   |
| 試験29日<br>(投与後28日) | 例数         | 95              | 98                           | 100                          |
|                   | 平均値        | 30.2            | 24.0                         | 18.1                         |
|                   | 標準偏差       | 28.2            | 35.8                         | 26.1                         |
|                   | 中央値        | 20.5            | 12.9                         | 11.5                         |
|                   | 最小値 - 最大値  | 1.0 - 162.5     | 0.3 - 233.5                  | 0.0 - 205.0                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                 | $p=0.0009$                   | $p<0.0001$                   |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 11.4.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

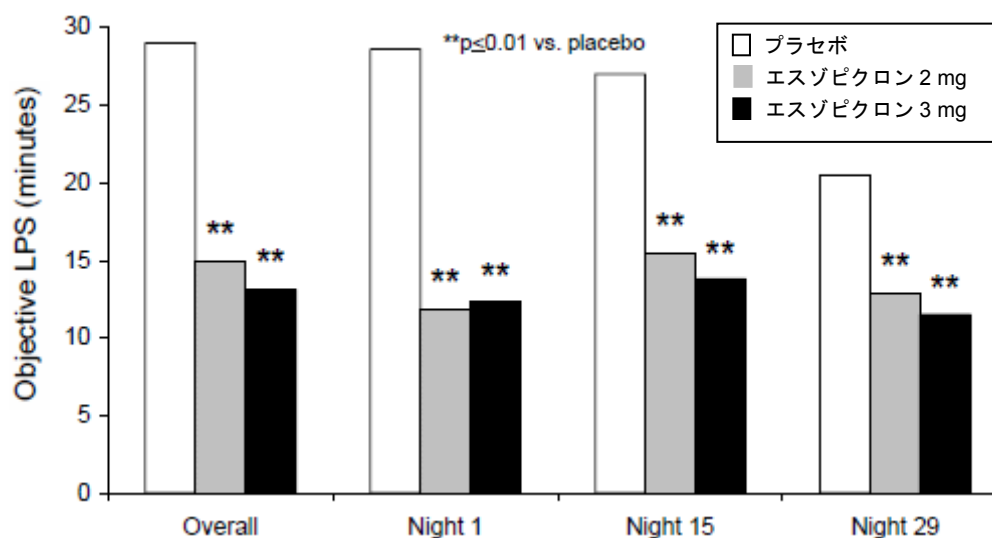


図 2.7.6-60 客観的睡眠潜時（中央値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-046 試験）

Objective LPS：客観的睡眠潜時

（添付資料 5.3.5.1.5 の図 11.4.1.1-1）

## 2.7.6.27.4.2 睡眠効率（主な副次評価項目）

ITT における睡眠効率を表 2.7.6-280 に、睡眠効率の中央値を図 2.7.6-61 に示した。

睡眠効率においてエスゾピクロン 3 mg 群は二重盲検期全体を通じて ( $p < 0.0001$ ；対比を用いた分散分析，以下同様)，また，治験薬投与日（試験 1 日），投与後 14 日（試験 15 日）及び投与後 28 日（試験 29 日）において，プラセボ群に対する有意な増加がみられた（それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0043$ ,  $p = 0.0001$ ）。エスゾピクロン 2 mg 群では二重盲検期全体及び治験薬投与日（試験 1 日）において有意な増加がみられた（それぞれ  $p = 0.0059$ ,  $p < 0.0001$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-280 睡眠効率 (ITT) (外国 190-046 試験)

| 評価時期              | 睡眠効率 (%)  | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=104) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=105) |
|-------------------|-----------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 二重盲検期全体           | 例数        | 99              | 104                          | 105                          |
|                   | 平均値       | 83.5            | 86.5                         | 88.8                         |
|                   | 標準偏差      | 8.9             | 7.6                          | 5.7                          |
|                   | 中央値       | 85.7            | 88.1                         | 90.1                         |
|                   | 最小値 - 最大値 | 57.3 - 96.0     | 59.0 - 98.0                  | 63.5 - 98.3                  |
|                   | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0059                     | p<0.0001                     |
| 試験1日<br>(治験薬投与日)  | 例数        | 96              | 102                          | 105                          |
|                   | 平均値       | 83.8            | 89.3                         | 90.3                         |
|                   | 標準偏差      | 9.2             | 7.0                          | 6.2                          |
|                   | 中央値       | 85.7            | 90.3                         | 92.0                         |
|                   | 最小値 - 最大値 | 60.3 - 97.9     | 59.2 - 99.0                  | 60.6 - 99.0                  |
|                   | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                     | p<0.0001                     |
| 試験15日<br>(投与後14日) | 例数        | 95              | 97                           | 100                          |
|                   | 平均値       | 83.4            | 85.0                         | 87.4                         |
|                   | 標準偏差      | 10.5            | 10.1                         | 8.9                          |
|                   | 中央値       | 86.0            | 87.5                         | 88.5                         |
|                   | 最小値 - 最大値 | 49.6 - 98.5     | 52.7 - 97.9                  | 33.6 - 99.4                  |
|                   | プラセボ群との比較 |                 | p=0.2025                     | p=0.0043                     |
| 試験29日<br>(投与後28日) | 例数        | 95              | 98                           | 100                          |
|                   | 平均値       | 82.9            | 86.2                         | 88.4                         |
|                   | 標準偏差      | 11.7            | 9.6                          | 8.5                          |
|                   | 中央値       | 86.5            | 88.9                         | 90.8                         |
|                   | 最小値 - 最大値 | 47.3 - 98.5     | 45.7 - 99.1                  | 56.0 - 99.2                  |
|                   | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0557                     | p=0.0001                     |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 11.4.1.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

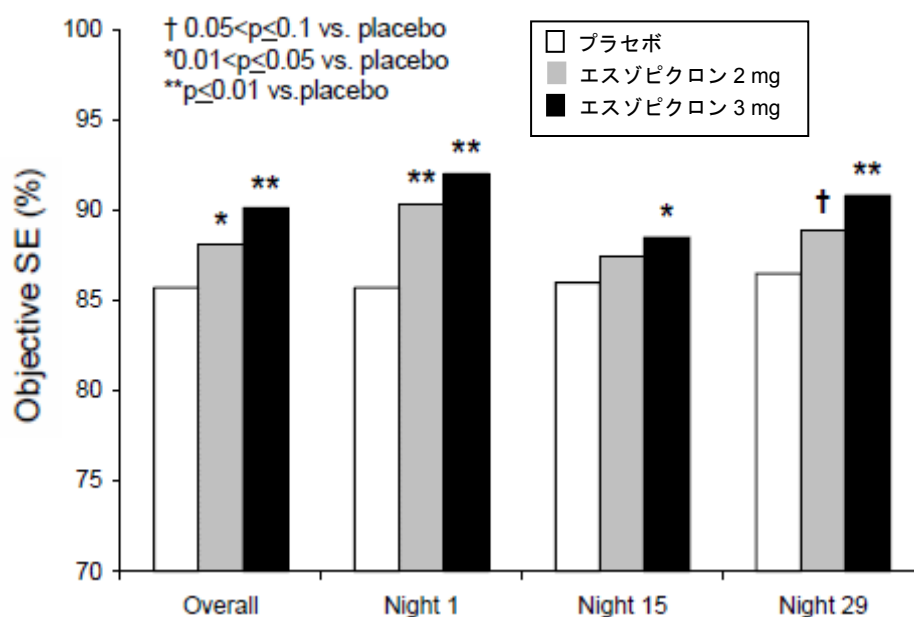


図 2.7.6-61 睡眠効率（中央値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-046 試験）

Objective SE：睡眠効率

（添付資料 5.3.5.1.5 の図 11.4.1.2-1）

#### 2.7.6.27.4.3 客観的中途覚醒時間（主な副次評価項目）

ITT における客観的中途覚醒時間を表 2.7.6-281 に、客観的中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-62 に示した。

客観的中途覚醒時間においてエスゾピクロン 3 mg 群は二重盲検期全体を通じて（ $p=0.0055$ ；対比を用いた分散分析，以下同様），また，治験薬投与日（試験 1 日）及び投与後 28 日（試験 29 日）において，プラセボ群に対する有意な短縮がみられた（それぞれ  $p=0.0015$ ,  $p=0.0247$ ）。エスゾピクロン 2 mg 群では治験薬投与日（試験 1 日）において有意な短縮がみられた（ $p=0.0062$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-281 客観的中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-046 試験)

| 評価時期              | 客観的中途覚醒時間<br>(分) | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=104) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=105) |
|-------------------|------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 二重盲検期全体           | 例数               | 99              | 104                          | 105                          |
|                   | 平均値              | 50.0            | 44.5                         | 38.0                         |
|                   | 標準偏差             | 34.5            | 29.4                         | 26.7                         |
|                   | 中央値              | 44.1            | 37.1                         | 33.8                         |
|                   | 最小値 - 最大値        | 3.5 - 185.3     | 4.3 - 142.5                  | 3.2 - 163.2                  |
|                   | プラセボ群との比較        |                 | p=0.2564                     | p=0.0055                     |
| 試験1日<br>(治験薬投与日)  | 例数               | 96              | 102                          | 105                          |
|                   | 平均値              | 47.1            | 32.4                         | 31.7                         |
|                   | 標準偏差             | 37.3            | 24.0                         | 24.7                         |
|                   | 中央値              | 36.6            | 27.3                         | 24.5                         |
|                   | 最小値 - 最大値        | 0.0 - 153.5     | 2.0 - 128.0                  | 3.5 - 149.0                  |
|                   | プラセボ群との比較        |                 | p=0.0062                     | p=0.0015                     |
| 試験15日<br>(投与後14日) | 例数               | 95              | 97                           | 100                          |
|                   | 平均値              | 49.6            | 52.9                         | 43.8                         |
|                   | 標準偏差             | 42.1            | 41.3                         | 39.1                         |
|                   | 中央値              | 33.0            | 40.5                         | 35.3                         |
|                   | 最小値 - 最大値        | 3.0 - 220.5     | 1.0 - 171.0                  | 1.0 - 288.0                  |
|                   | プラセボ群との比較        |                 | p=0.3193                     | p=0.5203                     |
| 試験29日<br>(投与後28日) | 例数               | 95              | 98                           | 100                          |
|                   | 平均値              | 54.5            | 44.9                         | 39.5                         |
|                   | 標準偏差             | 47.5            | 34.7                         | 34.0                         |
|                   | 中央値              | 39.0            | 35.5                         | 29.8                         |
|                   | 最小値 - 最大値        | 2.5 - 213.0     | 0.0 - 161.0                  | 2.5 - 179.0                  |
|                   | プラセボ群との比較        |                 | p=0.3564                     | p=0.0247                     |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 11.4.1.3-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

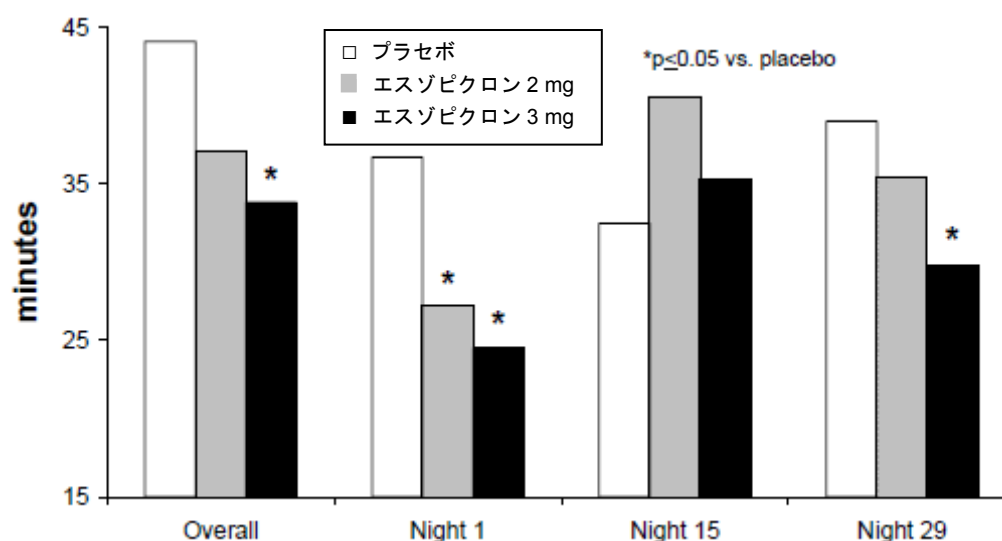


図 2.7.6-62 客観的中途覚醒時間（中央値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-046 試験）

（添付資料 5.3.5.1.5 の図 11.4.1.3-1）

#### 2.7.6.27.4.4 睡眠構築（副次評価項目）

睡眠構築に関する結果の要約を表 2.7.6-282 に示した。

二重盲検期全体を通じて、被験者の睡眠構築は維持されていた。プラセボ群と比較してエスゾピクロン 3 mg 群は総睡眠時間に対する睡眠段階 2（Stage 2）の割合のわずかな増加がみられ（ $p=0.0131$ ；対比を用いた分散分析，以下同様），また，エスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群で睡眠段階 2（Stage 2）の時間の延長がみられた（それぞれ  $p=0.0026$ ,  $p<0.0001$ ）。また，わずかなではあるが，エスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群で総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合の有意な減少がみられた（それぞれ  $p=0.0331$ ,  $p=0.0007$ ）。レム睡眠時間の有意な延長はみられなかった（それぞれ  $p=0.4257$ ,  $p=0.1767$ ）。

これらの結果は治験薬投与日（試験 1 日），投与後 14 日（試験 15 日）及び投与後 28 日（試験 29 日）で一定の結果が得られた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-282 睡眠構築に関する評価項目 (ITT) (外国 190-046 試験)

| 評価項目 (二重盲検期全体)                                      | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン           |                   |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|                                                     |                 | 2 mg 群<br>(n=104) | 3 mg 群<br>(n=105) |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階1 (Stage 1) の割合 (%)                    | 10.3<br>–       | 9.3<br>0.3189     | 9.2<br>0.1127     |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階2 (Stage 2) の割合 (%)                    | 56.5<br>–       | 58.7<br>0.1117    | 59.3<br>0.0131    |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の割合 (%) <sup>a)</sup> | 11.5<br>–       | 12.1<br>0.8459    | 12.9<br>0.8740    |
| 総睡眠時間に対するレム睡眠の割合 (%)                                | 20.4<br>–       | 19.2<br>0.0331    | 18.2<br>0.0007    |
| 睡眠段階1 (Stage 1) の時間 (分)                             | 39.9<br>–       | 38.9<br>0.8411    | 39.3<br>0.6686    |
| 睡眠段階2 (Stage 2) の時間 (分)                             | 219.0<br>–      | 244.0<br>0.0026   | 252.0<br><0.0001  |
| 睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の時間 (分) <sup>a)</sup>          | 46.1<br>–       | 51.3<br>0.7503    | 52.5<br>0.5070    |
| レム睡眠時間 (分)                                          | 84.5<br>–       | 77.8<br>0.4257    | 77.5<br>0.1767    |

上段の値は投与群ごとの中央値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。  
 プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) プラセボ群 n=94, 2 mg群 n=98, 3 mg群 n=99

(添付資料5.3.5.1.5の表14.2.5.1, 表14.2.5.2, 表14.2.5.3, 表14.2.5.4, 表14.2.5.5, 表14.2.5.6, 表14.2.5.7, 表14.2.5.8から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.4.5 副次評価項目

二重盲検期全体を通じてエスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群ともにプラセボ群に対する睡眠潜時の短縮, 総睡眠時間の延長, 睡眠の質及び睡眠の深さの改善がみられた [睡眠潜時; いずれも  $p < 0.0001$ , 総睡眠時間;  $p = 0.0230$ ,  $p < 0.0001$ , 睡眠の質;  $p = 0.0414$ ,  $p = 0.0072$ , 睡眠の深さ;  $p = 0.0052$ ,  $p = 0.0457$ ; 対比を用いた分散分析, 以下同様] (表 2.7.6-278)。

エスゾピクロン 3 mg 群は, 中途覚醒時間をプラセボ群に対して有意に短縮させたが ( $p = 0.0204$ ), 2 mg では有意な短縮がみられなかった (表 2.7.6-278)。

客観的中途覚醒回数, 中途覚醒回数, 睡眠後の客観的覚醒時間及び朝の眠気についてはエスゾピクロン群とプラセボ群との間で有意差はみられなかった [それぞれ  $p = 0.8713$ ,  $p = 0.2956$ ,  $p = 0.3031$ ,  $p = 0.2560$  (2 mg 群),  $p = 0.4328$ ,  $p = 0.1720$ ,  $p = 0.8323$ ,  $p = 0.3447$  (3 mg 群)] (表 2.7.6-278)。

## 2.7.6.27.4.6 耐性

ITT における客観的睡眠潜時 (主要評価項目) 及び睡眠潜時の経時的推移を図 2.7.6-63 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群は, プラセボ群と比較して客観的睡眠潜時, 睡眠潜時を治験薬投与日 (試験 1 日), 投与後 14 日 (試験 15 日), 投与後 28 日 (試験 29 日), 睡眠潜時を試験 6 週目において有意に短縮させ (いずれも  $p < 0.01$ ; 分散分析), これらの持続効果からエスゾピクロンを 4~6 週間投与した場合でもエスゾピクロンに対する耐性がみられないことが示された。

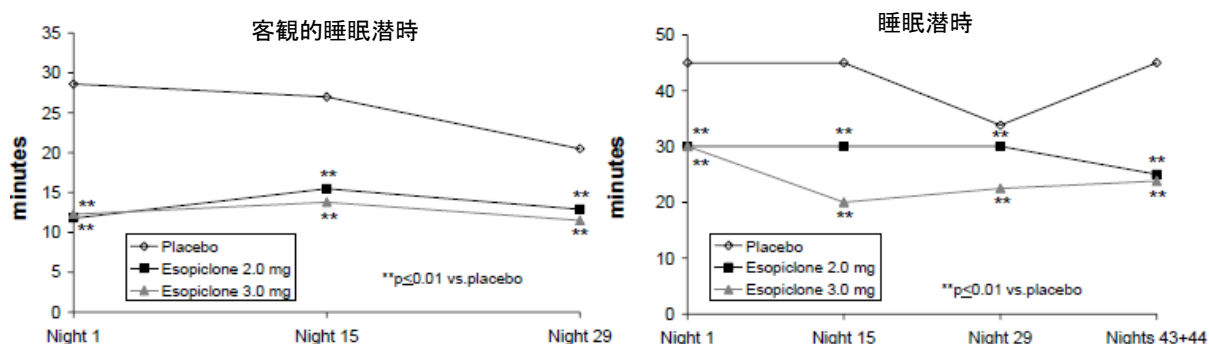


図 2.7.6-63 客観的睡眠潜時及び睡眠潜時 (中央値) の経時的推移 (ITT) (外国 190-046 試験)

◇はプラセボ群, ■はエスゾピクロン 2 mg 群, △はエスゾピクロン 3 mg 群を示す。

睡眠潜時については, 540 分を超える値は解析から除外した。

(添付資料 5.3.5.1.5 の図 11.4.1.5-1)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.5 安全性の結果

## 2.7.6.27.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-283 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 51.5% (51/99 例), 66.3% (69/104 例), 70.5% (74/105 例) であり, エスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群がプラセボ群 (51.5%) と比べて高かった (2 mg 群 66.3%, 3 mg 群 70.5%)。重症度別には, ほとんどが軽度又は中等度であったが, プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群のそれぞれ 4.0% (4/99 例), 6.7% (7/104 例), 8.6% (9/105 例) に高度な有害事象が発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は, プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 25.3% (25/99 例), 41.3% (43/104 例), 56.2% (59/105 例) であった。

死亡例はなく, 治療期に重篤な有害事象はみられなかった。単盲検投与の観察期において 1 例の重篤な有害事象 (痙攣) がみられたが, 当該被験者は二重盲検期への無作為化を行う前に試験を中止した。二重盲検期において, エスゾピクロン 2 mg 群の 3 例 [2.9% (3/104 例)] が有害事象により試験を中止した (1 例は中等度の頭痛, 1 例は中等度の頭痛, 中等度の悪心及び軽度の嘔吐, 1 例は中等度のインフルエンザ症候群により試験を中止)。エスゾピクロン 3 mg 群では中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6-283 有害事象の要約 (外国 190-046 試験; 二重盲検期)

|                             | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=104) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=105) |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 185             | 210                          | 232                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 51 (51.5)       | 69 (66.3)                    | 74 (70.5)                    |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 99              | 97                           | 145                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 25 (25.3)       | 43 (41.3)                    | 59 (56.2)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 4 (4.0)         | 7 (6.7)                      | 9 (8.6)                      |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                      | 0 (0.0)                      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 0 (0.0)         | 3 (2.9)                      | 0 (0.0)                      |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-78 から抜粋し改変)

## 2.7.6.27.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-284 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 3.0% (3/99 例), エスゾピクロン 2 mg 群 16.3% (17/104 例), 3 mg 群 34.3% (36/105 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 頭痛 [12.1% (12/99 例), 19.2% (20/104 例), 16.2% (17/105 例)], 傾眠 [3.0% (3/99 例), 8.7% (9/104 例), 7.6% (8/105 例)], 感染 [3.0% (3/99 例), 4.8% (5/104 例), 10.5% (11/105 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 12.1% (12/99 例), 咽頭炎 10.1% (10/99 例) であった。

また, エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

[3.0% (3/99 例), 16.3% (17/104 例), 33.3% (35/105 例)] が最も多く, 次いで, 頭痛 [8.1% (8/99 例), 12.5% (12/104 例), 11.4% (12/105 例)], 傾眠 [3.0% (3/99 例), 7.7% (8/104 例), 7.6% (8/105 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった副作用は, 頭痛 8.1% (8/99 例), 咽頭炎 5.1% (5/99 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-78 に示し, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-79 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-80 に示した。

表 2.7.6-284 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-046 試験；二重盲検期）

| 基本語 (COSTART) <sup>a)</sup>    | プラセボ群     |           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |           |
|--------------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>         | 有害事象      | 副作用       | 有害事象              | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                         | 99        |           | 104               |           | 105               |           |
| 合計                             | 51 (51.5) | 25 (25.3) | 69 (66.3)         | 43 (41.3) | 74 (70.5)         | 59 (56.2) |
| 腹痛 (Abdominal pain)            | 5 (5.1)   | 4 (4.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury) | 5 (5.1)   | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   | 7 (6.7)           | 2 (1.9)   |
| 無力症 (Asthenia)                 | 4 (4.0)   | 3 (3.0)   | 2 (1.9)           | 2 (1.9)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |
| 背部痛 (Back pain)                | 7 (7.1)   | 2 (2.0)   | 3 (2.9)           | 1 (1.0)   | 4 (3.8)           | 4 (3.8)   |
| 悪寒 (Chills)                    | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| インフルエンザ症候群<br>(Flu syndrome)   | 3 (3.0)   | 1 (1.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 頭痛 (Headache)                  | 12 (12.1) | 8 (8.1)   | 20 (19.2)         | 13 (12.5) | 17 (16.2)         | 12 (11.4) |
| 感染 (Infection)                 | 3 (3.0)   | 2 (2.0)   | 5 (4.8)           | 1 (1.0)   | 11 (10.5)         | 1 (1.0)   |
| 頸部痛 (Neck pain)                | 2 (2.0)   | 1 (1.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |
| 疼痛 (Pain)                      | 8 (8.1)   | 3 (3.0)   | 6 (5.8)           | 0 (0.0)   | 4 (3.8)           | 1 (1.0)   |
| ウイルス感染<br>(Viral infection)    | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 頻脈 (Tachycardia)               | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |
| 便秘 (Constipation)              | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 下痢 (Diarrhea)                  | 4 (4.0)   | 1 (1.0)   | 4 (3.8)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 2 (1.9)   |
| 口内乾燥 (Dry mouth)               | 3 (3.0)   | 2 (2.0)   | 5 (4.8)           | 5 (4.8)   | 6 (5.7)           | 6 (5.7)   |
| 消化不良 (Dyspepsia)               | 4 (4.0)   | 2 (2.0)   | 4 (3.8)           | 0 (0.0)   | 5 (4.8)           | 2 (1.9)   |
| 悪心 (Nausea)                    | 4 (4.0)   | 3 (3.0)   | 5 (4.8)           | 3 (2.9)   | 4 (3.8)           | 1 (1.0)   |
| 嘔吐 (Vomiting)                  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 斑状出血 (Ecchymosis)              | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   |
| 関節痛 (Arthralgia)               | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛 (Myalgia)                  | 4 (4.0)   | 1 (1.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   |
| 筋無力症 (Myasthenia)              | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 異常な夢<br>(Abnormal dreams)      | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 3 (2.9)           | 3 (2.9)   | 2 (1.9)           | 2 (1.9)   |
| 不安 (Anxiety)                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   |
| うつ病 (Depression)               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 4 (3.8)           | 3 (2.9)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-284 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群     |           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |           |
|----------------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>           | 有害事象      | 副作用       | 有害事象              | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                           | 99        |           | 104               |           | 105               |           |
| 合計                               | 51 (51.5) | 25 (25.3) | 69 (66.3)         | 43 (41.3) | 74 (70.5)         | 59 (56.2) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                | 4 (4.0)   | 4 (4.0)   | 5 (4.8)           | 3 (2.9)   | 6 (5.7)           | 5 (4.8)   |
| 幻覚（Hallucinations）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 2 (1.9)   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                | 3 (3.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 3 (2.9)   |
| 神経過敏（Nervousness）                | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 5 (4.8)           | 5 (4.8)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                   | 3 (3.0)   | 3 (3.0)   | 9 (8.7)           | 8 (7.7)   | 8 (7.6)           | 8 (7.6)   |
| 咳嗽増加（Cough increased）            | 2 (2.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                 | 10 (10.1) | 5 (5.1)   | 5 (4.8)           | 2 (1.9)   | 9 (8.6)           | 1 (1.0)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                     | 6 (6.1)   | 1 (1.0)   | 6 (5.8)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                         | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 3 (2.9)           | 2 (1.9)   | 4 (3.8)           | 0 (0.0)   |
| 耳痛（Ear pain）                     | 2 (2.0)   | 1 (1.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 3 (3.0)   | 3 (3.0)   | 17 (16.3)         | 17 (16.3) | 36 (34.3)         | 35 (33.3) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-78 から抜粋）

## 2.7.6.27.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-285 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は、全身系 [プラセボ群 35.4% (35/99 例), エスゾピクロン 2 mg 群 34.6% (36/104 例), 3 mg 群 39.0% (41/105 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 特殊感覚 [6.1% (6/99 例), 21.2% (22/104 例), 37.1% (39/105 例)], 神経系 [12.1% (12/99 例), 21.2% (22/104 例), 25.7% (27/105 例)] であった。なお, プラセボ群では, 全身系 35.4% (35/99 例), 消化器系 16.2% (16/99 例), 呼吸器系 15.2% (15/99 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-285 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-046 試験；二重盲検期）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                           | プラセボ群     |           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                                                       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象              | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                                                | 99        |           | 104               |           | 105               |           |
| 合計                                                    | 51 (51.5) | 25 (25.3) | 69 (66.3)         | 43 (41.3) | 74 (70.5)         | 59 (56.2) |
| 全身系（Body as a Whole）                                  | 35 (35.4) | 15 (15.2) | 36 (34.6)         | 15 (14.4) | 41 (39.0)         | 18 (17.1) |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                                 | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 3 (2.9)           | 3 (2.9)   |
| 消化器系（Digestive）                                       | 16 (16.2) | 7 (7.1)   | 18 (17.3)         | 8 (7.7)   | 18 (17.1)         | 14 (13.3) |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）                    | 3 (3.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)   |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)   |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                                 | 8 (8.1)   | 4 (4.0)   | 5 (4.8)           | 1 (1.0)   | 5 (4.8)           | 1 (1.0)   |
| 神経系（Nervous）                                          | 12 (12.1) | 9 (9.1)   | 22 (21.2)         | 19 (18.3) | 27 (25.7)         | 23 (21.9) |
| 呼吸器系（Respiratory）                                     | 15 (15.2) | 6 (6.1)   | 12 (11.5)         | 2 (1.9)   | 14 (13.3)         | 2 (1.9)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）                    | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 10 (9.6)          | 3 (2.9)   | 8 (7.6)           | 1 (1.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）                                  | 6 (6.1)   | 5 (5.1)   | 22 (21.2)         | 17 (16.3) | 39 (37.1)         | 37 (35.2) |
| 泌尿器系（Urogenital）                                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 7 (6.7)           | 1 (1.0)   | 4 (3.8)           | 2 (1.9)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-78 から抜粋）

## 2.7.6.27.5.4 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象

単盲検休薬期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-286 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 消化不良 [プラセボ群 0.0% (0/99 例), エスゾピクロン 2 mg 群 0.0% (0/104 例), 3 mg 群 2.9% (3/105 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 事故による外傷 4.0% (4/99 例) であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-286 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-046 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                         | 99        | 104               | 105               |
| 合計                                                             | 18 (18.2) | 12 (11.5)         | 16 (15.2)         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                    | 9 (9.1)   | 5 (4.8)           | 4 (3.8)           |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）                                 | 4 (4.0)   | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 2 (2.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 悪寒（Chills）                                                     | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）                                   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頭痛（Headache）                                                   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 感染（Infection）                                                  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 細菌感染<br>（Infection bacterial）                                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 疼痛（Pain）                                                       | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction）                         | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                         | 3 (3.0)   | 2 (1.9)           | 4 (3.8)           |
| 下痢（Diarrhea）                                                   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (2.9)           |
| 肝炎（Hepatitis）                                                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 悪心（Nausea）                                                     | 2 (2.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u>                     | 3 (3.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                               | 2 (2.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                                     | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional<br/>Disorders）</u> | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 末梢性浮腫<br>（Peripheral edema）                                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                                   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋無力症（Myasthenia）                                               | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                            | 3 (3.0)   | 2 (1.9)           | 5 (4.8)           |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
| 不安（Anxiety）                                                    | 0 (0.0)   | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                              | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 神経症（Neurosis）                                                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                                                 | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-286 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-046 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|--------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                     | 99        | 104               | 105               |
| 合計                                         | 18 (18.2) | 12 (11.5)         | 16 (15.2)         |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 3 (3.0)   | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
| 喘息（Asthma）                                 | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                           | 2 (2.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 音声変調（Voice alteration）                     | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 1 (1.0)   | 4 (3.8)           | 1 (1.0)           |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                             | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 湿疹（Eczema）                                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| せつ腫症（Furunculosis）                         | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 発疹（Rash）                                   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚変色<br>（Skin discoloration）               | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash）         | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                               | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。  
（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.7 から抜粋し改変）

## 2.7.6.27.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.27.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.27.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-287 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 1 例 1 件（痙攣）であり，単盲検のプラセボ投与期間中に発現した有害事象であった。

表 2.7.6-287 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-046 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰 | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|-----|------------------------|-----|----|-----------|---------------|
| 479034    | 39<br>男  | —   | 痙攣                     | 高度  | 回復 | 中止        | 関連なし          |

（添付資料5.3.5.1.5の付表16.2.11から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.27.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-288 に示した。中止に至った有害事象は 3 例 5 件 [エスゾピクロン 2 mg 群 3 例 5 件 (2.9%, 3/104 例)] であった。

中止に至った有害事象のうち、エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 4 件 (頭痛, 頭痛・悪心・嘔吐) は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6-288 中止に至った有害事象 (外国 190-046 試験)

| 被験者番号                | 年齢性別    | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係 |
|----------------------|---------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|---------------|
| 309014               | 35<br>女 | 2 mg 群<br>6 日後           | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>9 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 309019               | 54<br>女 | 2 mg 群<br>1 日後           | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>1 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
|                      |         | 2 mg 群<br>1 日後           | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>1 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
|                      |         | 2 mg 群<br>1 日後           | 嘔吐                     | 軽度  | 回復<br>1 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 310061 <sup>b)</sup> | 23<br>女 | 2 mg 群<br>42 日後          | インフルエンザ症候群             | 中等度 | 回復<br>71 日後             | 非重篤 | 関連なし          |

a) 治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

b) 二重盲検期間中はすべての治験薬を服用したが、インフルエンザ症候群のために Visit 6 の来院ができなかったため治験を中止した。

(添付資料5.3.5.1.5の付表16.2.10から抜粋)

## 2.7.6.27.5.7 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数を表 2.7.6-289 に示した。臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は「異常値の基準」を設定し、この基準に該当する検査値を集計した。

治験薬投与による臨床的に意義のある傾向はみられなかった。

表 2.7.6-289 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者 (外国 190-046 試験)

| 検査項目       | 投与群            | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |         |
|------------|----------------|----------------|---------|
|            |                | 低値             | 高値      |
| 白血球数       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |
|            | エスゾピクロン 2 mg 群 | 1 (0.3)        | 0 (0.0) |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.3)        | 0 (0.0) |
| 単球         | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |
|            | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |
| 好酸球        | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 3 (1.0) |
| ヘマトクリット    | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.3)        | 0 (0.0) |
| グルコース      | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 3 (1.0) |
|            | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |
| SGOT (AST) | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |
| クレアチニン (女) | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.3) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

(添付資料5.3.5.1.5の表12.4.2.3-1)

## 2.7.6.27.5.8 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン (心拍数, 拡張期血圧, 収縮期血圧, 呼吸数, 体温) は投与前 (Visit 2) から

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

治験終了時〔Visit 7（最終投与後 5～7 日）〕に測定した。バイタルサインの投与前から治験終了時の変化を表 2.7.6-290 に示した。心拍数, 拡張期血圧, 収縮期血圧, 呼吸数及び体温の投与前からの平均変化量は小さく, 投与群間で同様であった。

投与前から各測定時期, 治験終了時における臨床的に重要となるバイタルサインの変化はみられなかった。

表 2.7.6-290 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-046 試験）

| 項目              |                              | プラセボ群<br>(n=99) | エスゾピクロン           |                   |
|-----------------|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|                 |                              |                 | 2 mg 群<br>(n=104) | 3 mg 群<br>(n=105) |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 74/69           | 73/69             | 74/69             |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | -2              | -2                | -4                |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 75/75           | 78/78             | 76/78             |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 0               | -2                | 1                 |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 118/117         | 121/121           | 120/118           |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 2               | -0                | 0                 |
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 16/16           | 16/15             | 17/17             |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | -0              | -2                | -1                |
| 体温 (°C)         | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 36.7/36.6       | 36.9/36.6         | 36.8/36.5         |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | -0.0            | -0.1              | -0.1              |

a) Visit 2 の Night 2/Morning 2（投与前）の平均値

b) 投与前から最終投与後 5～7 日の平均変化量

（添付資料5.3.5.1.5の表14.3.4.1から抜粋）

心電図について, 投与前と治験終了時の値を比較し変化量を検討した結果, 各投与群で同様であった。〔PR 間隔（148.1～154.4 ms）, RR 間隔（879.5～935.0 ms）, QRS 期（85.7～87.2 ms）, QT 間隔（368.3～379.0 ms）, QTcB 値（390.1～398.8 ms）〕。

## 2.7.6.27.5.9 翌日の機能

感情プロフィール検査による評価からエスゾピクロンは気分有害な影響を及ぼさなかった。また, 怒り-敵意の項目においてエスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善がみられた（ $p=0.0387$ ; 対比を用いた分散分析）。

投与中止後に実施した 2 日間の睡眠評価項目の結果から, エスゾピクロン 2 mg 群は反跳性不眠がみられる可能性は低く, エスゾピクロン 3 mg 群では反跳性不眠がみられないと考えられた。主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から, エスゾピクロン 3 mg 群では投与前と比較して客観的睡眠潜時の有意な短縮及び睡眠効率の有意な増加（試験 46 日;  $p=0.0004$ ,  $p=0.0116$ ; 1 標本 Wilcoxon 検定）がみられた。エスゾピクロン 2 mg 群では試験 45 日のみに客観的中途覚醒時間の有意な延長（ $p=0.0426$ ; 1 標本 Wilcoxon 検定）及び睡眠効率の有意な減少（ $p=0.0041$ ; 1 標本 Wilcoxon 検定）がみられた。

翌日の機能についてほとんど悪影響はみられなかった。エスゾピクロンは日中の集中力・思考力又は日中の活動能力への悪影響はみられなかった。

## 2.7.6.27.6 結論

原発性不眠症患者に対して, エスゾピクロン 3 mg は安全であり, 睡眠潜時の短縮及び睡眠維持（睡眠効率及び中途覚醒時間を含む）の改善等がみられ, ほぼすべての睡眠評価項目において有効性がみられた。エスゾピクロン 3 mg 群は 2 mg 群に比べ, より効果的であることが示された。特に, エスゾピクロン 2 mg 群は客観的中途覚醒時間及び中途覚醒時間の短縮において有



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

意差はみられなかった。味覚異常（不快な味）を除いて、有害事象の発現率や重症度に用量依存的な傾向はみられなかった。6週間投与においてエスゾピクロンに対する耐性はみられなかった。また、反跳性不眠を生じる明確な結果は得られなかった。更に、臨床的に意味のある翌日の機能への影響や睡眠構築に対する悪影響はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28 外国 190-049 試験〔原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験〕

(添付資料番号 5.3.5.1.8)

## 2.7.6.28.1 試験方法

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与による安全性の検討を目的として、二重盲検期及び非盲検期からなる試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-291 に示した。

表 2.7.6-291 試験方法の概略（外国 190-049 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-049                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 目的        | 主目的：<br>不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3 mg を 12 ヶ月投与し、安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           | 副次目的：<br>不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3 mg を 12 ヶ月投与し、QOL 及び主観的に評価される有効性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治験デザイン    | 多施設共同, 12 ヶ月, 無作為化, 二重盲検及び非盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 選択基準      | (1)DSM-IV で原発性不眠症と診断され、スクリーニング時（Visit 1）前の 1 ヶ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者<br>(2)スクリーニング時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(3)治験の目的を理解した旨を示す同意文書に署名した者。治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守することに同意した者。<br>(4)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者<br>(5)スクリーニング時（Visit 1）の簡便な神経学的検査を含む身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(6)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(7)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往、又は現病を有する者<br>(3)スクリーニング時（Visit 1）に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者。甲状腺補充療法を受けている者については、3 ヶ月以上用量が安定であれば組み入れることができる。<br>(4)性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。<br>(5)ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎、薬剤過敏症、薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-291 試験方法の概略（外国 190-049 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(6)睡眠開始, 睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸, むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害等）, 又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状（慢性疼痛, 良性前立腺肥大症等）を有する者</p> <p>(7)過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者, 薬物依存症がみられる者, 又はスクリーニング時（Visit 1）の尿中薬物検査が陽性を示す者</p> <p>(8)スクリーニング時（Visit 1）の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性, 又は陽性と判明している者</p> <p>(9)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(10)妊婦, 授乳中, 又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(11)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良, 消化管手術等）を有する者</p> <p>(12)肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(13)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上, 又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(14)スクリーニング時（Visit 1）前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者, あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者</p> <p>(15)スクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に治験に参加した者</p> <p>(16)中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤）, ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 14 日以内に服用した者, 又はセントジョーンズワートをスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に服用した者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>二重盲検期：エスゾピクロン 3 mg, プラセボ</p> <p>非盲検期：エスゾピクロン 3 mg</p> <p>就寝時に投与した。</p> <p>二重盲検期の最大投与期間は約 6 ヶ月（スクリーニング：2 週間, 治療期：6 ヶ月）。非盲検期では 6 ヶ月。被験者は, 少なくとも 1 週間（7 日間, 1 日 1 回投与）に 3 回あるいは 1 ヶ月（30 日間, 1 日 1 回投与）あたり 15 回投与した場合に投与継続できることとした。</p> <p>フォローアップ期間として 1 週間を設けた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 併用薬剤<br>併用療法          | <p>睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤又は睡眠薬として用いられる薬剤は併用禁止とした。カフェインを含有する一般用医薬品の鎮痛剤は投与開始（Visit 2）前の 3 日間は中止とした。</p> <p>慢性疾患に対する医療用医薬品は少なくともスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日間, 用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品（鎮痛剤, 外用軟膏剤等）についても併用可能とした。</p> <p>経口剤によるホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者については, 治験期間を通じて各日の同一時刻に服用することとした。服用時刻は医学的事象調査票に記録した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-292 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-291 試験方法の概略（外国 190-049 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目 | <p>有効性：<br/>           主要評価項目：睡眠潜時<br/>           主な副次評価項目：総睡眠時間</p> <p>安全性：<br/>           有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，身体所見（簡便な神経学的検査を含む），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 解析方法 | <p>すべての解析は ITT（無作為化され，少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。検定は特に断りのない限り，有意水準両側 5% とした。二重盲検期の要約を投与群ごと（エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群）に示した。非盲検期については，二重盲検期の投与群ごと（エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群）及び全期間のエスゾピクロン群の要約を示した。</p> <p>有効性：<br/>           主観的な睡眠パラメータは，自動音声応答システムを用いて得られた各被験者の 1 週間の平均を利用して 30 日間の平均値を算出した。各月の平均を算出するには，任意の 30 日の期間で少なくとも 2 個のデータが必要である。任意の 30 日の期間で 1 個のデータだけしか利用できない場合は，各月の平均は 1 月前の月次平均と当該データの和を 2 で割って得た。最初の 30 日に 1 個のデータだけしか利用できない場合は，最初の 30 日は欠測とした。任意の 30 日の期間に利用できるデータがない場合は，1 月前の月次平均を翌 30 日のデータとして利用した（LOCF）。</p> <p>有効性の主要評価項目は二重盲検期後半の睡眠潜時（「後半 3 ヶ月間の平均値」=4, 5, 6 ヶ月の月平均の平均），主な副次評価項目は後半 3 ヶ月間の総睡眠時間とした。二重盲検期の前半 3 ヶ月間の平均値（1, 2, 3 ヶ月の月平均の平均），各治療期（二重盲検期，非盲検期，全期間のエスゾピクロン）の月平均は睡眠潜時，総睡眠時間に関する補助的な副次評価項目とした。</p> <p>主要評価項目の睡眠潜時，主な副次評価項目の総睡眠時間について，二重盲検期の後半 3 ヶ月間の平均値を元にエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群を比較した。投与群間の比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。</p> <p>副次評価項目の主観的睡眠変数について，二重盲検期の前半 3 ヶ月間と後半 3 ヶ月間の平均値及び月平均の比較を順位変換したデータに対して主要評価項目と同様な方法で実施した。</p> <p>二重盲検期のすべての主観的睡眠変数については，LOCF 法を用いずに月平均も算出し，順位変換したデータに対して主要評価項目と同一の方法で群間比較した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-291 試験方法の概略（外国 190-049 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>（続き） | <p>安全性：</p> <p>安全性の解析はすべて安全性解析対象集団で実施した。治験薬の投与後に発現した有害事象は治験薬投与開始以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した事象とした。治験薬の投与後に発現した有害事象は投与群ごと並びに COSTART の器官別大分類及び基本語（PT）ごとに投与期（二重盲検期，非盲検期，全期間のエスゾピクロン）別に集計した。治験薬の投与中止日から 14 日以内に発現した有害事象は治験薬の投与後に発現した有害事象とみなした。</p> <p>臨床検査値及び心電図は，要約統計量及び推移図で示し，臨床的に重要な臨床検査値異常は別途集計した。同様に，二重盲検期についてのみ臨床検査値の経時的変化と心電図結果を投与群ごとに集計した。バイタルサインは要約統計量を算出した。</p> <p>翌日の機能，QOL のパラメータの解析は ITT で実施した。翌日の機能を示す各パラメータは各治療期（二重盲検期，非盲検期，全期間のエスゾピクロン）の各月の要約統計量を算出し，投与群ごとに示した。1～6 ヶ月の各月の平均は 30 日間と想定して算出した。二重盲検期については，1～3 ヶ月及び 4～6 ヶ月の平均も示した。</p> |
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>症例数の設定にあたっては，ICH-E1 のガイドラインを参照の上，治験途中の中止・脱落例の予想値を踏まえ，少なくとも 6 ヶ月間治験薬を投与される被験者のデータが 300 例，12 ヶ月間治験薬を投与される被験者は 100 例必要なことを考慮し，エスゾピクロン 3 mg 群に約 600 例，プラセボ群に約 200 例を割り付けた。プラセボ群は二重盲検期における有効性と有害事象の発現率を比較するために設置し，プラセボ群の症例数は統計よりも現実的な面を考慮して設定した。治験途中で投与を中止した被験者の補充はしなかった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 目標症例数        | 約 800 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 実施施設         | 70 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-292 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-049 試験）

| 観察・検査項目                  | スクリーニング |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
|--------------------------|---------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------------|
| Visit                    | 1       | 2   | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15                |
| 時期（日）                    | -14～0   | 投与前 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 30±5 | 5～7 <sup>a)</sup> |
| 同意取得                     | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 選択基準・除外基準の確認             | ○       | ○   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 既往歴／<br>精神医学的病歴          | ○       | ○   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 睡眠歴                      | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 胸部 X 線                   | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| マンモグラフィー                 | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 甲状腺測定                    | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 併用薬剤                     | ○       | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| 身体所見 <sup>b)</sup>       | ○       | ○   |      |      | ○    |      |      | ○    |      |      | ○    |      |      | ○    | ○                 |
| 体位性バイタルサイン               | ○       | ○   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 12 誘導心電図                 | ○       |     | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| 臨床検査                     | ○       |     | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| B 型・C 型肝炎検査              | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 血清中妊娠検査                  | ○       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | ○                 |
| 尿中妊娠検査                   |         | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |                   |
| 尿中薬物検査                   | ○       | ○   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                   |
| 治験薬投与                    |         | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |      |                   |
| 服薬状況の記録                  |         |     | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |                   |
| QOL 調査票<br>(Q-LES-Q)     |         | ○   |      |      | ○    |      |      | ○    |      |      | ○    |      |      | ○    | ○                 |
| 自動音声応答システム <sup>c)</sup> |         | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| 有害事象                     | ○       | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| 医学的事象調査票                 | ○       | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○                 |
| 制限規定の確認                  |         | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |                   |

a)最終投与の 5～7 日後に各検査を完了する。

b)検査項目には座位でのバイタルサイン、体重、簡便な神経学的検査を含む。

c)Visit2 は投与前の夜、Visit 15 は夜、その他は±1 の範囲で夜

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-64 に示した。スクリーニングされた症例は 1194 例であった。無作為化された 791 例のうち 3 例が治験薬の投与を受けなかったため、すべての解析から除外され、788 例（プラセボ群 195 例、エスゾピクロン 3 mg 群 593 例）が有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団となった。

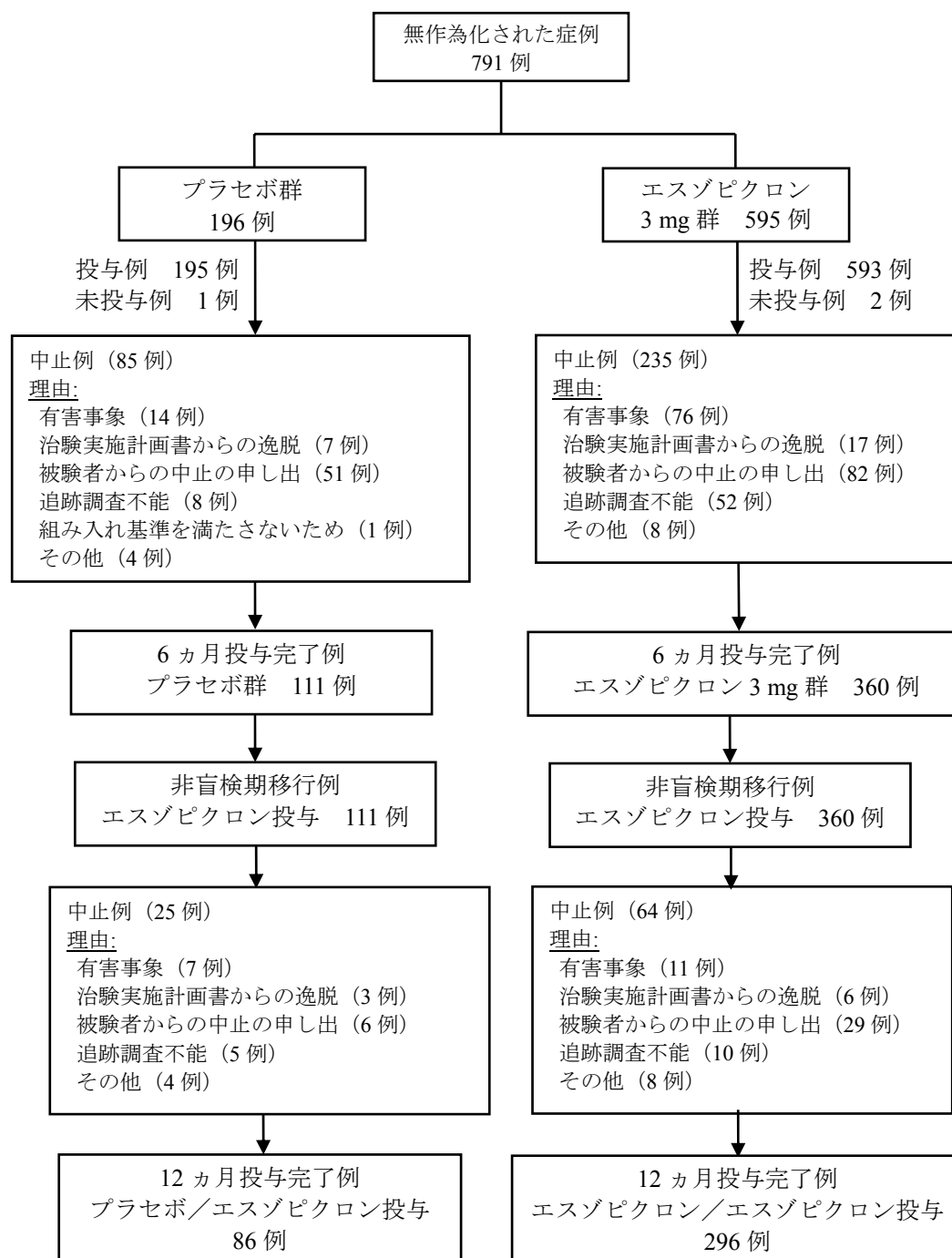


図 2.7.6-64 症例の内訳（外国 190-049 試験）

（添付資料5.3.5.1.8の図10-1-1から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

二重盲検期における中止例の内訳を表 2.7.6-293 に示した。無作為化された 791 例のうち中止例はプラセボ群 85 例 (43.4%), エスゾピクロン 3 mg 群 235 例 (39.5%) であり, 主な中止例の理由は「被験者からの中止の申し出」プラセボ群 51 例 (26.0%), エスゾピクロン 3 mg 群 82 例 (13.8%), 「有害事象」プラセボ群 14 例 (7.1%), エスゾピクロン 3 mg 群 76 例 (12.8%) であった。

表 2.7.6-293 中止例の内訳 (二重盲検期 : 6 カ月) (外国 190-049 試験)

|                | プラセボ群      | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | 合計         |
|----------------|------------|-------------------|------------|
| 無作為化された症例 合計   | 196        | 595               | 791        |
| 投与例            | 195 (99.5) | 593 (99.7)        | 788 (99.6) |
| 完了例            | 111 (56.6) | 360 (60.5)        | 471 (59.5) |
| 中止例            | 85 (43.4)  | 235 (39.5)        | 320 (40.5) |
| 中止理由           |            |                   |            |
| 有害事象           | 14 (7.1)   | 76 (12.8)         | 90 (11.4)  |
| 治験実施計画書からの逸脱   | 7 (3.6)    | 17 (2.9)          | 24 (3.0)   |
| 被験者からの中止の申し出   | 51 (26.0)  | 82 (13.8)         | 133 (16.8) |
| 追跡調査不能         | 8 (4.1)    | 52 (8.7)          | 60 (7.6)   |
| 組み入れ基準を満たさないため | 1 (0.5)    | 0 (0.0)           | 1 (0.1)    |
| その他            | 4 (2.0)    | 8 (1.3)           | 12 (1.5)   |

数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 10.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6.28.3 被験者背景

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 788 例における被験者背景を表 2.7.6-294 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-294 被験者背景（二重盲検期；6ヵ月）（ITT）（外国 190-049 試験）

| 項目                      | 分類                                                                        | プラセボ群<br>(n=195)                                                                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=593)                                                       |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢（歳）                   | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 43.2 ± 11.1<br>21 - 65                                                           | 44.3 ± 11.4<br>21 - 69                                                             |
| 性別                      | 男<br>女                                                                    | 70 (35.9)<br>125 (64.1)                                                          | 220 (37.1)<br>373 (62.9)                                                           |
| 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 168.1 ± 9.7<br>145 - 193                                                         | 169.0 ± 9.6<br>137 - 196                                                           |
| 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 79.1 ± 21.8<br>42 - 171                                                          | 84.5 ± 22.2<br>37 - 168                                                            |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 27.8 ± 6.5<br>15 - 49                                                            | 29.5 ± 7.2<br>17 - 59                                                              |
| 通常の睡眠潜時                 | 10 分未満<br>10 分以上 16 分未満<br>16 分以上 31 分未満<br>31 分以上 46 分未満<br>46 分以上<br>不明 | 10 (5.1)<br>8 (4.1)<br>23 (11.8)<br>53 (27.2)<br>101 (51.8)<br>0 (0.0)           | 21 (3.5)<br>25 (4.2)<br>77 (13.0)<br>175 (29.5)<br>290 (48.9)<br>5 (0.8)           |
| 通常の総睡眠時間                | 5 時間以下<br>5～6 時間以下<br>6～6.5 時間以下<br>6.5～7 時間以下<br>7～8 時間以下<br>8 時間～<br>不明 | 108 (55.4)<br>54 (27.7)<br>26 (13.3)<br>3 (1.5)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) | 347 (58.5)<br>158 (26.6)<br>62 (10.5)<br>18 (3.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>5 (0.8) |
| 通常の中途覚醒回数               | 0 回<br>1～2 回<br>3～5 回<br>6 回以上<br>不明                                      | 3 (1.5)<br>70 (35.9)<br>110 (56.4)<br>12 (6.2)<br>0 (0.0)                        | 14 (2.4)<br>228 (38.4)<br>272 (45.9)<br>77 (13.0)<br>2 (0.3)                       |
| 通常<br>の<br>夜間覚醒時間       | 0 分<br>30 分未満<br>30 分以上 1 時間以下<br>1～2 時間未満<br>2 時間以上<br>不明                | 4 (2.1)<br>39 (20.0)<br>50 (25.6)<br>40 (20.5)<br>62 (31.8)<br>0 (0.0)           | 11 (1.9)<br>107 (18.0)<br>191 (32.2)<br>116 (19.6)<br>163 (27.5)<br>5 (0.8)        |

性別，通常の睡眠潜時，通常の総睡眠時間，通常の中途覚醒回数及び通常  
の夜間覚醒時間の数値は例数（%）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.1.3A，表 14.1.4A から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28.4 有効性の結果

本試験の有効性の結果の要約を表 2.7.6-295 に示した。エスゾピクロン 3 mg 群は投与後 4～6 ヶ月及び二重盲検期 6 ヶ月投与の各投与期間で、いずれの睡眠評価項目（睡眠導入、睡眠維持及び睡眠の質）においてもプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。

表 2.7.6-295 主な有効性評価の結果（ITT）（外国 190-049 試験）

| 評価項目（投与後 4～6 ヶ月の平均）         | プラセボ群<br>(n=195)              | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=593)       |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 解析対象例数                      | 172                           | 543                                |
| 睡眠導入                        |                               |                                    |
| 睡眠潜時（分）（主要評価項目）             | 44.8<br>(4.1 – 330.0)<br>–    | 31.7<br>(2.1 – 565.0)<br><0.0001   |
| 睡眠維持                        |                               |                                    |
| 総睡眠時間（分）（主な副次評価項目）          | 345.1<br>(136.0 – 500.0)<br>– | 381.7<br>(73.2 – 555.0)<br><0.0001 |
| 中途覚醒回数（副次評価項目）              | 2.2<br>(0.0 – 24.5)<br>–      | 1.6<br>(0.0 – 9.5)<br><0.0001      |
| 中途覚醒時間（分）（副次評価項目）           | 35.7<br>(0.0 – 472.5)<br>–    | 22.5<br>(0.0 – 553.3)<br>0.0008    |
| 週あたりの覚醒した夜の回数（副次評価項目）       | 5.3<br>(0.0 – 7.0)<br>–       | 4.0<br>(0.0 – 7.0)<br><0.0001      |
| 睡眠の質                        |                               |                                    |
| 睡眠の質 <sup>a)</sup> （副次評価項目） | 5.7<br>(0.0 – 9.8)<br>–       | 6.5<br>(0.0 – 10.0)<br><0.0001     |

上段の値は投与群ごとの中央値、中段は最小値–最大値、下段はプラセボ群との比較（p値）を示す。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

a) 0=悪かった（poor）、10=非常によかった（excellent）とした整数値でのアナログスケールの評価（表 2.7.6-296、表 2.7.6-297、表 2.7.6-298、表 2.7.6-299、表 2.7.6-300、表 2.7.6-301から抜粋）

## 2.7.6.28.4.1 睡眠潜時（主要評価項目）

ITTにおける二重盲検期（投与後 1～6 ヶ月）の睡眠潜時を表 2.7.6-296 に示し、二重盲検期及び非盲検期の睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-65 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群に比べて投与後 4～6 ヶ月の睡眠潜時の平均を有意に短縮させた（ $p<0.0001$ ；分散分析）。投与後 6 ヶ月において睡眠潜時の中央値はプラセボ群の 45.0 分に対し、エスゾピクロン 3 mg 群では 30.0 分であった。エスゾピクロン 3 mg 群の睡眠潜時の短縮は非盲検期の投与後 7～12 ヶ月も維持されていた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-296 睡眠潜時 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 64.7             | 46.7                     |
|                 | 標準偏差      | 56.4             | 45.6                     |
|                 | 中央値       | 44.8             | 31.7                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 4.1 - 330.0      | 2.1 - 565.0              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均 | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 66.1             | 45.3                     |
|                 | 標準偏差      | 54.8             | 40.0                     |
|                 | 中央値       | 50.8             | 32.1                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 5.0 - 330.0      | 4.8 - 373.3              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数        | 165              | 531                      |
|                 | 平均値       | 71.3             | 44.3                     |
|                 | 標準偏差      | 59.8             | 36.5                     |
|                 | 中央値       | 52.5             | 31.3                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 5.0 - 330.0      | 4.3 - 230.0              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数        | 171              | 540                      |
|                 | 平均値       | 65.4             | 45.1                     |
|                 | 標準偏差      | 56.9             | 46.2                     |
|                 | 中央値       | 50.0             | 30.0                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 5.0 - 330.0      | 3.5 - 508.8              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 63.2             | 46.3                     |
|                 | 標準偏差      | 57.1             | 53.9                     |
|                 | 中央値       | 45.0             | 30.0                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 3.0 - 330.0      | 2.5 - 565.0              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 64.3             | 47.8                     |
|                 | 標準偏差      | 59.8             | 49.8                     |
|                 | 中央値       | 45.0             | 30.0                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 3.0 - 346.0      | 2.6 - 565.0              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 66.6             | 45.3                     |
|                 | 標準偏差      | 74.6             | 45.4                     |
|                 | 中央値       | 43.8             | 30.0                     |
|                 | 最小値 - 最大値 | 3.7 - 620.0      | 1.8 - 565.0              |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-296 睡眠潜時 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数        | 172              | 543                      |
|        | 平均値       | 63.1             | 47.0                     |
|        | 標準偏差      | 57.9             | 50.6                     |
|        | 中央値       | 45.0             | 30.0                     |
|        | 最小値 - 最大値 | 2.8 - 330.0      | 2.0 - 565.0              |
|        | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                 |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料5.3.5.1.8の表11.4.1.1-1を改変)

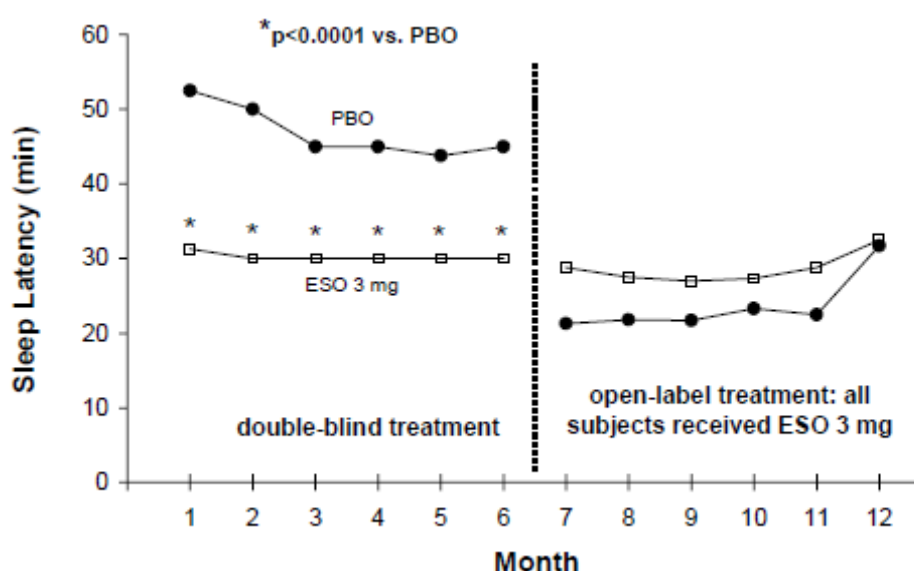


図 2.7.6-65 睡眠潜時 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化 (ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.1.2-1)

## 2.7.6.28.4.2 総睡眠時間 (主な副次評価項目)

ITT における二重盲検期 (投与後 1~6 ヶ月) の総睡眠時間を表 2.7.6-297 に、二重盲検期及び非盲検期の総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-66 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群に比べて投与後 4~6 ヶ月の総睡眠時間の平均を有意に延長させた ( $p<0.0001$ ; 分散分析)。投与後 6 ヶ月の総睡眠時間の中央値はプラセボ群の 345.0 分に対し、エスゾピクロン 3 mg 群では 382.5 分であった。エスゾピクロン 3 mg 群の総睡眠時間の延長は非盲検期の投与後 7~12 ヶ月も維持されていた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-297 総睡眠時間 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 341.1            | 377.3                    |
|                 | 標準偏差      | 72.4             | 69.2                     |
|                 | 中央値       | 345.1            | 381.7                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 136.0 - 500.0    | 73.2 - 555.0             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均 | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 338.1            | 377.1                    |
|                 | 標準偏差      | 67.2             | 63.7                     |
|                 | 中央値       | 342.5            | 382.5                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 137.5 - 486.7    | 79.6 - 555.0             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数        | 165              | 531                      |
|                 | 平均値       | 333.1            | 373.9                    |
|                 | 標準偏差      | 69.8             | 67.5                     |
|                 | 中央値       | 337.5            | 375.0                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 131.3 - 487.5    | 90.0 - 562.5             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数        | 171              | 540                      |
|                 | 平均値       | 339.1            | 379.7                    |
|                 | 標準偏差      | 79.8             | 68.9                     |
|                 | 中央値       | 345.0            | 385.0                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 670.0      | 73.8 - 590.0             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 341.7            | 378.2                    |
|                 | 標準偏差      | 69.6             | 70.5                     |
|                 | 中央値       | 348.8            | 382.5                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 145.0 - 500.0    | 75.0 - 570.0             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 345.6            | 375.6                    |
|                 | 標準偏差      | 73.6             | 72.1                     |
|                 | 中央値       | 360.0            | 379.4                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 142.5 - 505.0    | 73.2 - 610.7             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 338.4            | 377.8                    |
|                 | 標準偏差      | 77.9             | 71.7                     |
|                 | 中央値       | 340.6            | 382.5                    |
|                 | 最小値 - 最大値 | 123.0 - 500.0    | 75.0 - 600.0             |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-297 総睡眠時間 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数        | 172              | 543                      |
|        | 平均値       | 339.3            | 378.3                    |
|        | 標準偏差      | 77.1             | 72.3                     |
|        | 中央値       | 345.0            | 382.5                    |
|        | 最小値 - 最大値 | 142.5 - 520.0    | 71.3 - 555.0             |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料5.3.5.1.8の表11.4.1.2-1を改変)

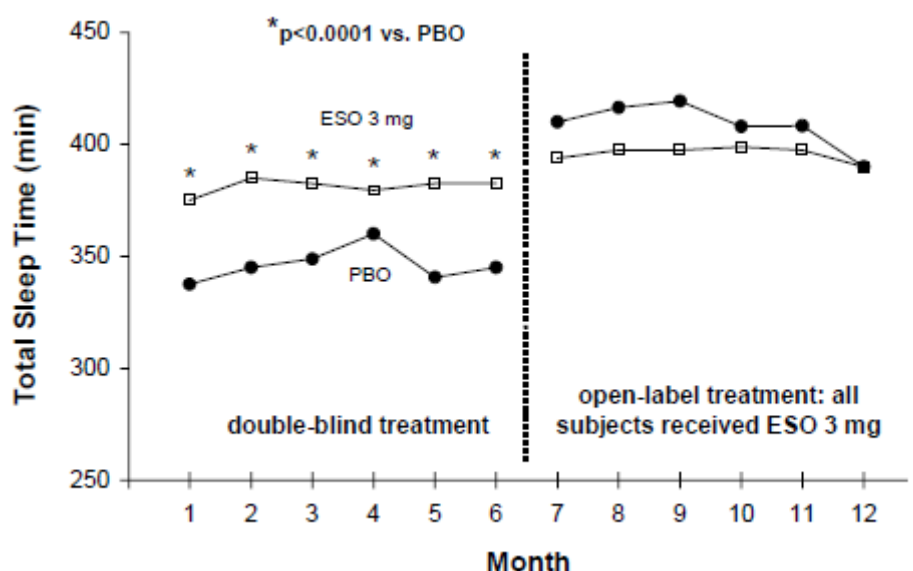


図 2.7.6-66 総睡眠時間 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化 (ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.2.2-1)

## 2.7.6.28.4.3 中途覚醒回数 (副次評価項目)

ITT における二重盲検期 (投与後 1~6 ヶ月) の中途覚醒回数を表 2.7.6-298 に、二重盲検期及び非盲検期の中途覚醒回数の中央値を図 2.7.6-67 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均、投与後 1~6 ヶ月の各月中途覚醒回数を有意に減少させた (いずれも  $p<0.0001$ ; 分散分析)。投与後 6 ヶ月では、エスゾピクロン 3 mg 群の中途覚醒回数の中央値はプラセボ群の 2.0 回に対して 1.6 回であった。エスゾピクロン 3 mg 群の中途覚醒回数の減少は非盲検期の投与後 7~12 ヶ月も維持されていた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-298 中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 中途覚醒回数    | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 2.5              | 1.9                      |
|                 | 標準偏差      | 2.7              | 1.5                      |
|                 | 中央値       | 2.2              | 1.6                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 9.5                |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均 | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 2.7              | 2.0                      |
|                 | 標準偏差      | 2.6              | 1.3                      |
|                 | 中央値       | 2.3              | 1.8                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 9.5                |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数        | 165              | 531                      |
|                 | 平均値       | 2.8              | 2.1                      |
|                 | 標準偏差      | 2.6              | 1.4                      |
|                 | 中央値       | 2.5              | 2.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 12.0               |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数        | 171              | 540                      |
|                 | 平均値       | 2.8              | 2.0                      |
|                 | 標準偏差      | 2.8              | 1.5                      |
|                 | 中央値       | 2.3              | 1.9                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 12.0               |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 2.6              | 1.9                      |
|                 | 標準偏差      | 2.7              | 1.5                      |
|                 | 中央値       | 2.0              | 1.7                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 12.8               |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数        | 171              | 542                      |
|                 | 平均値       | 2.6              | 1.9                      |
|                 | 標準偏差      | 2.6              | 1.5                      |
|                 | 中央値       | 2.2              | 1.6                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 12.8               |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数        | 172              | 543                      |
|                 | 平均値       | 2.5              | 1.9                      |
|                 | 標準偏差      | 2.7              | 1.6                      |
|                 | 中央値       | 2.0              | 1.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 11.0               |
|                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-298 中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 中途覚醒回数    | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数        | 172              | 543                      |
|        | 平均値       | 2.6              | 1.9                      |
|        | 標準偏差      | 2.7              | 1.5                      |
|        | 中央値       | 2.0              | 1.6                      |
|        | 最小値 - 最大値 | 0.0 - 24.5       | 0.0 - 9.5                |
|        | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                 |

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 11.4.1.3.2-1 を改変)

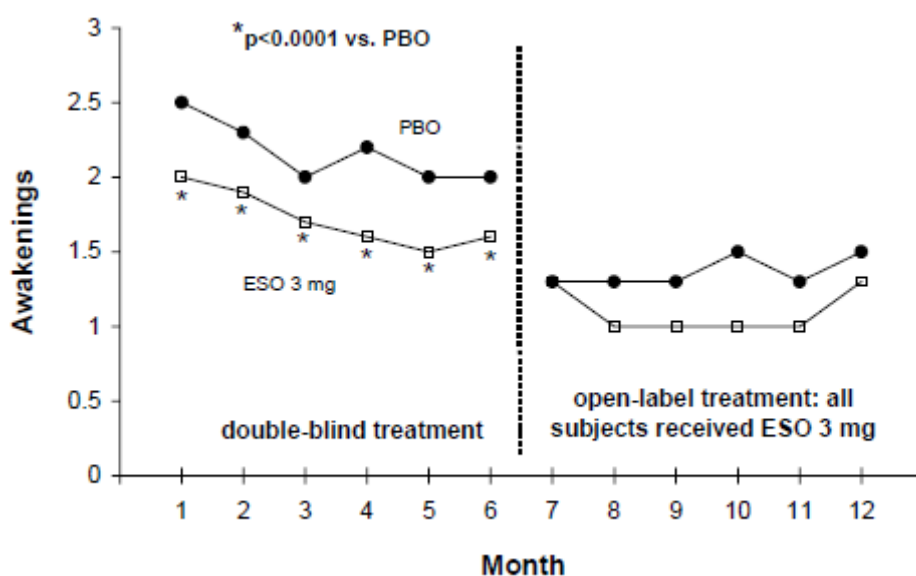


図 2.7.6-67 中途覚醒回数 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化 (ITT) (外国 190-049 試験)

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.3.2-1)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン

## 2.7.6.28.4.4 中途覚醒時間 (副次評価項目)

ITT における二重盲検期 (投与後 1~6 ヶ月) の中途覚醒時間を表 2.7.6-299 に, 二重盲検期及び非盲検期の中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-68 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均, 投与後 1~6 ヶ月の各月で中途覚醒時間を有意に短縮させた (それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p=0.0008$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0020$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0032$ ; 分散分析)。投与後 6 ヶ月の中途覚醒時間の中央値はプラセボ群の 30.0 分に対し, エスゾピクロン 3 mg 群では 21.0 分であった。エスゾピクロン 3 mg 群の中途覚醒時間の短縮は非盲検期の投与後 7~12 ヶ月も維持されていた。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-299 中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|------------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数         | 172              | 543                      |
|                 | 平均値        | 52.5             | 43.0                     |
|                 | 標準偏差       | 63.0             | 58.6                     |
|                 | 中央値        | 35.7             | 22.5                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 553.3              |
|                 | プラセボ群との比較  | p=0.0008         |                          |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均 | 例数         | 171              | 542                      |
|                 | 平均値        | 59.2             | 44.7                     |
|                 | 標準偏差       | 63.4             | 54.5                     |
|                 | 中央値        | 39.4             | 26.9                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 569.2              |
|                 | プラセボ群との比較  | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数         | 165              | 531                      |
|                 | 平均値        | 62.8             | 47.4                     |
|                 | 標準偏差       | 77.2             | 77.7                     |
|                 | 中央値        | 36.7             | 23.8                     |
|                 | 最小値-最大値    | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 1055.0             |
|                 | プラセボ群との比較  | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数         | 171              | 540                      |
|                 | 平均値        | 58.8             | 44.4                     |
|                 | 標準偏差       | 71.8             | 64.5                     |
|                 | 中央値        | 35.0             | 22.5                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 573.8              |
|                 | プラセボ群との比較  | p=0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数         | 171              | 542                      |
|                 | 平均値        | 56.1             | 42.2                     |
|                 | 標準偏差       | 67.2             | 70.1                     |
|                 | 中央値        | 36.4             | 20.0                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 900.0              |
|                 | プラセボ群との比較  | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数         | 171              | 542                      |
|                 | 平均値        | 51.1             | 42.3                     |
|                 | 標準偏差       | 63.3             | 56.9                     |
|                 | 中央値        | 31.3             | 21.5                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 450.0              |
|                 | プラセボ群との比較  | p=0.0020         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数         | 172              | 543                      |
|                 | 平均値        | 58.5             | 42.5                     |
|                 | 標準偏差       | 85.2             | 65.1                     |
|                 | 中央値        | 34.4             | 21.3                     |
|                 | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 741.5      | 0.0 - 580.0              |
|                 | プラセボ群との比較  | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-299 中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|------------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数         | 172              | 543                      |
|        | 平均値        | 48.2             | 44.2                     |
|        | 標準偏差       | 59.4             | 74.2                     |
|        | 中央値        | 30.0             | 21.0                     |
|        | 最小値 - 最大値  | 0.0 - 472.5      | 0.0 - 750.0              |
|        | プラセボ群との比較  | p=0.0032         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 11.4.1.3.1-1 を改変)

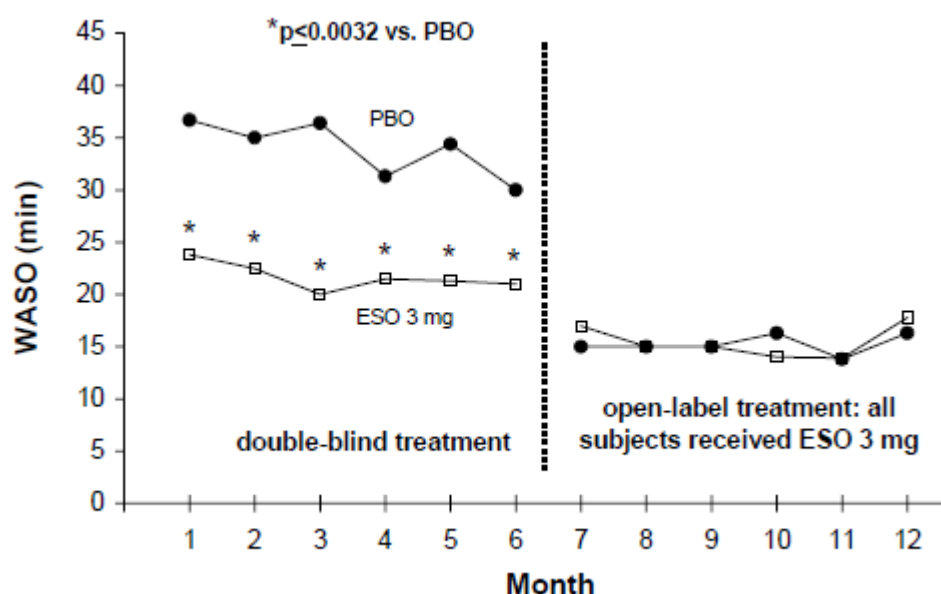


図 2.7.6-68 中途覚醒時間 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化 (ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン, WASO : 中途覚醒時間

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.3.1-1)

## 2.7.6.28.4.5 睡眠の質 (副次評価項目)

ITT における二重盲検期 (投与後 1~6 ヶ月) の睡眠の質を表 2.7.6-300 に、二重盲検期及び非盲検期の睡眠の質の中央値を図 2.7.6-69 に示した。睡眠の質は 0=悪かった (poor) から 10=非常によかった (excellent) の評価尺度 (整数値でのアナログスケール) により評価を行った。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均、投与後 1~6 ヶ月の各月で睡眠の質が有意に高かった (いずれも  $p<0.0001$ ; 分散分析)。投与後 6 ヶ月ではエスゾピクロン 3 mg 群の中央値はプラセボ群の 5.5 に対し 6.5 であった。エスゾピクロン 3 mg 群の睡眠の質の改善効果は投与後 7~12 ヶ月も維持されていた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-300 睡眠の質 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 睡眠の質 <sup>a)</sup> | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数                 | 172              | 543                      |
|                 | 平均値                | 5.4              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.7              | 1.7                      |
|                 | 中央値                | 5.7              | 6.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.0 - 9.8        | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後1～3ヵ月<br>の平均 | 例数                 | 171              | 542                      |
|                 | 平均値                | 5.2              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.5              | 1.6                      |
|                 | 中央値                | 5.3              | 6.4                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.9 - 8.9        | 0.1 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数                 | 165              | 531                      |
|                 | 平均値                | 5.0              | 6.2                      |
|                 | 標準偏差               | 1.7              | 1.8                      |
|                 | 中央値                | 5.3              | 6.3                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.3 - 9.0        | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数                 | 171              | 540                      |
|                 | 平均値                | 5.3              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.7              | 1.7                      |
|                 | 中央値                | 5.5              | 6.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.3 - 10.0       | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数                 | 171              | 542                      |
|                 | 平均値                | 5.3              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.7              | 1.7                      |
|                 | 中央値                | 5.5              | 6.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.0 - 9.3        | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数                 | 171              | 542                      |
|                 | 平均値                | 5.5              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.7              | 1.8                      |
|                 | 中央値                | 5.7              | 6.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.0 - 10.0       | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数                 | 172              | 543                      |
|                 | 平均値                | 5.3              | 6.4                      |
|                 | 標準偏差               | 1.8              | 1.7                      |
|                 | 中央値                | 5.5              | 6.5                      |
|                 | 最小値 - 最大値          | 0.0 - 9.5        | 0.0 - 10.0               |
|                 | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a) 0=悪かった (poor) , 10=非常に良かった (excellent) とした整数値でのアナログスケールの評価

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-300 睡眠の質 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 睡眠の質 <sup>a)</sup> | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|--------------------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数                 | 172              | 543                      |
|        | 平均値                | 5.5              | 6.4                      |
|        | 標準偏差               | 1.8              | 1.8                      |
|        | 中央値                | 5.5              | 6.5                      |
|        | 最小値 - 最大値          | 0.0 - 10.0       | 0.0 - 10.0               |
|        | プラセボ群との比較          | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値でのアナログスケールの評価  
(添付資料 5.3.5.1.8 の表 11.4.1.3.3-1 を改変)

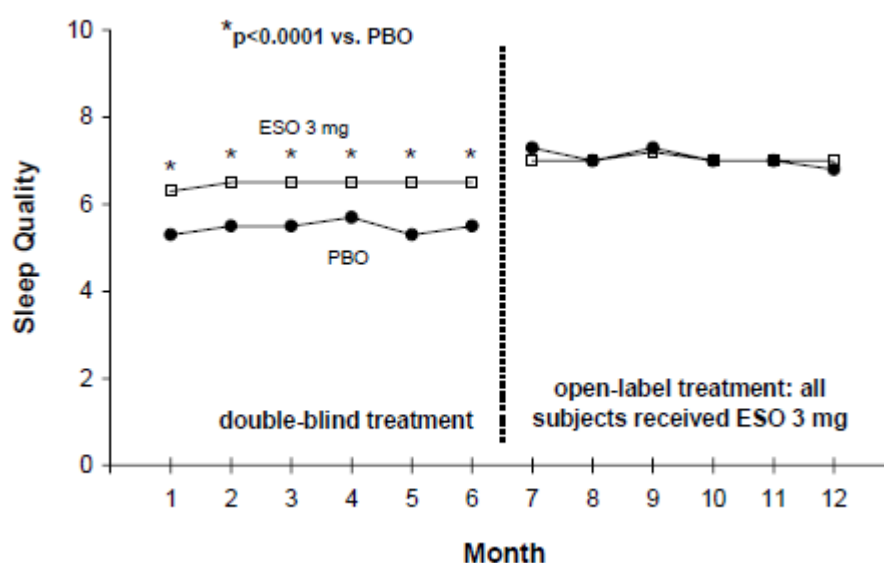


図 2.7.6-69 睡眠の質 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化  
(ITT) (外国 190-049 試験)

PBO: プラセボ, ESO: エスゾピクロン

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.3.3-1)

## 2.7.6.28.4.6 週あたりの覚醒した夜の回数 (副次評価項目)

ITT における二重盲検期 (投与後 1~6 ヶ月) の週あたりの覚醒した夜の回数を表 2.7.6-301 に、二重盲検期及び非盲検期の中央値の推移を図 2.7.6-70 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して週あたりの覚醒した夜の回数を減少させた。これらの結果は投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均、投与後 1~6 ヶ月の各月で有意差がみられた (投与後 6 ヶ月は  $p=0.0001$ , その他は  $p<0.0001$ ; 分散分析)。投与後 6 ヶ月ではエスゾピクロン 3 mg 群の週あたりの覚醒した夜の回数の中央値はプラセボ群の 5.2 に対して 4.0 であった。エスゾピクロン 3 mg 群の週あたりの覚醒した夜の回数の減少は投与後 7~12 ヶ月も維持されていた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-301 週あたりの覚醒した夜の回数 (ITT) (外国 190-049 試験)

| 評価時期            | 週あたりの覚醒した夜の回数 | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|-----------------|---------------|------------------|--------------------------|
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均 | 例数            | 172              | 543                      |
|                 | 平均値           | 4.7              | 3.9                      |
|                 | 標準偏差          | 2.2              | 2.4                      |
|                 | 中央値           | 5.3              | 4.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均 | 例数            | 171              | 542                      |
|                 | 平均値           | 4.9              | 4.0                      |
|                 | 標準偏差          | 1.9              | 2.1                      |
|                 | 中央値           | 5.5              | 3.9                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後1ヵ月          | 例数            | 165              | 531                      |
|                 | 平均値           | 5.0              | 4.1                      |
|                 | 標準偏差          | 1.9              | 2.2                      |
|                 | 中央値           | 5.5              | 4.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後2ヵ月          | 例数            | 171              | 540                      |
|                 | 平均値           | 4.9              | 3.9                      |
|                 | 標準偏差          | 2.1              | 2.3                      |
|                 | 中央値           | 5.3              | 3.8                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月          | 例数            | 171              | 542                      |
|                 | 平均値           | 4.8              | 3.9                      |
|                 | 標準偏差          | 2.2              | 2.4                      |
|                 | 中央値           | 5.3              | 4.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月          | 例数            | 171              | 542                      |
|                 | 平均値           | 4.7              | 3.9                      |
|                 | 標準偏差          | 2.3              | 2.4                      |
|                 | 中央値           | 5.3              | 4.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月          | 例数            | 172              | 543                      |
|                 | 平均値           | 4.7              | 3.9                      |
|                 | 標準偏差          | 2.2              | 2.5                      |
|                 | 中央値           | 5.3              | 4.0                      |
|                 | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|                 | プラセボ群との比較     | p<0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-301 週あたりの覚醒した夜の回数 (ITT) (外国 190-049 試験) (続き)

| 評価時期   | 週あたりの覚醒した夜の回数 | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=593) |
|--------|---------------|------------------|--------------------------|
| 投与後6ヵ月 | 例数            | 172              | 543                      |
|        | 平均値           | 4.7              | 3.9                      |
|        | 標準偏差          | 2.4              | 2.5                      |
|        | 中央値           | 5.2              | 4.0                      |
|        | 最小値 - 最大値     | 0.0 - 7.0        | 0.0 - 7.0                |
|        | プラセボ群との比較     | p=0.0001         |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 11.4.1.3.4-1 を改変)

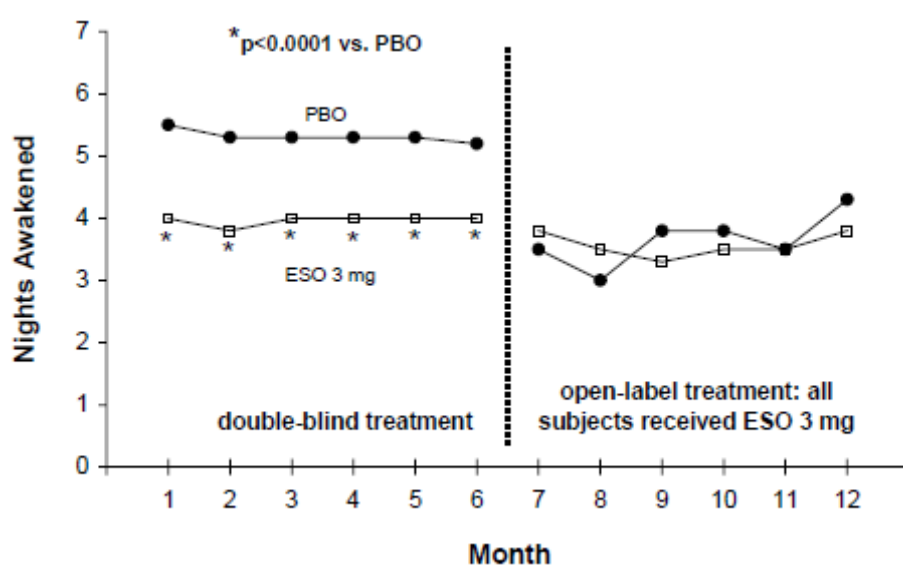


図 2.7.6-70 週あたりの覚醒した夜の回数 (中央値) の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化 (ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン

(添付資料 5.3.5.1.8 の図 11.4.1.3.4-1)

## 2.7.6.28.4.7 耐性

エスゾピクロン 3 mg 群に対する耐性はみられなかった。エスゾピクロン 3 mg 群のすべての改善効果は投与後 12 ヶ月まで持続しており、睡眠潜時と総睡眠時間の結果はエスゾピクロン群の中止例と完了例で同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28.5 安全性の結果

## 2.7.6.28.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-302 に示した。

二重盲検期における全体の有害事象の発現率はプラセボ群 70.8% (138/195 例) , エスゾピクロン 3 mg 群 81.1% (481/593 例) , 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率はプラセボ群 38.5% (75/195 例) , エスゾピクロン 3 mg 群 58.5% (347/593 例) であり, プラセボ群よりもエスゾピクロン 3 mg 群の発現率の方が高かった。非盲検期の投与後 6 ヶ月における全体の有害事象発現率は 75.2% (354/471 例) であり, 二重盲検期のプラセボ群の発現率と同様であった。重症度が高度の有害事象発現率は二重盲検期のプラセボ群 11.3% (22/195 例) , 二重盲検期のエスゾピクロン 3 mg 群 12.1% (72/593 例) , 非盲検期のエスゾピクロン 3 mg 群 10.0% (36/360 例) で同様であった。

エスゾピクロン投与に関連する死亡例はなかった。1 例は心筋梗塞のため二重盲検期への無作為化前のスクリーニング期に死亡した。二重盲検期の投与開始から投与後 30 日までに 重篤な有害事象が 19 例 20 件に発現し, その内訳はエスゾピクロン 3 mg 群が 17 例 (2.9%) , プラセボ群で 2 例 (1.0%) であった。二重盲検期において最も発現率の高かった重篤な有害事象は, 胸痛, 胃腸障害であった。非盲検期において投与開始から投与後 30 日までに重篤な有害事象が 11 例に発現した。これらの被験者のうち二重盲検期にエスゾピクロン 3 mg が 7 例に投与され, 4 例にプラセボが投与された。全般的に非盲検期に発現した重篤な有害事象の種類に一定の傾向はみられなかった。

二重盲検期にエスゾピクロン 3 mg 群の有害事象により治験中止に至った被験者は 12.8% (76/593 例) であり, プラセボ群の 7.1% (14/195 例) と比べてやや高かった。しかしながら, 投与後 6 ヶ月の非盲検期の有害事象により治験中止に至った被験者は 3.8% (18/471 例) であり, 二重盲検期の発現率と比較して低かった。非盲検期において有害事象により治験中止に至った被験者は二重盲検期のエスゾピクロン 3 mg を投与された被験者 (3.1%) と比べて二重盲検期にプラセボを投与された被験者 (6.3%) の方が高かった。

表 2.7.6-302 有害事象の要約 (外国 190-049 試験; 二重盲検期)

|                                     | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=593) |
|-------------------------------------|------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                            | 509              | 2453                         |
| 有害事象が発現した被験者数                       | 138 (70.8)       | 481 (81.1)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数              | 197              | 1147                         |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数         | 75 (38.5)        | 347 (58.5)                   |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数                | 22 (11.3)        | 72 (12.1)                    |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数                    | 2 (1.0)          | 17 (2.9)                     |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 <sup>b)</sup> | 14 (7.1)         | 76 (12.8)                    |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

b) 二重盲検期中止した被験者

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 12.2.1.1-1, 付表 2.7.6-81 から抜粋し改変)

最初の 6 ヶ月エスゾピクロンを投与した場合と 12 ヶ月エスゾピクロンを投与した場合において全体の安全性プロファイルは二重盲検期にエスゾピクロンを投与した場合と同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

二重盲検期における主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用を表2.7.6-303に示した。

エスゾピクロン3 mg群で発現率が2%以上、かつ、プラセボ群より高い有害事象は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群5.6%（11/195例）、エスゾピクロン3 mg群26.1%（155/593例）、以下同様の順序で記載]が最も多く、次いで、頭痛[19.0%（37/195例）、19.6%（116/593例）]、感染[6.7%（13/195例）、15.9%（94/593例）]、疼痛[6.2%（12/195例）、11.3%（67/593例）]、悪心[5.6%（11/195例）、11.3%（67/593例）]であった。なお、プラセボ群で発現率が高かった有害事象は、頭痛19.0%（37/195例）、下痢7.2%（14/195例）、感染、消化不良[ともに6.7%（13/195例）]であった。

また、エスゾピクロン3 mg群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[5.6%（11/195例）、25.8%（153/593例）]、頭痛[11.3%（22/195例）、12.3%（73/593例）]、傾眠[2.6%（5/195例）、8.6%（51/593例）]、浮動性めまい[2.6%（5/195例）、7.9%（47/593例）]であった。なお、プラセボ群で発現率が高かった副作用は、頭痛11.3%（22/195例）、味覚異常（不快な味）5.6%（11/195例）であった。

すべての有害事象及び副作用を付表2.7.6-81に示し、重症度別の有害事象を付表2.7.6-82に示し、因果関係別の有害事象を付表2.7.6-83に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-303 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | プラセボ群      |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |            |
|---------------------------------|------------|-----------|-------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象       | 副作用       | 有害事象              | 副作用        |
| 解析対象例数                          | 195        |           | 593               |            |
| 合計                              | 138 (70.8) | 75 (38.5) | 481 (81.1)        | 347 (58.5) |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 11 (5.6)   | 7 (3.6)   | 48 (8.1)          | 25 (4.2)   |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 11 (5.6)   | 0 (0.0)   | 43 (7.3)          | 2 (0.3)    |
| 無力症（Asthenia）                   | 11 (5.6)   | 7 (3.6)   | 26 (4.4)          | 20 (3.4)   |
| 背部痛（Back pain）                  | 6 (3.1)    | 1 (0.5)   | 45 (7.6)          | 13 (2.2)   |
| 胸痛（Chest pain）                  | 6 (3.1)    | 4 (2.1)   | 23 (3.9)          | 9 (1.5)    |
| 発熱（Fever）                       | 1 (0.5)    | 0 (0.0)   | 12 (2.0)          | 4 (0.7)    |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）        | 9 (4.6)    | 2 (1.0)   | 16 (2.7)          | 2 (0.3)    |
| 頭痛（Headache）                    | 37 (19.0)  | 22 (11.3) | 116 (19.6)        | 73 (12.3)  |
| 感染（Infection）                   | 13 (6.7)   | 2 (1.0)   | 94 (15.9)         | 3 (0.5)    |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 1 (0.5)    | 0 (0.0)   | 12 (2.0)          | 2 (0.3)    |
| 疼痛（Pain）                        | 12 (6.2)   | 1 (0.5)   | 67 (11.3)         | 8 (1.3)    |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 3 (1.5)    | 1 (0.5)   | 12 (2.0)          | 2 (0.3)    |
| 片頭痛（Migraine）                   | 3 (1.5)    | 1 (0.5)   | 12 (2.0)          | 7 (1.2)    |
| 便秘（Constipation）                | 3 (1.5)    | 0 (0.0)   | 15 (2.5)          | 9 (1.5)    |
| 下痢（Diarrhea）                    | 14 (7.2)   | 9 (4.6)   | 45 (7.6)          | 24 (4.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 3 (1.5)    | 3 (1.5)   | 39 (6.6)          | 33 (5.6)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 13 (6.7)   | 6 (3.1)   | 41 (6.9)          | 29 (4.9)   |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder） | 6 (3.1)    | 1 (0.5)   | 9 (1.5)           | 2 (0.3)    |
| 歯肉炎（Gingivitis）                 | 5 (2.6)    | 0 (0.0)   | 4 (0.7)           | 0 (0.0)    |
| 悪心（Nausea）                      | 11 (5.6)   | 5 (2.6)   | 67 (11.3)         | 44 (7.4)   |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 6 (3.1)    | 1 (0.5)   | 14 (2.4)          | 6 (1.0)    |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）         | 2 (1.0)    | 1 (0.5)   | 14 (2.4)          | 4 (0.7)    |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 2 (1.0)    | 0 (0.0)   | 19 (3.2)          | 1 (0.2)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 9 (4.6)    | 2 (1.0)   | 27 (4.6)          | 5 (0.8)    |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 7 (3.6)    | 7 (3.6)   | 26 (4.4)          | 26 (4.4)   |
| 不安（Anxiety）                     | 4 (2.1)    | 1 (0.5)   | 22 (3.7)          | 13 (2.2)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-303 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群      |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |            |
|-------------------------------|------------|-----------|-------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>        | 有害事象       | 副作用       | 有害事象              | 副作用        |
| 解析対象例数                        | 195        |           | 593               |            |
| 合計                            | 138 (70.8) | 75 (38.5) | 481 (81.1)        | 347 (58.5) |
| うつ病（Depression）               | 3 (1.5)    | 1 (0.5)   | 27 (4.6)          | 15 (2.5)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）             | 6 (3.1)    | 5 (2.6)   | 58 (9.8)          | 47 (7.9)   |
| 不眠症（Insomnia）                 | 5 (2.6)    | 3 (1.5)   | 6 (1.0)           | 3 (0.5)    |
| 神経過敏（Nervousness）             | 4 (2.1)    | 3 (1.5)   | 20 (3.4)          | 15 (2.5)   |
| 傾眠（Somnolence）                | 5 (2.6)    | 5 (2.6)   | 54 (9.1)          | 51 (8.6)   |
| 咳嗽増加（Cough increased）         | 4 (2.1)    | 1 (0.5)   | 15 (2.5)          | 3 (0.5)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）              | 10 (5.1)   | 1 (0.5)   | 59 (9.9)          | 9 (1.5)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                  | 9 (4.6)    | 0 (0.0)   | 42 (7.1)          | 6 (1.0)    |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）               | 11 (5.6)   | 3 (1.5)   | 25 (4.2)          | 2 (0.3)    |
| 発疹（Rash）                      | 6 (3.1)    | 2 (1.0)   | 31 (5.2)          | 16 (2.7)   |
| 中耳炎（Otitis media）             | 1 (0.5)    | 0 (0.0)   | 12 (2.0)          | 1 (0.2)    |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）  | 11 (5.6)   | 11 (5.6)  | 155 (26.1)        | 153 (25.8) |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）           | 4 (2.1)    | 0 (0.0)   | 16 (2.7)          | 3 (0.5)    |
| 尿路感染（Urinary tract infection） | 2 (1.0)    | 0 (0.0)   | 13 (2.2)          | 1 (0.2)    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-81 から抜粋）

### 2.7.6.28.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-304 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は、全身系〔プラセボ群 46.2% (90/195 例)，エスゾピクロン 3 mg 群 55.5% (329/593 例)，以下同様の順序で記載〕であり，次いで，消化器系〔27.7% (54/195 例)，34.1% (202/593 例)〕，神経系〔20.0% (39/195 例)，33.7% (200/593 例)〕，特殊感覚〔9.2% (18/195 例)，31.4% (186/593 例)〕であった。なお，プラセボ群では，全身系 46.2% (90/195 例)，消化器系 27.7% (54/195 例)，神経系 20.0% (39/195 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-304 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群      |           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |            |
|----------------------------------------------------|------------|-----------|-------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                             | 有害事象       | 副作用       | 有害事象              | 副作用        |
| 解析対象例数                                             | 195        |           | 593               |            |
| 合計                                                 | 138 (70.8) | 75 (38.5) | 481 (81.1)        | 347 (58.5) |
| 全身系（Body as a Whole）                               | 90 (46.2)  | 38 (19.5) | 329 (55.5)        | 130 (21.9) |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                              | 6 (3.1)    | 3 (1.5)   | 28 (4.7)          | 16 (2.7)   |
| 消化器系（Digestive）                                    | 54 (27.7)  | 22 (11.3) | 202 (34.1)        | 130 (21.9) |
| 内分泌系（Endocrine）                                    | 2 (1.0)    | 1 (0.5)   | 7 (1.2)           | 3 (0.5)    |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 1 (0.5)    | 1 (0.5)   | 17 (2.9)          | 2 (0.3)    |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 4 (2.1)    | 2 (1.0)   | 32 (5.4)          | 10 (1.7)   |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 14 (7.2)   | 2 (1.0)   | 75 (12.6)         | 16 (2.7)   |
| 神経系（Nervous）                                       | 39 (20.0)  | 27 (13.8) | 200 (33.7)        | 154 (26.0) |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 32 (16.4)  | 5 (2.6)   | 139 (23.4)        | 25 (4.2)   |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）                     | 18 (9.2)   | 7 (3.6)   | 72 (12.1)         | 33 (5.6)   |
| 特殊感覚（Special Senses）                               | 18 (9.2)   | 13 (6.7)  | 186 (31.4)        | 163 (27.5) |
| 泌尿器系（Urogenital）                                   | 14 (7.2)   | 3 (1.5)   | 75 (12.6)         | 23 (3.9)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-81 から抜粋）

## 2.7.6.28.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.28.5.4.1 死亡

死亡例を表 2.7.6-305 に示した。

死亡は 1 例であり，二重盲検期の無作為化の前のスクリーニング期に発現した。治験薬投与後に死亡した症例はなかった。

本治験でみられた死亡例の詳細及び経過を付表 2.7.4-33 に示した。

表 2.7.6-305 死亡例（外国 190-049 試験）

| スクリーニング<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 | 有害事象        | 転帰 | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---------------|----------|-----|-------------|----|-----------|---------------|
| S036          | 41<br>女  | －   | 重度の心停止／心筋梗塞 | 死亡 | －         | 関連なし          |

（添付資料5.3.5.1.8の16.1.13.1から抜粋）

## 2.7.6.28.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 31 例 32 件であり，このうち 1 例 1 件は二重盲検期の終了後（エスゾピクロン 3 mg 投与終了後）の 30 日以上，11 例 11 件は非盲検期のエスゾピクロン 3 mg 投与期間中に発現した有害事象であった。

二重盲検期にみられた死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-306 に，非盲検期にみられた死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-307 に示した。

二重盲検期にみられた死亡を除くその他の重篤な有害事象は 19 例 20 件〔プラセボ群 2 例 2 件（1.0%，2/195 例），エスゾピクロン 3 mg 群 17 例 18 件（2.9%，17/593 例）〕であり，このうち，2 例 2 件〔胸痛，過量投与（エスゾピクロン 3 mg 群）各 1 例 1 件〕は治験薬との因果関係

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

が否定できない（ともに「関連あるかもしれない」と判定された。

エスゾピクロン 3 mg 群でみられた死亡を除くその他の重篤な有害事象（二重盲検期）の転帰について、事故による外傷（治験薬との因果関係は「関連なし」）は未回復であったが、その他はいずれも回復した。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-306 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無        | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------|---------------|
| 0422007   | 39<br>女  | プラセボ群<br>166 日後          | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>167 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0472011   | 24<br>女  | プラセボ群<br>101 日後          | 胃腸障害                   | 高度  | 回復<br>103 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0317030   | 46<br>女  | 3 mg 群<br>118 日後         | 胃腸障害                   | 高度  | 回復<br>120 日後            | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
|           |          | 3 mg 群<br>98 日後          | 腹痛                     | 高度  | 回復<br>120 日後            | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0467013   | 29<br>男  | 3 mg 群<br>57 日後          | 事故による外傷                | 中等度 | 回復<br>67 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0405003   | 33<br>男  | 3 mg 群<br>67 日後          | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—                | 中止               | 関連なし          |
| 0415007   | 37<br>女  | 3 mg 群<br>49 日後          | 激越                     | 高度  | 回復<br>51 日後             | 中止               | 関連なし          |
| 0443005   | 27<br>男  | 3 mg 群<br>20 日後          | 激越                     | 高度  | 回復<br>25 日後             | 中止               | 関連なし          |
| 0110004   | 63<br>男  | 3 mg 群<br>107 日後         | 関節症                    | 高度  | 回復<br>181 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0433008   | 40<br>女  | 3 mg 群<br>105 日後         | 喘息                     | 高度  | 回復<br>106 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0448024   | 43<br>男  | 3 mg 群<br>27 日後          | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>29 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0439001   | 49<br>女  | 3 mg 群<br>154 日後         | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>207 日後            | 中止               | 関連あるかもしれない    |
| 0317033   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>141 日後         | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>143 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0462002   | 53<br>女  | 3 mg 群<br>56 日後          | 胆石症                    | 中等度 | 回復<br>57 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0439026   | 22<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後           | 胃腸障害                   | 高度  | 回復<br>4 日後              | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0093025   | 59<br>男  | 3 mg 群<br>166 日後         | 胃腸障害                   | 高度  | 回復<br>166 日後            | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0412006   | 43<br>男  | 3 mg 群<br>104 日後         | 腎結石                    | 高度  | 回復<br>107 日後            | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0471021   | 27<br>男  | 3 mg 群<br>23 日後          | 神経症                    | 高度  | 回復<br>36 日後             | 中止               | 関連なし          |
| 0087013   | 24<br>女  | 3 mg 群<br>—              | 過量投与                   | 高度  | —<br>—                  | 中止               | 関連あるかもしれない    |
| 0409009   | 48<br>女  | 3 mg 群<br>154 日後         | 肥大型子宮頸線維症              | 高度  | 回復<br>154 日後            | 中止               | 関連なし          |

—：データなし

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

b) 重篤な有害事象の発現により、治験薬の投与を一時中断した。

（添付資料 5.3.5.1.8 の付表 16.2.11 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-307 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-049 試験；非盲検期）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 中止の<br>有無        | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------|---------------|
| 0087022   | 26<br>女  | プラセボ群<br>310 日後                        | 貧血                     | 中等度 | 回復<br>312 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0093018   | 65<br>男  | プラセボ群<br>235 日後                        | 事故による外傷                | 中等度 | 回復<br>236 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0433007   | 53<br>男  | プラセボ群<br>281 日後                        | 皮膚障害                   | 高度  | 回復<br>309 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0471011   | 34<br>男  | プラセボ群<br>343 日後                        | 関節障害                   | 高度  | 回復<br>357 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0412018   | 58<br>男  | 3 mg 群<br>366 日後                       | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>372 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0420002   | 53<br>男  | 3 mg 群<br>287 日後                       | 糖尿病                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 継続               | 関連あるかもしれない    |
| 0421002   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>207 日後                       | 心房細動                   | 高度  | 未回復<br>—                | 中止               | 関連なし          |
| 0421005   | 47<br>男  | 3 mg 群<br>210 日後                       | 事故による外傷                | 高度  | 回復<br>210 日後            | 中止               | 関連なし          |
| 0431014   | 64<br>男  | 3 mg 群<br>272 日後                       | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>273 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0456007   | 55<br>女  | 3 mg 群<br>329 日後                       | 肥大型子宮頸線維症              | 中等度 | 回復<br>330 日後            | 継続               | 関連なし          |
| 0458007   | 44<br>女  | 3 mg 群<br>327 日後                       | 肥大型子宮頸線維症              | 中等度 | 回復<br>327 日後            | 継続               | 関連なし          |

—：データなし

a)二重盲検期の投与群

b)治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

c)重篤な有害事象の発現により，治験薬の投与を一時中断した。

（添付資料5.3.5.1.8の付表16.2.11から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.28.5.5 中止に至った有害事象

二重盲検期における中止に至った有害事象を表 2.7.6-308 に、非盲検期における中止に至った有害事象を表 2.7.6-309 に示した。

二重盲検期にみられた中止に至った有害事象は 90 例 170 件 [プラセボ群 14 例 24 件 (7.1%, 14/195 例), エスゾピクロン 3 mg 群 76 例 146 件 (12.8%, 76/593 例)] であり, このうち, プラセボ群 13 例 23 件 (6.7%, 13/195 例), エスゾピクロン 3 mg 群 60 例 112 件 (10.1%, 60/593 例) は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群 (7.1%) よりエスゾピクロン 3 mg 群 (12.8%) の方がやや高かった。

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象 (外国 190-049 試験; 二重盲検期)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 a)   | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 a) | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|
| 0087015   | 24<br>男  | プラセボ群<br>18 日後  | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>106 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0110005   | 46<br>男  | プラセボ群<br>119 日後 | 甲状腺機能低下症               | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0256004   | 25<br>女  | プラセボ群<br>65 日後  | 頭痛                     | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0256019   | 41<br>女  | プラセボ群<br>13 日後  | 発疹                     | 軽度  | 回復<br>33 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0396004   | 51<br>女  | プラセボ群<br>19 日後  | 不眠症                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0420009   | 61<br>女  | プラセボ群<br>1 日後   | 無力症                    | 軽度  | 回復<br>14 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>1 日後   | 不眠症                    | 軽度  | 回復<br>14 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>2 日後   | 異常な夢                   | 軽度  | 回復<br>14 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>3 日後   | 浮動性めまい                 | 軽度  | 回復<br>14 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>3 日後   | 口内乾燥                   | 軽度  | 回復<br>14 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>3 日後   | 頭痛                     | 軽度  | 回復<br>3 日後   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0427011   | 29<br>女  | プラセボ群<br>62 日後  | 無力症                    | 中等度 | 回復<br>83 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0427016   | 25<br>女  | プラセボ群<br>35 日後  | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>37 日後  | 非重篤 | 不明             |
| 0431004   | 25<br>男  | プラセボ群<br>0 日後   | 動悸                     | 中等度 | 回復<br>7 日後   | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0434003   | 60<br>女  | プラセボ群<br>1 日後   | 口内乾燥                   | 軽度  | 回復<br>17 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>1 日後   | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>17 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>1 日後   | 不眠症                    | 中等度 | 回復<br>17 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>1 日後   | 夜間頻尿                   | 中等度 | 回復<br>17 日後  | 非重篤 | 不明             |
|           |          | プラセボ群<br>1 日後   | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>17 日後  | 非重篤 | 関連あり           |

a) 治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0434015   | 60<br>男  | プラセボ群<br>116 日後          | 頭痛                     | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 不明             |
| 0451001   | 35<br>女  | プラセボ群<br>3 日後            | 傾眠                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0466003   | 50<br>男  | プラセボ群<br>1 日後            | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>6 日後              | 非重篤 | 関連あり           |
| 0470014   | 41<br>男  | プラセボ群<br>42 日後           | 無力症                    | 中等度 | 回復<br>82 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>12 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>82 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0087003   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後           | 発疹                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あり           |
| 0087004   | 49<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>20 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0087005   | 48<br>女  | 3 mg 群<br>9 日後           | 蕁麻疹                    | 軽度  | 回復<br>31 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0087013   | 24<br>女  | 3 mg 群<br>—              | 過量投与                   | 高度  | —<br>—                  | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 0087023   | 64<br>女  | 3 mg 群<br>59 日後          | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0093014   | 36<br>女  | 3 mg 群<br>—              | 斑状出血                   | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>—              | 敵意                     | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>—              | 事故による外傷                | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 不明             |
| 0110001   | 50<br>女  | 3 mg 群<br>79 日後          | 思考異常                   | 中等度 | 回復<br>91 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>77 日後          | 無力症                    | 中等度 | 回復<br>90 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0110003   | 40<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後           | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>21 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>22 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0110013   | 43<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後           | 無力症                    | 中等度 | 回復<br>88 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>88 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

—：データなし

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日       | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日    | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|------------------|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|
| 0218001   | 24<br>女  | 3 mg 群<br>35 日後  | 甲状腺機能低下症               | 軽度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0317009   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>78 日後  | 関節炎                    | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0349010   | 61<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後   | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>54 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0349015   | 36<br>女  | 3 mg 群<br>12 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 回復<br>34 日後  | 非重篤 | 関連なし           |
| 0391006   | 38<br>男  | 3 mg 群<br>187 日後 | 浮動性めまい                 | 軽度  | 回復<br>191 日後 | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>171 日後 | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>183 日後 | 非重篤 | 不明             |
| 0392005   | 57<br>女  | 3 mg 群<br>40 日後  | 情動不安定                  | 軽度  | 回復<br>68 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>40 日後  | 情動不安定                  | 軽度  | 回復<br>68 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0392006   | 38<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後   | 無感情                    | 中等度 | 回復<br>9 日後   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後   | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>9 日後   | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0392008   | 24<br>男  | 3 mg 群<br>10 日後  | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>32 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0398008   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後   | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0398021   | 57<br>女  | 3 mg 群<br>120 日後 | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0401009   | 60<br>女  | 3 mg 群<br>126 日後 | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>126 日後 | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0405003   | 33<br>男  | 3 mg 群<br>67 日後  | 激越                     | 軽度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 便秘                     | 軽度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | うつ病                    | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 出血                     | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 筋緊張亢進                  | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |

—：データなし

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号       | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日       | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日    | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------------|----------|------------------|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|
| 0405003<br>(続き) | 33<br>男  | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|                 |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|                 |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
|                 |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 重篤  | 関連なし           |
|                 |          | 3 mg 群<br>67 日後  | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0405010         | 62<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後   | 睡眠障害                   | 中等度 | 回復<br>22 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0406001         | 57<br>女  | 3 mg 群<br>47 日後  | 乳房新生物                  | 軽度  | 回復<br>80 日後  | 非重篤 | 関連なし           |
| 0406003         | 58<br>男  | 3 mg 群<br>10 日後  | 帯状疱疹                   | 中等度 | 回復<br>25 日後  | 非重篤 | 関連なし           |
| 0407004         | 44<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後   | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>10 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0409001         | 52<br>男  | 3 mg 群<br>62 日後  | 動悸                     | 軽度  | 回復<br>62 日後  | 非重篤 | 関連なし           |
| 0409003         | 45<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後   | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>6 日後   | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0409009         | 48<br>女  | 3 mg 群<br>154 日後 | 肥大型子宮頸線維症              | 高度  | 回復<br>154 日後 | 重篤  | 関連なし           |
| 0410018         | 32<br>女  | 3 mg 群<br>78 日後  | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0410020         | 30<br>男  | 3 mg 群<br>22 日後  | 鼻炎                     | 軽度  | 回復<br>29 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0412008         | 30<br>女  | 3 mg 群<br>139 日後 | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0412019         | 58<br>女  | 3 mg 群<br>111 日後 | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 不明             |
| 0415007         | 37<br>女  | 3 mg 群<br>49 日後  | 激越                     | 高度  | 回復<br>51 日後  | 重篤  | 関連なし           |
| 0421004         | 62<br>女  | 3 mg 群<br>156 日後 | 新生物                    | 軽度  | 回復<br>173 日後 | 非重篤 | 不明             |
| 0421008         | 49<br>女  | 3 mg 群<br>88 日後  | 乳房痛                    | 軽度  | 回復<br>112 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0421011         | 51<br>女  | 3 mg 群<br>99 日後  | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0421013         | 60<br>女  | 3 mg 群<br>24 日後  | 乳房痛                    | 中等度 | 回復<br>34 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0427004         | 54<br>女  | 3 mg 群<br>26 日後  | 睡眠障害                   | 高度  | 回復<br>26 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0427019         | 49<br>女  | 3 mg 群<br>65 日後  | 末梢性浮腫                  | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日       | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日    | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|------------------|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|
| 0429004   | 43<br>女  | 3 mg 群<br>89 日後  | うつ病                    | 中等度 | 回復<br>104 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0429017   | 30<br>女  | 3 mg 群<br>40 日後  | 神経過敏                   | 軽度  | 回復<br>54 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0432002   | 35<br>女  | 3 mg 群<br>73 日後  | 嚢胞                     | 中等度 | 未回復<br>-     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0432004   | 60<br>女  | 3 mg 群<br>34 日後  | 錯感覚                    | 中等度 | 回復<br>69 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>70 日後  | 錯感覚                    | 軽度  | 回復<br>107 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0432016   | 46<br>男  | 3 mg 群<br>3 日後   | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>8 日後   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後   | 錯感覚                    | 中等度 | 回復<br>16 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0433002   | 48<br>男  | 3 mg 群<br>14 日後  | 腹痛                     | 軽度  | 回復<br>28 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後   | 無力症                    | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後   | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後   | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後   | 浮動性めまい                 | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後   | 記憶障害                   | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後   | 視覚異常                   | 軽度  | 回復<br>40 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0433022   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後   | 傾眠                     | 軽度  | 未回復<br>-     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後   | 関節痛                    | 軽度  | 未回復<br>-     | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>105 日後 | 頭痛                     | 軽度  | 未回復<br>-     | 非重篤 | 関連なし           |
| 0434001   | 40<br>女  | 3 mg 群<br>154 日後 | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>-     | 非重篤 | 関連あり           |
| 0434007   | 51<br>男  | 3 mg 群<br>38 日後  | 片頭痛                    | 高度  | 回復<br>52 日後  | 非重篤 | 不明             |
| 0439001   | 49<br>女  | 3 mg 群<br>154 日後 | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>207 日後 | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 0439005   | 47<br>男  | 3 mg 群<br>4 日後   | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>24 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0439018   | 29<br>女  | 3 mg 群<br>95 日後  | 筋肉痛                    | 中等度 | 未回復<br>-     | 非重篤 | 不明             |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日       | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|------------------|------------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 0439031   | 34<br>男  | 3 mg 群<br>71 日後  | 口内乾燥                   | 軽度  | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>71 日後  | 情動不安定                  | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>84 日後  | 思考異常                   | 軽度  | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>92 日後  | 無力症                    | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>93 日後  | 悪心                     | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>94 日後  | 嘔吐                     | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 不明             |
| 0442006   | 41<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後   | 頭痛                     | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後   | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後   | 異常な夢                   | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0443005   | 27<br>男  | 3 mg 群<br>20 日後  | 激越                     | 高度  | 回復<br>25 日後 | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>25 日後  | 激越                     | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0443006   | 38<br>男  | 3 mg 群<br>8 日後   | 無力症                    | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後   | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後  | 浮動性めまい                 | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後  | 舌浮腫                    | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後  | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後  | 攣縮                     | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後  | 視覚異常                   | 中等度 | 回復<br>22 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0443008   | 46<br>女  | 3 mg 群<br>12 日後  | 片頭痛                    | 中等度 | 回復<br>27 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0445004   | 58<br>男  | 3 mg 群<br>49 日後  | 視覚異常                   | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0450024   | 43<br>女  | 3 mg 群<br>175 日後 | 新生物                    | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>175 日後 | 新生物                    | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>175 日後 | 肝新生物                   | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日    | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|------------------------|-----|--------------|-----|----------------|
| 0454012   | 24<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後 | 多形紅斑                   | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0460006   | 53<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>148 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 0460013   | 29<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 食欲不振                   | 軽度  | 回復<br>27 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 頭痛                     | 軽度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 悪心                     | 軽度  | 回復<br>29 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 動悸                     | 中等度 | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後  | 発疹                     | 中等度 | 回復<br>12 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>6 日後  | 無力症                    | 軽度  | 回復<br>42 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後  | 思考異常                   | 軽度  | 回復<br>20 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>9 日後  | 不安                     | 中等度 | 回復<br>23 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>10 日後 | 不正子宮出血                 | 軽度  | 回復<br>15 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>14 日後 | 斑状出血                   | 軽度  | 回復<br>15 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>16 日後 | 体重増加                   | 軽度  | 未回復<br>—     | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>21 日後 | 下痢                     | 軽度  | 回復<br>23 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>22 日後 | 腹痛                     | 中等度 | 回復<br>31 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>29 日後 | 浮動性めまい                 | 軽度  | 回復<br>30 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0461019   | 37<br>女  | 3 mg 群<br>14 日後 | うつ病                    | 中等度 | 回復<br>36 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0461025   | 36<br>女  | 3 mg 群<br>16 日後 | 不安                     | 中等度 | 回復<br>69 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>16 日後 | うつ病                    | 中等度 | 回復<br>69 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>67 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 0464007   | 43<br>女  | 3 mg 群<br>75 日後 | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>125 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0465008   | 56<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 記憶障害                   | 軽度  | 回復<br>28 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-308 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|------------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 0465009   | 52<br>男  | 3 mg 群<br>3 日後  | 不安                     | 軽度  | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後  | 下痢                     | 中等度 | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後  | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0465010   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>33 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0467002   | 48<br>女  | 3 mg 群<br>67 日後 | 激越                     | 中等度 | 回復<br>70 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0467003   | 43<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>89 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>90 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 0467009   | 59<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>39 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0471021   | 27<br>男  | 3 mg 群<br>23 日後 | 神経症                    | 高度  | 回復<br>36 日後 | 重篤  | 関連なし           |
| 0472003   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>16 日後 | 神経痛                    | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0472006   | 55<br>女  | 3 mg 群<br>10 日後 | そう痒症                   | 中等度 | 回復<br>11 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>11 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 0473027   | 44<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 口内乾燥                   | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0473033   | 43<br>男  | 3 mg 群<br>4 日後  | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>45 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後  | 発疹                     | 軽度  | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0473049   | 48<br>男  | 3 mg 群<br>30 日後 | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>-    | 非重篤 | 関連なし           |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

（添付資料 5.3.5.1.8 の付表 16.2.12 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-309 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；非盲検期）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0317018   | 23<br>女  | プラセボ群<br>236 日後                        | 心血管障害                  | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0349001   | 63<br>女  | プラセボ群<br>231 日後                        | 発疹                     | 中等度 | 回復<br>243 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>233 日後                        | そう痒症                   | 中等度 | 回復<br>243 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0418003   | 41<br>女  | プラセボ群<br>175 日後                        | 味覚異常（不快な味）             | 高度  | 回復<br>183 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 0428012   | 50<br>女  | プラセボ群<br>176 日後                        | 情動不安定                  | 高度  | 回復<br>194 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0433004   | 56<br>女  | プラセボ群<br>182 日後                        | 浮動性めまい                 | 軽度  | 回復<br>212 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | プラセボ群<br>182 日後                        | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>213 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | プラセボ群<br>182 日後                        | 不眠症                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>182 日後                        | 味覚異常（不快な味）             | 軽度  | 回復<br>212 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 0439027   | 48<br>女  | プラセボ群<br>285 日後                        | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0448009   | 24<br>男  | プラセボ群<br>169 日後                        | 味覚異常（不快な味）             | 軽度  | 回復<br>233 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0087012   | 47<br>女  | 3 mg 群<br>182 日後                       | うつ病                    | 高度  | 回復<br>199 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0317045   | 24<br>男  | 3 mg 群<br>191 日後                       | 肝損傷                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0398013   | 61<br>女  | 3 mg 群<br>218 日後                       | 甲状腺障害                  | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0416016   | 55<br>男  | 3 mg 群<br>119 日後                       | 神経過敏                   | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0421002   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>207 日後                       | 心房細動                   | 高度  | 回復<br>210 日後            | 重篤  | 関連なし           |
| 0421005   | 47<br>男  | 3 mg 群<br>183 日後                       | 事故による外傷                | 中等度 | 回復<br>210 日後            | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>210 日後                       | 事故による外傷                | 高度  | 回復<br>210 日後            | 重篤  | 関連なし           |
| 0433003   | 39<br>女  | 3 mg 群<br>336 日後                       | 無力症                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>336 日後                       | 悪心                     | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>336 日後                       | 思考異常                   | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>346 日後                       | 咯血                     | 軽度  | 回復<br>346 日後            | 非重篤 | 関連なし           |
| 0448027   | 45<br>女  | 3 mg 群<br>171 日後                       | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |

a)二重盲検期の投与群

b)治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-309 中止に至った有害事象（外国 190-049 試験；非盲検期）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0455013   | 59<br>男  | 3 mg 群<br>102 日後                       | 異常な夢                   | 中等度 | 回復<br>353 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0473003   | 49<br>男  | 3 mg 群<br>295 日後                       | 肝炎                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0473031   | 54<br>女  | 3 mg 群<br>217 日後                       | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |

a)二重盲検期の投与群

b)治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

（添付資料 5.3.5.1.8 の付表 16.2.12 から抜粋）

## 2.7.6.28.5.6 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数を表 2.7.6-310に示した。臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は「異常値の基準」を設定し、この基準に該当する検査値を集計した。

治験薬投与による臨床的に意義のある傾向はみられなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-310 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-049 試験）

| 検査項目        | 投与群            | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |          |
|-------------|----------------|----------------|----------|
|             |                | 低値             | 高値       |
| 白血球数        | プラセボ群          | 4 (2.1)        | 0 (0.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 7 (1.2)        | 4 (0.7)  |
| 好中球         | プラセボ群          | 1 (0.5)        | 1 (0.5)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 3 (0.5)  |
| 単球          | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.5)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 2 (0.3)  |
| 好酸球         | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 6 (3.1)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 9 (1.5)  |
| ヘモグロビン（女）   | プラセボ群          | 1 (0.5)        | 0 (0.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 4 (0.7)        | 0 (0.0)  |
| ヘモグロビン（男）   | プラセボ群          | 1 (0.5)        | 0 (0.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.3)        | 0 (0.0)  |
| 赤血球数        | プラセボ群          | 1 (0.5)        | 0 (0.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.3)        | 1 (0.2)  |
| 血小板数        | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.5)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 2 (0.3)  |
| グルコース       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 9 (4.6)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 17 (2.9) |
| カリウム        | プラセボ群          | 2 (1.0)        | 0 (0.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.3)        | 2 (0.3)  |
| マグネシウム      | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.2)  |
| カルシウム       | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.2)  |
| 無機リン        | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 2 (1.0)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.2)        | 12 (2.0) |
| 重炭酸塩        | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.5)  |
| AST (SGOT)  | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 3 (0.5)  |
| ALT (SGPT)  | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.2)  |
| アルカリホスファターゼ | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.5)  |
| クレアチニン（男）   | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.2)  |
| 総ビリルビン      | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 6 (3.1)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 6 (1.0)  |
| 尿酸（女）       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.5)  |
|             | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 8 (1.3)  |
| 尿酸（男）       | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 6 (1.0)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

（添付資料5.3.5.1.8の表12.4.2.3.1-1）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-310 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-049 試験）（続き）

| 検査項目    | 投与群            | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |            |
|---------|----------------|----------------|------------|
|         |                | 低値             | 高値         |
| T3 摂取   | プラセボ群          | 3 (1.5)        | 28 (14.4)  |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 18 (3.0)       | 104 (17.5) |
| T4      | プラセボ群          | 3 (1.5)        | 2 (1.0)    |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 7 (1.2)        | 17 (2.9)   |
| TSH     | プラセボ群          | 11 (5.6)       | 11 (5.6)   |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 42 (7.1)       | 29 (4.9)   |
| 尿潜血     | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 12 (6.2)   |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 38 (6.4)   |
| 尿中タンパク  | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 21 (10.8)  |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 74 (12.5)  |
| 尿中グルコース | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 9 (4.6)    |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 20 (3.4)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

(添付資料5.3.5.1.8の表12.4.2.3.1-1)

## 2.7.6.28.5.7 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン（収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 体温, 呼吸数, 体重）は投与前（投与前に最も近い値）, 投与後 3 ヶ月, 投与後 6 ヶ月に測定した。バイタルサインの投与前から投与後 3 ヶ月, 投与後 6 ヶ月の変化を表 2.7.6-311 に示した。血圧, 心拍数, 体温, 呼吸数, 体重の投与前からの平均変化量は小さく, 投与群間で同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-311 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-049 試験）

| 項目              |                                 | プラセボ群<br>(n=195) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=593) |
|-----------------|---------------------------------|------------------|------------------------------|
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 119.7            | 121.9                        |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | -1.7             | -1.8                         |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | 1.0              | -0.6                         |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 76.6             | 77.2                         |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | -1.2             | -0.5                         |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | 1.8              | 0.2                          |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 73.2             | 73.1                         |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | -1.7             | -1.3                         |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | -0.5             | -1.8                         |
| 体温 (°C)         | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 36.6             | 36.6                         |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | 0.0              | 0.0                          |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | 0.0              | -0.0                         |
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 16.3             | 16.5                         |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | 0.6              | 0.3                          |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | 0.6              | -0.1                         |
| 体重 (kg)         | 投与前値 <sup>a)</sup>              | 79.1             | 84.5                         |
|                 | 投与前から投与後 3 ヶ月の変化量 <sup>b)</sup> | 0.0              | -0.5                         |
|                 | 投与前から投与後 6 ヶ月の変化量 <sup>c)</sup> | 0.2              | -0.7                         |

a) Visit 2 の平均値

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.4.1A から抜粋)

b) 投与前から投与後 3 ヶ月後の平均変化量

c) 投与前から投与後 6 ヶ月後の平均変化量

二重盲検期でのプラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群の投与終了時又は治験終了時における心電図の変化量は同様に小さかった [PR 間隔 (プラセボ群+0.4 ms, エスゾピクロン 3 mg 群 1.4 ms, 以下同様の順序で記載), RR 間隔 (-6.3 ms, -9.6 ms), QRS 期 (-0.8 ms, -0.3 ms), QT 間隔 (-2.0 ms, -3.2 ms), QTcB 値 (-0.2 ms, -1.2 ms), QTcF 値 (-1.0 ms, -1.9 ms)]。

二重盲検期又は非盲検期においてバイタルサイン, 心電図, 身体所見の検査項目で治験薬投与に関連した安全性の懸念はみられなかった。

## 2.7.6.28.5.8 翌日の機能

ITT における二重盲検期及び非盲検期の日中の集中力・思考力, 日中の活動能力及び身体健康感の中央値をそれぞれ図 2.7.6-71, 図 2.7.6-72 及び図 2.7.6-73 に示した。

二重盲検期においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均における日中の集中力・思考力及び日中の活動能力を有意に改善させた (いずれも  $p<0.0001$ ; 分散分析)。投与後 1~6 ヶ月の各月ではエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して両者の評価項目を有意に改善し, その改善効果は投与後 6 ヶ月持続した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 1~3 ヶ月及び投与後 4~6 ヶ月の平均, 投与後 1~6 ヶ月の各月において身体健康感を有意に改善した (それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p=0.0002$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0017$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0002$ ; 分散分析)。エスゾピクロン 3 mg 群のこれらの改善効果は投与後 7~12 ヶ月も維持された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

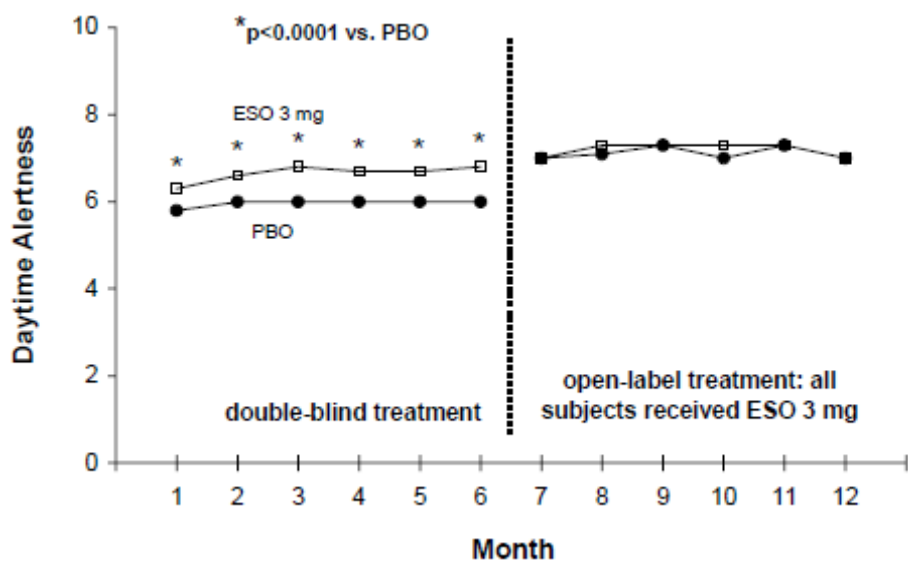


図 2.7.6-71 日中の集中力・思考力（中央値）の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化（ITT）（外国 190-049 試験）

PBO：プラセボ，ESO：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.8 の図 12.5.5.1.1-1）

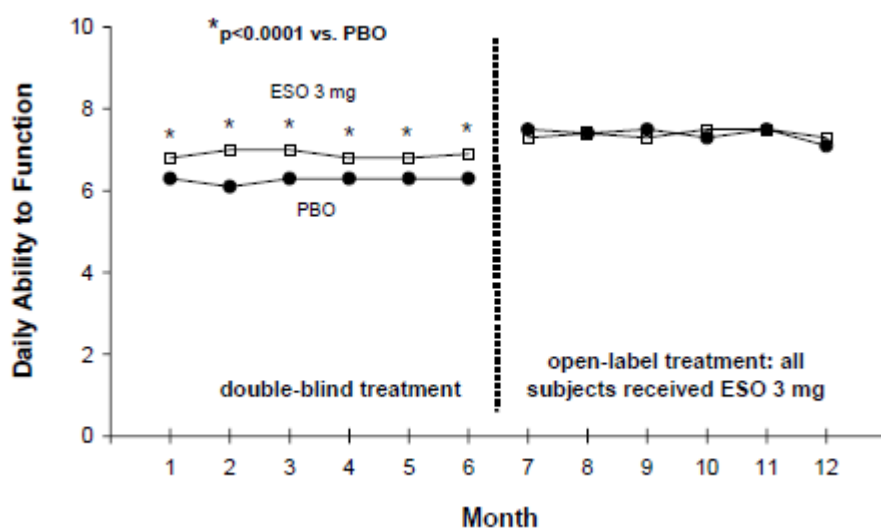


図 2.7.6-72 日中の活動能力（中央値）の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化（ITT）（外国 190-049 試験）

PBO：プラセボ，ESO：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.8 の図 12.5.5.1.1-2）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

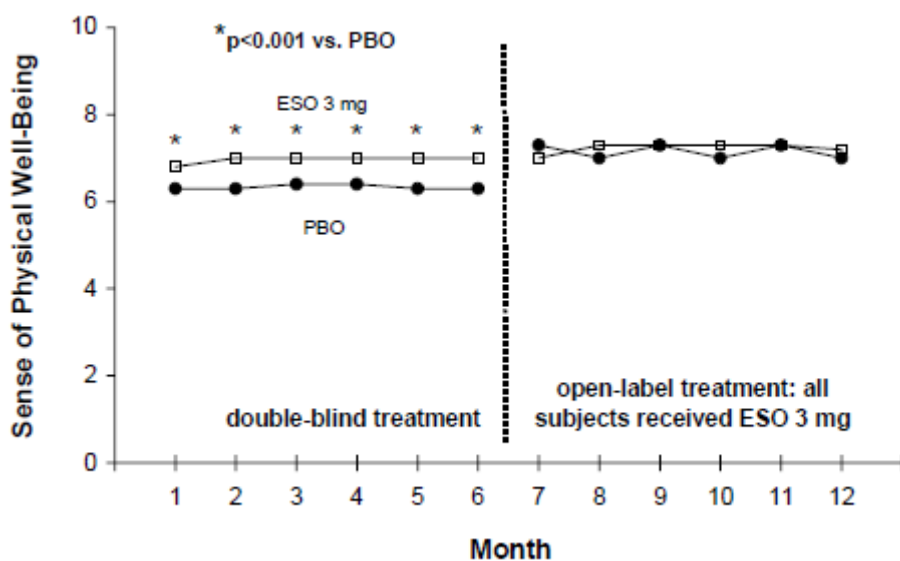


図 2.7.6-73 身体健康感（中央値）の投与後 12 ヶ月までの長期経時変化（ITT）（外国 190-049 試験）

PBO：プラセボ，ESO：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.8 の図 12.5.5.1.1-3）

#### 2.7.6.28.6 結論

原発性不眠症患者を対象とした二重盲検期の 6 ヶ月投与により，エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較してすべての評価時期において，すべての睡眠評価項目を改善し，睡眠潜時の短縮，睡眠維持（睡眠効率，中途覚醒時間を含む）及び睡眠の質の改善がみられた。不眠症を伴う被験者に対するエスゾピクロン 3 mg の 12 ヶ月投与は安全であり，かつ忍容性は良好であった。エスゾピクロンに対する耐性はみられなかった。翌日の機能への影響はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.29 外国 190-050 試験〔原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験〕

(添付資料番号 5.3.5.1.9)

## 2.7.6.29.1 試験方法

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与における有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-312 に示した。

表 2.7.6-312 試験方法の概略（外国 190-050 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-050                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 目的        | <p>主目的：<br/>原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 6 ヶ月投与し、主観的睡眠評価項目を用いて長期投与時における有効性をプラセボ群と比較、評価する。</p> <p>副次目的：<br/>エスゾピクロン長期投与時の安全性、QOL 及び翌日の機能に対するエスゾピクロンの有効性；中止時の影響、長期投与後の反跳性について評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 治験デザイン    | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 選択基準      | <p>(1)治験実施計画書を理解し、遵守することが可能な者。被験者の秘密が保全される旨を含め、同意文書に署名した者。</p> <p>(2)DSM-IV で原発性不眠症と診断され、スクリーニング時（Visit 1）前の 1 ヶ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者</p> <p>(3)同意取得時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(4)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した者。</p> <p>(5)スクリーニング時の身体所見（簡便な神経学的検査を含む）、既往歴、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）において、健康状態が良好である者（臨床上問題となる異常が存在するかにより判断する）</p>                  |
| 除外基準      | <p>(1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2)過去 5 年以内に癌の既往のある者、又は悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の現病を有する者</p> <p>(3)DSM-IV 第 I 軸の精神障害、認知症又はせん妄を伴う精神病を合併する者。性同一性障害又は他の第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。</p> <p>(4)第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害）を合併する者</p> <p>(5)睡眠開始、睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者</p> <p>(6)過去にエスゾピクロンの治験に参加したことのある者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-312 試験方法の概略（外国 190-050 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(7)ゾピクロン, ベンゾジアゼピン, 鎮静睡眠薬, 製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者, 又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎, 薬剤過敏症, 薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(8)過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者, 薬物依存症がみられる者又はスクリーニング時の尿中薬物が陽性を示す者</p> <p>(9)スクリーニング時（Visit 1）の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性, 又は陽性と判明している者</p> <p>(10)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(11)妊婦, 授乳中, 又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(12)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良, 消化管手術等）を有する者</p> <p>(13)肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(14)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(15)スクリーニング時（Visit 1）前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者又は二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者</p> <p>(16)スクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に治験に参加した者</p> <p>(17)中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤）, ハーブ及びメラトニンの含有製剤をスクリーニング時（Visit 1）前の 14 日以内に服用した者, 又はセントジョーンズワートをスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日以内に服用した者</p> <p>(18)交代勤務従事者</p> <p>(19)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 の比で被験者を割り付け, 投与期間（6 ヶ月）は二重盲検とした。<br>被験者は 1 夜につきエスゾピクロン 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回（就寝時）に投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 併用薬剤<br>併用療法          | 睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤又は睡眠薬との併用が禁止されている薬剤は併用禁止とした。<br>慢性疾患に対する医療用医薬品は少なくともスクリーニング時（Visit 1）前の 30 日間, 用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品（鎮痛剤, 外用軟膏剤等）についても併用可能とした。<br>経口避妊薬, ホルモン療法を行っているすべての女性被験者は治験期間中は各日の同一時刻に服用することとした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-313 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-312 試験方法の概略（外国 190-050 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目 | 有効性：<br>主要評価項目：投与後 4～6 ヶ月の睡眠潜時<br>主な副次評価項目：投与後 4～6 ヶ月の総睡眠時間及び中途覚醒時間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|      | 安全性：<br>有害事象，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図，身体所見，ベンゾジアゼピン退薬症候質問票，反跳性不眠，退薬症候                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 解析方法 | 二重盲検期におけるベースライン値は他に記述がない限り，二重盲検下で治験薬投与を開始する前の段階で最後に得られた実測値とした。有効性，安全性の解析はすべて ITT（無作為化され，二重盲検期に少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。検定の有意水準は両側 5%とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|      | 有効性：<br>主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は治験を完了した集団でも実施した。<br>自動音声応答システムを用いて得られた各被験者の 1 週間の睡眠潜時から 30 日間の平均値を算出した。二重盲検期の 4 ヶ月目，5 ヶ月目，6 ヶ月目に該当するデータの平均値を代表値とした。各月の平均を算出するには，任意の 30 日の期間で少なくとも 2 個のデータが必要である。任意の 30 日の期間でデータが 1 つしか利用できない場合は，各月の平均は 1 ヶ月前の月次平均と当該データの和を 2 で割って得た。最初の 30 日に 1 つのデータだけしか利用できない場合は，最初の 30 日は欠測とした。任意の 30 日の期間に利用できるデータがない場合は，1 ヶ月前の月次平均を翌 30 日のデータとして利用した（LOCF）。また，感度分析として Observed Case を用いた場合の解析も行った。30 日内の間に 2 個未満のデータしか利用できない場合は，当該 30 日の期間は欠測とする。また，その前の月次のデータを利用して平均値はとらないこととした。<br>投与群間の比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。睡眠，翌日に及ぼす影響，QOL の全パラメータにおける投与前後の変化に関しては，固定効果として投与群，施設を因子として含め，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施した。投与前値は Visit 1 から Visit 2 までの間に自動音声応答システムで得られた夜間の実測値の平均とした。 |
|      | 安全性：<br>有害事象はすべてCOSTARTの基本語に読み替え，二重盲検期に発現した有害事象は投与群ごと及びCOSTART 器官分類，基本語（PT）ごとに集計した。治験薬の投与終了日から14日以内に発現した有害事象は治験薬の投与後に発現した有害事象とした。<br>治験薬の投与後に発現した有害事象については，全事象及び重症度別，治験薬との因果関係別に投与群ごと及びCOSTART 器官分類別，PT 別に集計した。臨床検査値，心電図，バイタルサインは要約統計量を算出した。<br>反跳性不眠の評価については，2 標本 Wilcoxon の符号順位検定及び順位変換したデータに対する分散分析（ANOVA）を用いてベースラインから各時期の変化量を投与群間で比較した。また，治験薬の投与が行われた最終週の平均と各投与後夜間の測定値とを比較した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-312 試験方法の概略（外国 190-050 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | 約 780 症例を 2:1 の比でエスゾピクロン 3 mg 群, プラセボ群に無作為に割付けた。外国 190-049 試験を参考に, 6 ヶ月の投与を完了する症例数は 450 例 (58%) と想定し, 約 300 例をエスゾピクロン 3 mg 群, 約 150 例をプラセボ群とした。外国 190-049 試験では 6 ヶ月の二重盲検期における対数変換した睡眠潜時の標準偏差はいずれの月も 0.32 から 0.39 であり, 投与群間の差は 0.13 から 0.19 の範囲であった。標準偏差を保守的に 0.4 と見積もり, 450 症例が試験を完了すると, 対数変換値で 0.13 の有意差を検出するには少なくとも 90% の検出力が必要になる。中途覚醒時間については, 各月の標準偏差は対数変換値を用いて 0.42 から 0.61 の範囲でみられ, 投与群間の差は対数変換値で 0.18 から 0.23 の範囲であった。標準偏差を保守的に 0.6 と想定し 450 症例が試験を完了すると, 対数変換値で 0.195 の差を検出するには少なくとも 90% の検出力が必要になる。したがって, 設定した症例数であれば, 睡眠潜時及び中途覚醒時間の両方で有意差を検出するのに必要な 90% の検出力が少なくとも得られる。 |
| 目標症例数        | 780 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 実施施設         | 77 施設 (米国)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 実施期間         | 20 年 月 ~ 20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-313 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-050 試験）

| 観察・検査項目             | スクリーニング         | ベースライン          | 来院              |                 |                 |                 |                 | 投与終了            | 治験終了・中止       |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
|                     | Visit 1         | Visit 2         | Visit 3         | Visit 4         | Visit 5         | Visit 6         | Visit 7         | Visit 8         | Visit 9       |
| 時期（日）               | -14             | 1               | 30              | 60              | 90              | 120             | 150             | 180             | Visit 8 から 14 |
| 同意取得                | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 選択基準・除外基準の確認        | ○               | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 問診                  | ○               | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 睡眠歴                 | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 月経周期                | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| バイタルサイン             | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 12 誘導心電図            |                 | ○               |                 |                 |                 |                 |                 | ○               |               |
| 身長                  | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 体重                  | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 簡便な神経学的検査を含む身体所見    | ○               | ○               |                 |                 | ○               |                 |                 | ○               | ○             |
| 臨床検査                | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| B 型・C 型肝炎検査         | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 血清中妊娠検査             | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | ○             |
| 尿中妊娠検査（一部実施）        |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |               |
| 尿中薬物検査              | ○               | ○               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |               |
| 自動音声応答システム（就寝前調査票）  | ○ <sup>a)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>b)</sup> | ○ <sup>c)</sup> | ○             |
| SF-36               |                 | ○               | ○               |                 | ○               |                 |                 | ○               |               |
| エプワース眠気尺度           |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 不眠重症度               |                 | ○               | ○               |                 | ○               |                 |                 | ○               | ○             |
| 疲労重症度尺度             |                 | ○               | ○               |                 | ○               |                 |                 | ○               | ○             |
| 労働の制限に関する質問票        |                 | ○               | ○               |                 | ○               |                 |                 | ○               | ○             |
| ベンゾジアゼピン<br>退薬症候質問票 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | ○             |
| 健康維持に関する<br>質問票     |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 治験薬の処方／回収           |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 服薬状況の記録             |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 服薬日誌の記録             | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 医学的事象調査票            | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 併用薬剤                | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 有害事象                |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○             |
| 制限規定の確認             |                 |                 | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               | ○               |               |

a)自動音声応答システムは Visit 1 から Visit 2 の夜までに開始し、最低 10 夜の電話連絡を行う。Visit 1 の連絡は来院中に実施する。

b)自動音声応答システムは Visit 2 から Visit 7 の 3 週間まで、1 週間の同一日に 1 回電話連絡を行う。

c)自動音声応答システムは投与後 6 ヶ月の最終週（Visit 7 の 3 週間後）の夜、及び Visit 8 から Visit 9 の夜に電話連絡を行う。Visit 9 の連絡は来院中に実施する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.29.2 症例の内訳**

症例の内訳を図 2.7.6-74 に示した。スクリーニングされた症例は 1436 例であった。このうちスクリーニングの脱落例は 606 例であった。無作為化された 830 例のうち 2 例が治験薬を服用しなかったため、すべての解析から除外され、828 例（プラセボ群 280 例、エスゾピクロン 3 mg 群 548 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-314 に示した。ITT（828 例）のうち中止例はプラセボ群 146 例（52.3%）、エスゾピクロン 3 mg 群 204 例（37.2%）であり、主な中止例の理由は「追跡調査不能」プラセボ群 36 例（12.9%）、エスゾピクロン 3 mg 群 44 例（8.0%）、「被験者からの中止の申し出」プラセボ群 26 例（9.3%）、エスゾピクロン 3 mg 群 52 例（9.5%）であった。

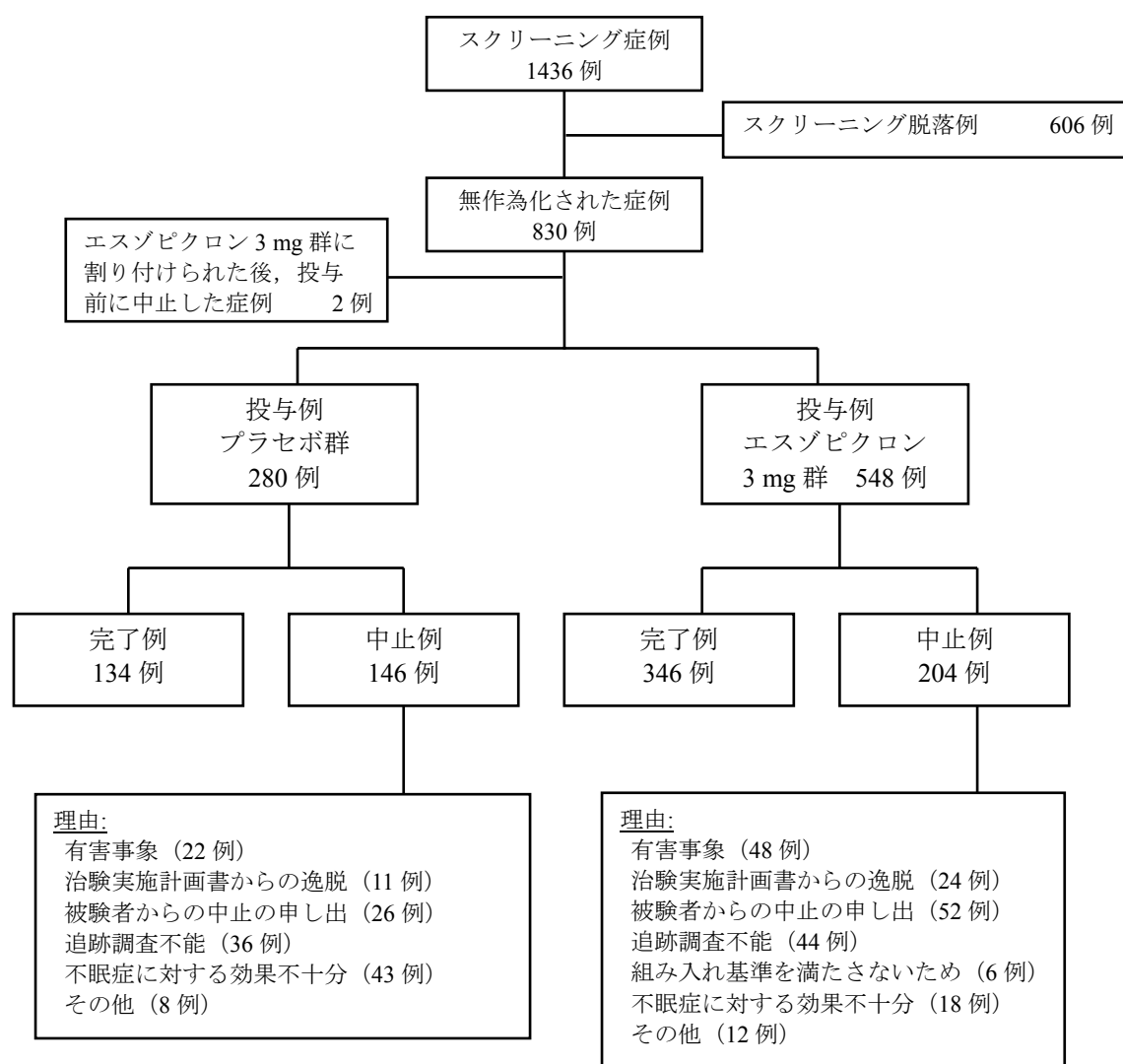


図 2.7.6-74 症例の内訳（外国 190-050 試験）

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 10.1-1 を改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-314 中止例の内訳（外国 190-050 試験）

|                      | プラセボ群      | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | 合計         |
|----------------------|------------|-------------------|------------|
| 投与例（ITT 及び安全性解析対象集団） | 280        | 548               | 828        |
| 完了例                  | 134 (47.9) | 346 (62.9)        | 480 (57.8) |
| 中止例                  | 146 (52.3) | 204 (37.2)        | 350 (42.2) |
| 中止理由                 |            |                   |            |
| 有害事象                 | 22 (7.9)   | 48 (8.7)          | 70 (8.4)   |
| 治験実施計画書からの逸脱         | 11 (3.9)   | 24 (4.4)          | 35 (4.2)   |
| 被験者からの中止の申し出         | 26 (9.3)   | 52 (9.5)          | 78 (9.4)   |
| 追跡調査不能               | 36 (12.9)  | 44 (8.0)          | 80 (9.6)   |
| 組み入れ基準を満たさないため       | 0 (0.0)    | 6 (1.1)           | 6 (0.7)    |
| 不眠症に対する効果不十分         | 43 (15.4)  | 18 (3.3)          | 61 (7.3)   |
| その他                  | 8 (2.9)    | 12 (2.2)          | 20 (2.4)   |

数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 10.1-1 から抜粋)

**2.7.6.29.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 828 例における被験者背景を表 2.7.6-315 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-315 被験者背景（外国 190-050 試験）

| 項目           |                         | 分類                                                                        | プラセボ群<br>(n=280)                                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=548)                                                          |
|--------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢（歳）        |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 44.68 ± 11.77<br>21 - 64                                                        | 46.02 ± 11.75<br>21 - 64                                                           |
| 性別           |                         | 男<br>女                                                                    | 111 (39.6)<br>169 (60.4)                                                        | 212 (38.7)<br>336 (61.3)                                                           |
| 男            | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 176.86 ± 7.71<br>154.94 - 193.04                                                | 177.84 ± 7.25<br>157.48 - 197.00                                                   |
|              | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 89.83 ± 17.15<br>54.89 - 155.90                                                 | 90.15 ± 20.24<br>54.61 - 184.80                                                    |
|              | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 28.65 ± 4.93<br>19.53 - 46.86                                                   | 28.45 ± 5.87<br>16.33 - 60.69                                                      |
| 女            | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 164.30 ± 7.41<br>134.62 - 193.04                                                | 163.68 ± 6.76<br>132.08 - 182.88                                                   |
|              | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 76.33 ± 21.40<br>42.18 - 159.85                                                 | 76.52 ± 19.78<br>43.60 - 157.40                                                    |
|              | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 28.22 ± 7.51<br>17.23 - 61.82                                                   | 28.53 ± 6.85<br>16.97 - 56.41                                                      |
| 通常 of 睡眠潜時   |                         | 10 分未満<br>10 分以上 15 分以下<br>16 分以上 30 分以下<br>31 分以上 45 分以下<br>46 分以上<br>不明 | 8 (2.9)<br>8 (2.9)<br>35 (12.5)<br>66 (23.6)<br>154 (55.0)<br>4 (1.4)           | 14 (2.6)<br>28 (5.1)<br>63 (11.5)<br>158 (28.8)<br>269 (49.1)<br>2 (0.4)           |
| 通常 of 総睡眠時間  |                         | 5 時間以下<br>5～6 時間以下<br>6～6.5 時間以下<br>6.5～7 時間以下<br>7～8 時間以下<br>8 時間～<br>不明 | 161 (57.5)<br>81 (28.9)<br>23 (8.2)<br>7 (2.5)<br>1 (0.4)<br>0 (0.0)<br>2 (0.7) | 309 (56.4)<br>155 (28.3)<br>55 (10.0)<br>10 (1.8)<br>2 (0.4)<br>1 (0.2)<br>2 (0.4) |
| 通常 of 中途覚醒回数 |                         | 0 回<br>1～2 回<br>3～5 回<br>6 回以上<br>不明                                      | 6 (2.1)<br>110 (39.3)<br>144 (51.4)<br>14 (5.0)<br>1 (0.4)                      | 14 (2.6)<br>217 (39.6)<br>252 (46.0)<br>49 (8.9)<br>2 (0.4)                        |
| 通常 of 夜間覚醒時間 |                         | 0 分<br>30 分未満<br>30 分以上 1 時間以下<br>1～2 時間以下<br>2 時間～<br>不明                 | 6 (2.1)<br>44 (15.7)<br>98 (35.0)<br>54 (19.3)<br>72 (25.7)<br>1 (0.4)          | 12 (2.2)<br>96 (17.5)<br>170 (31.0)<br>121 (22.1)<br>133 (24.3)<br>2 (0.4)         |

性別、通常 of 睡眠潜時、通常 of 総睡眠時間、通常 of 中途覚醒回数、通常 of 夜間覚醒時間の数値は例数（%）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.1.3、表 14.1.4 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.29.4 有効性の結果

有効性及び安全性の解析の一部（ベンゾジアゼピン退薬症候質問票の解析）についてプラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した（以下，分散分析）。

## 2.7.6.29.4.1 睡眠潜時（主要評価項目）

ITT-LOCF における睡眠潜時を表 2.7.6-316 に示し，睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-75 に示した。

睡眠潜時（投与後 4～6 カ月の平均）の中央値は，プラセボ群で 45.0 分，エスゾピクロン 3 mg 群で 27.3 分であり，エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する睡眠潜時の有意な短縮がみられた（ $p<0.0001$ ；分散分析，以下同様）。また，投与後 1～3 カ月の平均，投与後 1～6 カ月の平均，投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 カ月のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する睡眠潜時の有意な短縮がみられた（いずれも  $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6-316 睡眠潜時（ITT-LOCF）（外国 190-050 試験）

| 評価時期                        | 睡眠潜時（分）   | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=548) |
|-----------------------------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与前                         | 例数        | 280              | 547                      |
|                             | 平均値       | 83.2             | 77.0                     |
|                             | 標準偏差      | 55.0             | 48.0                     |
|                             | 中央値       | 68.9             | 66.5                     |
|                             | 最小値-最大値   | 4.1 – 346.7      | 5.2 – 311.5              |
| 投与後4～6カ月の<br>平均<br>(主要評価項目) | 例数        | 226              | 504                      |
|                             | 平均値       | 59.0             | 38.5                     |
|                             | 標準偏差      | 47.3             | 32.5                     |
|                             | 中央値       | 45.0             | 27.3                     |
|                             | 最小値-最大値   | 4.0 – 315.0      | 3.4 – 196.7              |
|                             | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                          |
| 投与後1～3カ月の<br>平均             | 例数        | 226              | 501                      |
|                             | 平均値       | 59.7             | 39.3                     |
|                             | 標準偏差      | 48.5             | 32.3                     |
|                             | 中央値       | 47.3             | 28.6                     |
|                             | 最小値-最大値   | 3.5 – 315.0      | 1.5 – 206.6              |
|                             | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                          |
| 投与後1～6カ月の<br>平均             | 例数        | 226              | 504                      |
|                             | 平均値       | 59.4             | 39.1                     |
|                             | 標準偏差      | 46.8             | 31.0                     |
|                             | 中央値       | 49.6             | 29.7                     |
|                             | 最小値-最大値   | 4.1 – 315.0      | 4.1 – 196.7              |
|                             | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                          |
| 投与後1ヵ月                      | 例数        | 219              | 495                      |
|                             | 平均値       | 60.3             | 39.9                     |
|                             | 標準偏差      | 49.1             | 36.9                     |
|                             | 中央値       | 52.5             | 28.8                     |
|                             | 最小値-最大値   | 3.0 – 289.0      | 2.5 – 300.0              |
|                             | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                          |

外れ値（>540分）は除外した。

プラセボ群との比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-316 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価時期   | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群(n=548) |
|--------|-----------|------------------|--------------------------|
| 投与後2ヵ月 | 例数        | 225              | 500                      |
|        | 平均値       | 57.8             | 39.2                     |
|        | 標準偏差      | 48.4             | 36.0                     |
|        | 中央値       | 45.0             | 26.3                     |
|        | 最小値-最大値   | 3.8 – 315.0      | 1.0 – 196.7              |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後3ヵ月 | 例数        | 226              | 501                      |
|        | 平均値       | 59.9             | 38.5                     |
|        | 標準偏差      | 53.4             | 37.7                     |
|        | 中央値       | 43.6             | 25.0                     |
|        | 最小値-最大値   | 3.4 – 330.0      | 1.0 – 292.5              |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後4ヵ月 | 例数        | 226              | 501                      |
|        | 平均値       | 60.2             | 38.8                     |
|        | 標準偏差      | 50.0             | 37.1                     |
|        | 中央値       | 45.0             | 26.3                     |
|        | 最小値-最大値   | 2.6 – 315.0      | 1.5 – 270.0              |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後5ヵ月 | 例数        | 226              | 502                      |
|        | 平均値       | 57.2             | 38.2                     |
|        | 標準偏差      | 49.5             | 35.7                     |
|        | 中央値       | 42.3             | 25.0                     |
|        | 最小値-最大値   | 3.5 – 315.0      | 1.3 – 217.5              |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |
| 投与後6ヵ月 | 例数        | 226              | 504                      |
|        | 平均値       | 59.6             | 38.1                     |
|        | 標準偏差      | 49.8             | 34.8                     |
|        | 中央値       | 44.2             | 26.3                     |
|        | 最小値-最大値   | 3.1 – 315.0      | 3.4 – 196.7              |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                          |

外れ値 (>540分) は除外した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 11.4.1.1-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

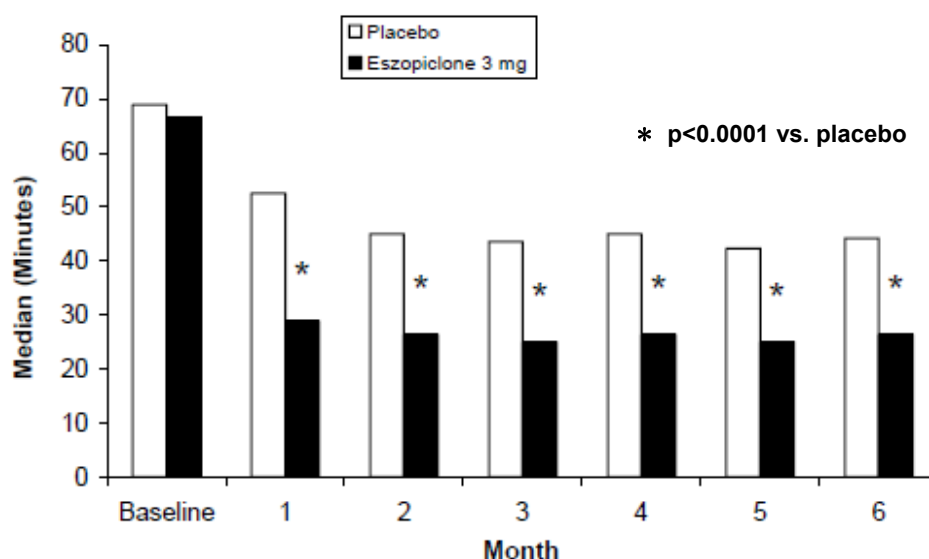


図 2.7.6-75 睡眠潜時（中央値）の投与後 6 ヶ月までの長期経時変化（外国 190-050 試験）

Eszopiclone : エスゾピクロン

外れ値 (&gt;540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の図 11.4.1.1-1)

## 2.7.6.29.4.2 総睡眠時間（主な副次評価項目）

ITT-LOCF における総睡眠時間を表 2.7.6-317 に示し、総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-76 に示した。

総睡眠時間（投与後 4～6 ヶ月の平均）の中央値は、プラセボ群で 345.0 分、エスゾピクロン 3 mg 群で 396.5 分であり、エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する総睡眠時間の有意な延長がみられた ( $p < 0.0001$ ; 分散分析, 以下同様)。

また、投与後 1～3 ヶ月の平均、投与後 1～6 ヶ月の平均、投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 ヶ月のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する総睡眠時間の有意な延長がみられた (いずれも  $p < 0.0001$ )。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-317 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験)

| 評価時期                          | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|-------------------------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前                           | 例数        | 280              | 547                          |
|                               | 平均値       | 300.2            | 309.4                        |
|                               | 標準偏差      | 62.3             | 61.8                         |
|                               | 中央値       | 303.1            | 312.3                        |
|                               | 最小値-最大値   | 91.4 – 633.3     | 77.7 – 522.0                 |
| 投与後4～6ヵ月の<br>平均<br>(主な副次評価項目) | 例数        | 225              | 503                          |
|                               | 平均値       | 346.1            | 390.5                        |
|                               | 標準偏差      | 75.4             | 66.2                         |
|                               | 中央値       | 345.0            | 396.5                        |
|                               | 最小値-最大値   | 159.0 – 720.0    | 90.0 – 565.0                 |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後1～3ヵ月の<br>平均               | 例数        | 225              | 500                          |
|                               | 平均値       | 340.8            | 388.4                        |
|                               | 標準偏差      | 69.3             | 64.0                         |
|                               | 中央値       | 341.4            | 397.4                        |
|                               | 最小値-最大値   | 145.4 – 720.0    | 100.0 – 528.3                |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後1～6ヵ月の<br>平均               | 例数        | 225              | 503                          |
|                               | 平均値       | 343.4            | 389.5                        |
|                               | 標準偏差      | 70.9             | 63.0                         |
|                               | 中央値       | 344.4            | 396.6                        |
|                               | 最小値-最大値   | 152.2 – 720.0    | 95.0 – 546.7                 |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後1ヵ月                        | 例数        | 218              | 493                          |
|                               | 平均値       | 336.3            | 384.6                        |
|                               | 標準偏差      | 70.2             | 67.6                         |
|                               | 中央値       | 336.8            | 390.0                        |
|                               | 最小値-最大値   | 94.0 – 720.0     | 110.0 – 564.0                |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後2ヵ月                        | 例数        | 224              | 499                          |
|                               | 平均値       | 339.9            | 389.7                        |
|                               | 標準偏差      | 75.3             | 68.4                         |
|                               | 中央値       | 340.0            | 397.5                        |
|                               | 最小値-最大値   | 146.3 – 720.0    | 90.0 – 566.3                 |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後3ヵ月                        | 例数        | 225              | 500                          |
|                               | 平均値       | 347.6            | 390.9                        |
|                               | 標準偏差      | 74.8             | 67.2                         |
|                               | 中央値       | 345.0            | 400.0                        |
|                               | 最小値-最大値   | 155.0 – 720.0    | 90.0 – 578.8                 |
|                               | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

外れ値 (>840分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-317 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価時期   | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|--------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与後4ヵ月 | 例数        | 225              | 500                          |
|        | 平均値       | 343.8            | 389.0                        |
|        | 標準偏差      | 78.2             | 69.6                         |
|        | 中央値       | 340.0            | 392.6                        |
|        | 最小値-最大値   | 37.5 – 720.0     | 90.0 – 570.0                 |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後5ヵ月 | 例数        | 225              | 501                          |
|        | 平均値       | 347.7            | 390.3                        |
|        | 標準偏差      | 77.5             | 69.3                         |
|        | 中央値       | 348.8            | 397.5                        |
|        | 最小値-最大値   | 161.3 – 720.0    | 90.0 – 587.5                 |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 投与後6ヵ月 | 例数        | 225              | 503                          |
|        | 平均値       | 346.8            | 391.9                        |
|        | 標準偏差      | 77.4             | 68.7                         |
|        | 中央値       | 345.0            | 393.9                        |
|        | 最小値-最大値   | 178.8 – 720.0    | 90.0 – 565.0                 |
|        | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

外れ値 (>840分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 11.4.1.2.1-1 を改変)

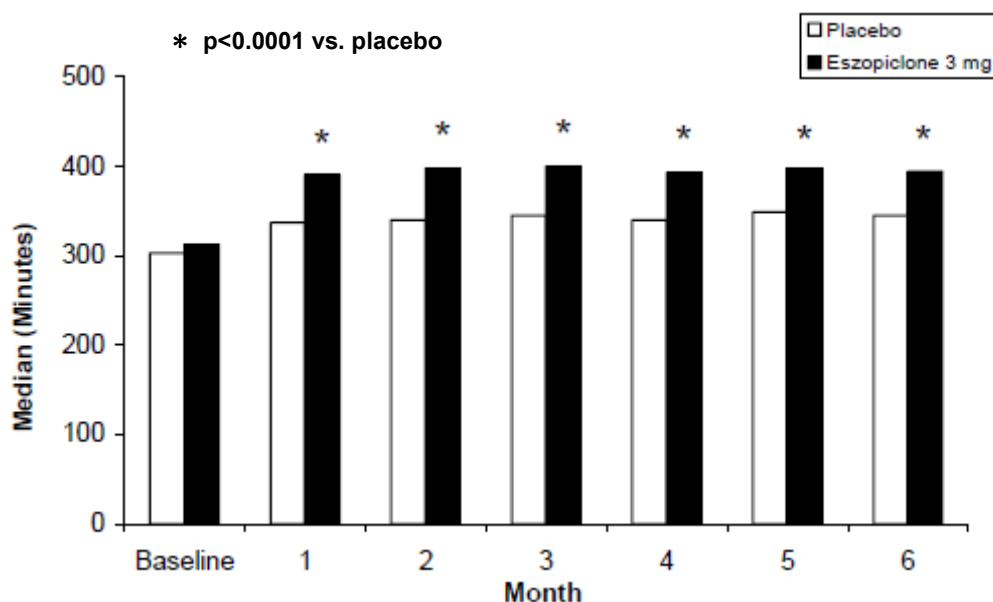


図 2.7.6-76 総睡眠時間の投与後 6 ヶ月までの長期経時変化 (外国 190-050 試験)

Eszopiclone : エスゾピクロン

外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の図 11.4.1.2.1-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.29.4.3 中途覚醒時間（主な副次評価項目）

ITT-LOCF における中途覚醒時間を表 2.7.6-318 に示し、中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-77 に示した。

中途覚醒時間（投与後 4～6 カ月の平均）の中央値は、プラセボ群で 26.1 分、エスゾピクロン 3 mg 群で 14.7 分であり、エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する中途覚醒時間の有意な短縮がみられた（ $p<0.0001$ ；分散分析，以下同様）。

また，投与後 1～3 カ月，投与後 1～6 カ月の平均，投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 カ月のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群に対する有意な中途覚醒時間の短縮がみられた（いずれも  $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6-318 中途覚醒時間（ITT-LOCF）（外国 190-050 試験）

| 評価時期                          | 中途覚醒時間（分） | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|-------------------------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前                           | 例数        | 280              | 547                          |
|                               | 平均値       | 51.2             | 47.7                         |
|                               | 標準偏差      | 38.8             | 38.5                         |
|                               | 中央値       | 40.5             | 37.5                         |
|                               | 最小値-最大値   | 0.0 – 192.0      | 0.0 – 309.2                  |
| 投与後4～6カ月の<br>平均<br>(主な副次評価項目) | 例数        | 226              | 503                          |
|                               | 平均値       | 41.0             | 23.9                         |
|                               | 標準偏差      | 41.8             | 32.1                         |
|                               | 中央値       | 26.1             | 14.7                         |
|                               | 最小値-最大値   | 0.0 – 201.8      | 0.0 – 292.5                  |
|                               | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |
| 投与後1～3カ月の<br>平均               | 例数        | 226              | 501                          |
|                               | 平均値       | 45.5             | 27.1                         |
|                               | 標準偏差      | 42.1             | 29.9                         |
|                               | 中央値       | 33.9             | 18.2                         |
|                               | 最小値-最大値   | 0.0 – 232.5      | 0.0 – 252.1                  |
|                               | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |
| 投与後1～6カ月の<br>平均               | 例数        | 226              | 503                          |
|                               | 平均値       | 43.2             | 25.5                         |
|                               | 標準偏差      | 40.6             | 29.9                         |
|                               | 中央値       | 29.6             | 16.8                         |
|                               | 最小値-最大値   | 0.0 – 217.1      | 0.0 – 272.3                  |
|                               | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |
| 投与後1ヵ月                        | 例数        | 219              | 495                          |
|                               | 平均値       | 46.5             | 29.4                         |
|                               | 標準偏差      | 47.5             | 34.6                         |
|                               | 中央値       | 32.5             | 17.5                         |
|                               | 最小値-最大値   | 0.0 – 330.0      | 0.0 – 255.0                  |
|                               | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |

外れ値（>540分）は除外した。

プラセボ群との比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-318 中途覚醒時間 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価時期   | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|--------|------------|------------------|------------------------------|
| 投与後2ヵ月 | 例数         | 225              | 500                          |
|        | 平均値        | 46.5             | 26.0                         |
|        | 標準偏差       | 46.7             | 32.9                         |
|        | 中央値        | 31.0             | 16.3                         |
|        | 最小値-最大値    | 0.0 – 232.5      | 0.0 – 292.5                  |
|        | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |
| 投与後3ヵ月 | 例数         | 226              | 501                          |
|        | 平均値        | 43.4             | 25.7                         |
|        | 標準偏差       | 43.2             | 33.3                         |
|        | 中央値        | 30.0             | 15.0                         |
|        | 最小値-最大値    | 0.0 – 232.5      | 0.0 – 292.5                  |
|        | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |
| 投与後4ヵ月 | 例数         | 226              | 501                          |
|        | 平均値        | 43.9             | 24.7                         |
|        | 標準偏差       | 45.8             | 33.7                         |
|        | 中央値        | 30.0             | 15.0                         |
|        | 最小値-最大値    | 0.0 – 232.5      | 0.0 – 292.5                  |
|        | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |
| 投与後5ヵ月 | 例数         | 226              | 502                          |
|        | 平均値        | 40.3             | 24.7                         |
|        | 標準偏差       | 42.7             | 35.1                         |
|        | 中央値        | 25.0             | 13.8                         |
|        | 最小値-最大値    | 0.0 – 232.5      | 0.0 – 292.5                  |
|        | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |
| 投与後6ヵ月 | 例数         | 226              | 503                          |
|        | 平均値        | 38.6             | 22.2                         |
|        | 標準偏差       | 41.7             | 32.8                         |
|        | 中央値        | 23.3             | 11.9                         |
|        | 最小値-最大値    | 0.0 – 200.0      | 0.0 – 292.5                  |
|        | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |

外れ値 (>540分) は除外した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 11.4.1.2.2-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

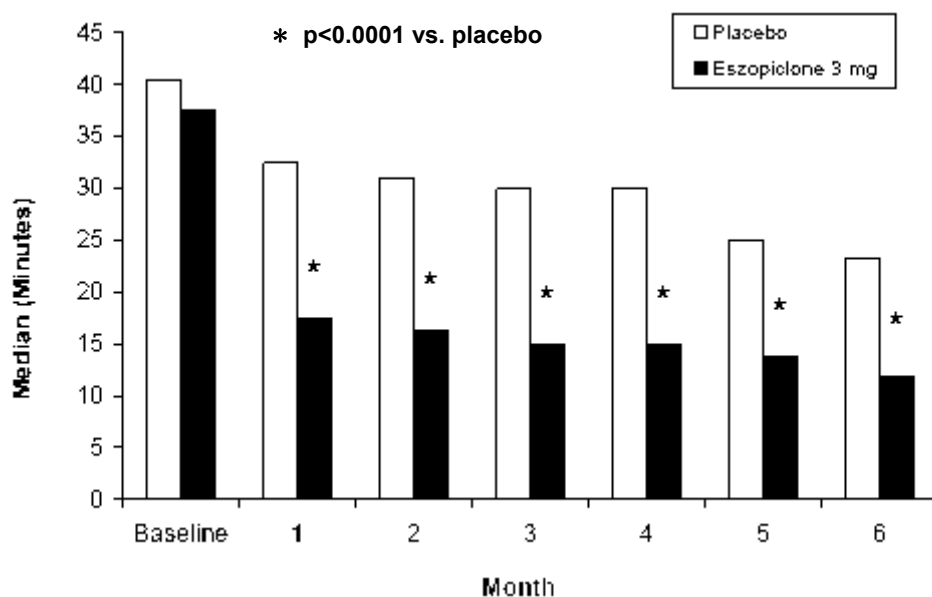


図 2.7.6-77 中途覚醒時間の投与後 6 ヶ月までの長期経時変化（外国 190-050 試験）

Eszopiclone : エスゾピクロン

外れ値 (&gt;540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の図 11.4.1.2.2-1)

## 2.7.6.29.4.4 翌日の機能（副次評価項目）

ITT-LOCF における日中の集中力・思考力, 日中の活動能力, 集中力, 身体健康感, 週あたりの日中に居眠りをした日数を表 2.7.6-319 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群は投与後 1~3 ヶ月の平均, 投与後 4~6 ヶ月の平均, 投与後 1~6 ヶ月の平均において, プラセボ群と比較して日中の集中力・思考力, 日中の活動能力, 集中力, 身体健康感の有意な改善がみられた。週あたりの日中に居眠りをした日数についてプラセボ群との有意差はみられなかったが, 投与前からの変化量では, 投与後 1~3 ヶ月の平均, 投与後 1~6 ヶ月の平均でエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して日中に居眠りをした日数の有意な改善がみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-319 翌日の機能 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験)

| 評価項目                         | 評価時期            | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|------------------------------|-----------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>a)</sup> | 投与後4～6ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                              |                 | 平均値       | 6.0              | 6.9                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.6              | 1.7                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.2              | 7.2                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 9.0          | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                              | 投与後1～3ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                              |                 | 平均値       | 5.9              | 6.8                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.5              | 1.6                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.0              | 7.0                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 9.1          | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                              | 投与後1～6ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                              |                 | 平均値       | 6.0              | 6.9                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.1              | 7.0                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 8.9          | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 日中の<br>活動能力 <sup>b)</sup>    | 投与後4～6ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                              |                 | 平均値       | 6.5              | 7.3                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.6              | 1.7                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.7              | 7.5                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                              | 投与後1～3ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                              |                 | 平均値       | 6.4              | 7.2                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.5              | 1.6                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.5              | 7.5                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                              | 投与後1～6ヵ月<br>の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                              |                 | 平均値       | 6.4              | 7.2                          |
|                              |                 | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                              |                 | 中央値       | 6.6              | 7.5                          |
|                              |                 | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                              |                 | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含め、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルで実施した。

a) 0=眠かった (drowsy), 10=警戒していた (alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-319 翌日の機能 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価項目                | 評価時期        | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|---------------------|-------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 集中力 <sup>b)</sup>   | 投与後4～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                     |             | 平均値       | 6.4              | 7.2                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.7              | 1.7                          |
|                     |             | 中央値       | 6.6              | 6.4                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                     | 投与後1～3ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                     |             | 平均値       | 6.3              | 7.1                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                     |             | 中央値       | 6.5              | 7.3                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                     | 投与後1～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                     |             | 平均値       | 6.3              | 7.1                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                     |             | 中央値       | 6.4              | 7.4                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 9.8          | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
| 身体健康感 <sup>b)</sup> | 投与後4～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                     |             | 平均値       | 6.3              | 7.1                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.7              | 1.7                          |
|                     |             | 中央値       | 6.5              | 6.3                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 9.9          | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                     | 投与後1～3ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                     |             | 平均値       | 6.3              | 7.0                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                     |             | 中央値       | 6.4              | 7.2                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|                     | 投与後1～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                     |             | 平均値       | 6.3              | 7.0                          |
|                     |             | 標準偏差      | 1.6              | 1.6                          |
|                     |             | 中央値       | 6.5              | 7.3                          |
|                     |             | 最小値-最大値   | 0 - 9.8          | 0 - 10.0                     |
|                     |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含め、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルで実施した。

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-319 翌日の機能 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価項目                 | 評価時期        | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|----------------------|-------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 週あたりの日中に居眠りをした日数 (日) | 投与後4～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                      |             | 平均値       | 0.6              | 0.5                          |
|                      |             | 標準偏差      | 1.2              | 1.0                          |
|                      |             | 中央値       | 0                | 0                            |
|                      |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.0          | 0 - 7.0                      |
|                      |             | プラセボ群との比較 | p=0.5620         |                              |
|                      | 投与後1～3ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                      |             | 平均値       | 0.7              | 0.5                          |
|                      |             | 標準偏差      | 1.2              | 1.0                          |
|                      |             | 中央値       | 0.2              | 0.1                          |
|                      |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.0          | 0 - 7.0                      |
|                      |             | プラセボ群との比較 | p=0.2211         |                              |
|                      | 投与後1～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                      |             | 平均値       | 0.6              | 0.5                          |
|                      |             | 標準偏差      | 1.2              | 0.9                          |
|                      |             | 中央値       | 0.2              | 0.1                          |
|                      |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.0          | 0 - 7.0                      |
|                      |             | プラセボ群との比較 | p=0.4306         |                              |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含め、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 11.4.1.4-1 を改変)

## 2.7.6.29.4.5 その他の副次評価項目

ITT-LOCF における中途覚醒回数、睡眠の質、週あたりの覚醒した夜の回数を表 2.7.6-320 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群は投与後 4～6 ヶ月の平均、投与後 1～3 ヶ月の平均、投与後 1～6 ヶ月の平均において、プラセボ群と比較して中途覚醒回数及び週あたりの覚醒した夜の回数は有意に減少し、睡眠の質は有意に高くなった (いずれも  $p<0.0001$  ; 分散分析)。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-320 中途覚醒回数, 睡眠の質, 週あたりの覚醒した夜の回数 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験)

| 評価項目               | 評価時期        | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|--------------------|-------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 中途覚醒回数             | 投与後4～6カ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                    |             | 平均値       | 2.0              | 1.7                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.7              | 2.3                          |
|                    |             | 中央値       | 1.8              | 1.2                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 14.6         | 0 - 39.0                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
|                    | 投与後1～3カ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                    |             | 平均値       | 2.3              | 1.7                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.8              | 1.4                          |
|                    |             | 中央値       | 2.0              | 1.4                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 17.9         | 0 - 14.2                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
|                    | 投与後1～6カ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                    |             | 平均値       | 2.2              | 1.7                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.7              | 1.8                          |
|                    |             | 中央値       | 1.9              | 1.3                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 16.2         | 0 - 26.6                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 睡眠の質 <sup>a)</sup> | 投与後4～6カ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                    |             | 平均値       | 5.8              | 7.0                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.8              | 1.7                          |
|                    |             | 中央値       | 5.9              | 7.2                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 10.0         | 0 - 10.0                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
|                    | 投与後1～3カ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|                    |             | 平均値       | 5.7              | 6.8                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.6              | 1.7                          |
|                    |             | 中央値       | 5.7              | 7.0                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 9.4          | 0 - 10.0                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
|                    | 投与後1～6カ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|                    |             | 平均値       | 5.8              | 6.9                          |
|                    |             | 標準偏差      | 1.7              | 1.7                          |
|                    |             | 中央値       | 5.8              | 7.1                          |
|                    |             | 最小値-最大値   | 0 - 9.7          | 0 - 10.0                     |
|                    |             | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |

プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値でのアナログスケールの評価

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-320 中途覚醒回数, 睡眠の質, 週あたりの覚醒した夜の回数 (ITT-LOCF) (外国 190-050 試験) (続き)

| 評価項目          | 評価時期        | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|---------------|-------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 週あたりの覚醒した夜の回数 | 投与後4～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|               |             | 平均値       | 4.5              | 3.4                          |
|               |             | 標準偏差      | 2.4              | 2.6                          |
|               |             | 中央値       | 5.0              | 3.1                          |
|               |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.7          | 0 - 7.8                      |
|               |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|               | 投与後1～3ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 501                          |
|               |             | 平均値       | 4.6              | 3.6                          |
|               |             | 標準偏差      | 2.2              | 2.2                          |
|               |             | 中央値       | 5.2              | 3.5                          |
|               |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.0          | 0 - 7.0                      |
|               |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |
|               | 投与後1～6ヵ月の平均 | 例数        | 226              | 504                          |
|               |             | 平均値       | 4.5              | 3.5                          |
|               |             | 標準偏差      | 2.2              | 2.3                          |
|               |             | 中央値       | 5.2              | 3.2                          |
|               |             | 最小値-最大値   | 0 - 7.1          | 0 - 7.4                      |
|               |             | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 11.4.1.3-1 を改変)

## 2.7.6.29.4.6 耐性

6 ヶ月投与では各睡眠評価項目に関して有意な改善がみられた。また、エスゾピクロン 3 mg に対する耐性はみられなかった。

## 2.7.6.29.5 安全性の結果

## 2.7.6.29.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-321 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 58.9% (165/280 例), 75.7% (415/548 例) であり, エスゾピクロン 3 mg 群の方がプラセボ群より高かった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった (プラセボ群: 軽度 18.9%, 中等度 29.3%, 高度 10.7%, エスゾピクロン 3 mg 群: 軽度 23.0%, 中等度 38.7%, 高度 14.1%)。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は, プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 33.6% (94/280 例), 51.5% (282/548 例) であり, エスゾピクロン 3 mg 群の発現率 (51.5%) はプラセボ群 (33.6%) よりも高かった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象が発現した被験者は, プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 2.9% (8/280 例), 1.5% (8/548 例) であり, 重篤な有害事象の発現率は低く, 投与群間で同様であった。また, 有害事象の発現により治験を中止した被験者は, プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 7.9% (22/280 例), 8.8% (48/548 例) であり, 投与群間で同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-321 有害事象の要約（外国 190-050 試験；二重盲検期）

|                             | プラセボ群<br>(n=280)      | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=548) |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 578                   | 1511                         |
| 有害事象が発現した被験者数               | 165 (58.9)            | 415 (75.7)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 259                   | 723                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 94 (33.6)             | 282 (51.5)                   |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 30 (10.7)             | 77 (14.1)                    |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 8 (2.9) <sup>b)</sup> | 8 (1.5) <sup>b)</sup>        |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 22 (7.9)              | 48 (8.8)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象。本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

b) 二重盲検期に発現した重篤な有害事象はプラセボ群 7例 (2.5%), エスゾピクロン3 mg 群 6例 (1.1%) であり, その他の症例は二重盲検期の投与終了又は中止後に発現した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-84, 付表 2.7.6-85 から抜粋し改変)

## 2.7.6.29.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

二重盲検期における主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用を表 2.7.6-322 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で発現率が2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 1.1% (3/280 例), エスゾピクロン 3 mg 群 19.7% (108/548 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 感染 [12.1% (34/280 例), 16.6% (91/548 例)], 頭痛 [15.0% (42/280 例), 15.1% (83/548 例)], 傾眠 [3.2% (9/280 例), 8.8% (48/548 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 15.0% (42/280 例), 感染 12.1% (34/280 例), 疼痛 10.4% (29/280 例), 背部痛 7.1% (20/280 例) であった。

また, エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味) [1.1% (3/280 例), 19.5% (107/548 例)], 傾眠 [3.2% (9/280 例), 8.0% (44/548 例)], 消化不良, 口内乾燥 [ともに 2.9% (8/280 例), 3.6% (20/548 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった副作用は, 頭痛 11.8% (33/280 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-84 に, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-85 に, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-86 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-322 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
(外国 190-050 試験；二重盲検期)

| 基本語 (COSTART) <sup>a)</sup>    | プラセボ群      |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|--------------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>         | 有害事象       | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                         | 280        |                   | 548               |                   |
| 合計                             | 165 (58.9) | 94 (33.6)         | 415 (75.7)        | 282 (51.5)        |
| 頭痛 (Headache)                  | 42 (15.0)  | 33 (11.8)         | 83 (15.1)         | 52 (9.5)          |
| 疼痛 (Pain)                      | 29 (10.4)  | 3 (1.1)           | 48 (8.8)          | 10 (1.8)          |
| 背部痛 (Back pain)                | 20 (7.1)   | 2 (0.7)           | 29 (5.3)          | 9 (1.6)           |
| 事故による外傷 (Accidental injury)    | 17 (6.1)   | 2 (0.7)           | 27 (4.9)          | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ症候群 (Flu syndrome)      | 11 (3.9)   | 3 (1.1)           | 26 (4.7)          | 7 (1.3)           |
| 腹痛 (Abdominal pain)            | 9 (3.2)    | 6 (2.1)           | 20 (3.6)          | 8 (1.5)           |
| 無力症 (Asthenia)                 | 8 (2.9)    | 6 (2.1)           | 21 (3.8)          | 15 (2.7)          |
| ウイルス感染 (Viral infection)       | 7 (2.5)    | 0 (0.0)           | 22 (4.0)          | 2 (0.4)           |
| 高血圧 (Hypertention)             | 1 (0.4)    | 0 (0.0)           | 13 (2.4)          | 6 (1.1)           |
| 消化不良 (Dyspepsia)               | 15 (5.4)   | 8 (2.9)           | 34 (6.2)          | 20 (3.6)          |
| 口内乾燥 (Dry mouth)               | 8 (2.9)    | 8 (2.9)           | 21 (3.8)          | 20 (3.6)          |
| 下痢 (Diarrhea)                  | 3 (1.1)    | 0 (0.0)           | 23 (4.2)          | 14 (2.6)          |
| 悪心 (Nausea)                    | 9 (3.2)    | 8 (2.9)           | 17 (3.1)          | 8 (1.5)           |
| 嘔吐 (Vomiting)                  | 2 (0.7)    | 1 (0.4)           | 13 (2.4)          | 7 (1.3)           |
| 便秘 (Constipation)              | 1 (0.4)    | 0 (0.0)           | 13 (2.4)          | 11 (2.0)          |
| 筋肉痛 (Myalgia)                  | 8 (2.9)    | 2 (0.7)           | 33 (6.0)          | 12 (2.2)          |
| 関節痛 (Arthralgia)               | 8 (2.9)    | 2 (0.7)           | 16 (2.9)          | 3 (0.5)           |
| 関節炎 (Arthritis)                | 6 (2.1)    | 1 (0.4)           | 8 (1.5)           | 1 (0.2)           |
| 傾眠 (Somnolence)                | 9 (3.2)    | 9 (3.2)           | 48 (8.8)          | 44 (8.0)          |
| 浮動性めまい (Dizziness)             | 9 (3.2)    | 8 (2.9)           | 21 (3.8)          | 16 (2.9)          |
| 神経過敏 (Nervousness)             | 4 (1.4)    | 2 (0.7)           | 13 (2.4)          | 12 (2.2)          |
| うつ病 (Depression)               | 2 (0.7)    | 2 (0.7)           | 12 (2.2)          | 7 (1.3)           |
| 不安 (Anxiety)                   | 1 (0.4)    | 1 (0.4)           | 11 (2.0)          | 3 (0.5)           |
| 感染 (Infection)                 | 34 (12.1)  | 3 (1.1)           | 91 (16.6)         | 7 (1.3)           |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)              | 11 (3.9)   | 4 (1.4)           | 33 (6.0)          | 10 (1.8)          |
| 鼻炎 (Rhinitis)                  | 8 (2.9)    | 5 (1.8)           | 26 (4.7)          | 7 (1.3)           |
| 副鼻腔炎 (Sinusitis)               | 11 (3.9)   | 3 (1.1)           | 25 (4.6)          | 5 (0.9)           |
| 気管支炎 (Bronchitis)              | 2 (0.7)    | 0 (0.0)           | 13 (2.4)          | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加 (Cough increased)         | 6 (2.1)    | 2 (0.7)           | 6 (1.1)           | 3 (0.5)           |
| 発疹 (Rash)                      | 4 (1.4)    | 1 (0.4)           | 15 (2.7)          | 3 (0.5)           |
| 味覚異常 (不快な味) (Unpleasant taste) | 3 (1.1)    | 3 (1.1)           | 108 (19.7)        | 107 (19.5)        |
| 結膜炎 (Conjunctivitis)           | 7 (2.5)    | 3 (1.1)           | 8 (1.5)           | 4 (0.7)           |
| 血尿 (Hematuria)                 | 7 (2.5)    | 4 (1.4)           | 10 (1.8)          | 5 (0.9)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

(付表 2.7.6-84 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

二重盲検期中止後 14 日間（休薬期間中）で、プラセボ群の 8.2%（23/280 例）、エスゾピクロン 3 mg 群の 9.5%（52/548 例）の被験者に、当該被験者で二重盲検期にはみられなかった有害事象（二重盲検期より悪化した有害事象も含む）がみられた。両投与群ともに各々の有害事象発現率は 1%未満の低い発現率であった。新たな神経系の有害事象は、筋緊張亢進、不眠症、錯乱、うつ病、浮動性めまい、髄膜炎及び回転性めまいに限られ、投与群に関わらず各々の有害事象の発現率は 0.5%未満であった。

## 2.7.6.29.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-323 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は、全身系 40.9%（224/548 例）であり、次いで、呼吸器系 30.1%（165/548 例）、特殊感覚 23.5%（129/548 例）、神経系 22.6%（124/548 例）であった。なお、プラセボ群では、全身系 37.9%（106/280 例）、呼吸器系 22.1%（62/280 例）の順に多くみられた。

表 2.7.6-323 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-050 試験；二重盲検期）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群      |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                    | 有害事象       | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                             | 280        |                   | 548               |                   |
| 合計                                                 | 165 (58.9) | 94 (33.6)         | 415 (75.7)        | 282 (51.5)        |
| 全身系（Body as a Whole）                               | 106 (37.9) | 49 (17.5)         | 224 (40.9)        | 102 (18.6)        |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                              | 13 (4.6)   | 4 (1.4)           | 36 (6.6)          | 24 (4.4)          |
| 消化器系（Digestive）                                    | 44 (15.7)  | 25 (8.9)          | 120 (21.9)        | 78 (14.2)         |
| 内分泌系（Endocrine）                                    | 4 (1.4)    | 1 (0.4)           | 13 (2.4)          | 8 (1.5)           |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 4 (1.4)    | 4 (1.4)           | 15 (2.7)          | 7 (1.3)           |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 20 (7.1)   | 10 (3.6)          | 34 (6.2)          | 18 (3.3)          |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 25 (8.9)   | 8 (2.9)           | 73 (13.3)         | 22 (4.0)          |
| 神経系（Nervous）                                       | 36 (12.9)  | 28 (10.0)         | 124 (22.6)        | 95 (17.3)         |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 62 (22.1)  | 15 (5.4)          | 165 (30.1)        | 31 (5.7)          |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）                     | 14 (5.0)   | 5 (1.8)           | 43 (7.8)          | 10 (1.8)          |
| 特殊感覚（Special Senses）                               | 17 (6.1)   | 10 (3.6)          | 129 (23.5)        | 115 (21.0)        |
| 泌尿器系（Urogenital）                                   | 18 (6.4)   | 8 (2.9)           | 44 (8.0)          | 18 (3.3)          |

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-84 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.29.5.4 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象

単盲検休薬期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-324 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象は、腹痛 [プラセボ群 0.0% (0/280 例), エスゾピクロン 3 mg 群 0.9% (5/548 例), 以下同様の順序で記載], 頭痛, 感染 [0.4% (1/280 例), 0.9% (5/548 例)] であり, 次いで胸痛 [0.0% (0/280 例), 0.5% (3/548 例)], 筋肉痛 [0.4% (1/280 例), 0.5% (3/548 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 咽頭炎 0.7% (2/280 例) であった。

表 2.7.6-324 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象 (外国 190-050 試験)

| 器官分類／基本語 (COSTART) <sup>a)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------|----------|-------------------|
| 解析対象例数                           | 280      | 548               |
| 合計                               | 23 (8.2) | 52 (9.5)          |
| <u>全身系 (Body as a Whole)</u>     | 8 (2.9)  | 20 (3.6)          |
| 頭痛 (Headache)                    | 1 (0.4)  | 5 (0.9)           |
| 腹痛 (Abdominal pain)              | 0 (0.0)  | 5 (0.9)           |
| 事故による外傷 (Accidental injury)      | 1 (0.4)  | 2 (0.4)           |
| 背部痛 (Back pain)                  | 1 (0.4)  | 2 (0.4)           |
| 胸痛 (Chest pain)                  | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
| 疼痛 (Pain)                        | 1 (0.4)  | 2 (0.4)           |
| ウイルス感染 (Viral infection)         | 1 (0.4)  | 2 (0.4)           |
| アレルギー反応 (Allergic reaction)      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 悪寒 (Chills)                      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 顔面浮腫 (Face edema)                | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ症候群 (Flu syndrome)        | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| ホルモン値変動 (Hormone level altered)  | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| <u>心臓血管系 (Cardiovascular)</u>    | 4 (1.4)  | 1 (0.2)           |
| 不整脈 (Arrhythmia)                 | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 徐脈 (Bradycardia)                 | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 冠動脈疾患 (Coronary artery disorder) | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 高血圧 (Hypertension)               | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 動悸 (Palpitation)                 | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 頻脈 (Tachycardia)                 | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系 (Digestive)</u>          | 4 (1.4)  | 7 (1.3)           |
| 食欲亢進 (Increased appetite)        | 0 (0.0)  | 2 (0.4)           |
| 食欲不振 (Anorexia)                  | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 大腸炎 (Colitis)                    | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 下痢 (Diarrhea)                    | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 消化不良 (Dyspepsia)                 | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 鼓腸 (Flatulence)                  | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 胃腸炎 (Gastroenteritis)            | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorder) | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 悪心 (Nausea)                      | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-324 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-050 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------------------------|----------|-------------------|
| 解析対象例数                                                     | 280      | 548               |
| 合計                                                         | 23 (8.2) | 52 (9.5)          |
| 齲歯（Tooth caries）                                           | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 歯の障害（Tooth disorder）                                       | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                      | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 貧血（Anemia）                                                 | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 低色素性貧血（Hypochromic anemia）                                 | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 3 (1.1)  | 4 (0.7)           |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                         | 1 (0.4)  | 1 (0.2)           |
| 脱水（Dehydration）                                            | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                         | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）                                       | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                                    | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                                  | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 2 (0.7)  | 6 (1.1)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 1 (0.4)  | 3 (0.5)           |
| 攣縮（Twitching）                                              | 1 (0.4)  | 1 (0.2)           |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                                           | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 関節炎（Arthritis）                                             | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                        | 1 (0.4)  | 8 (1.5)           |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                                          | 1 (0.4)  | 1 (0.2)           |
| 不眠症（Insomnia）                                              | 0 (0.0)  | 2 (0.4)           |
| 錯乱（Confusion）                                              | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| うつ病（Depression）                                            | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                          | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 髄膜炎（Meningitis）                                            | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                                            | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                                   | 3 (1.1)  | 9 (1.6)           |
| 感染（Infection）                                              | 1 (0.4)  | 5 (0.9)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                           | 2 (0.7)  | 1 (0.2)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）                                      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 呼吸困難（Dyspnea）                                              | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                            | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u>                      | 2 (0.7)  | 3 (0.5)           |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                             | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| 湿疹（Eczema）                                                 | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）                                  | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                                             | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 発疹（Rash）                                                   | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-324 単盲検休業期に新たに発現した有害事象（外国 190-050 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------|----------|-------------------|
| 解析対象例数                                   | 280      | 548               |
| 合計                                       | 23 (8.2) | 52 (9.5)          |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>              | 1 (0.4)  | 2 (0.4)           |
| 眼瞼炎（Blepharitis）                         | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 眼痛（Eye pain）                             | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 1 (0.4)  | 0 (0.0)           |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                  | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
| 膺モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 1 (0.3)           |
| 糖尿（Glycosuria）                           | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 尿路感染（Urinary tract infection）            | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。  
（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.7 から抜粋し改変）

## 2.7.6.29.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.29.5.5.1 死亡

本試験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.29.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-325 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 16 例 16 件であった。二重盲検期にみられた死亡を除くその他の重篤な有害事象は，13 例 13 件〔プラセボ群 7 例 7 件（2.5%，7/280 例），エスゾピクロン 3 mg 群 6 例 6 件（1.1%，6/548 例）〕であった。他に，エスゾピクロン 3 mg 群で胸痛が 1 例 1 件報告され，総括報告書作成時には重篤な有害事象とはされなかったが，医学的に重要な事象に分類され，現在は重篤な有害事象として取り扱われている。その他の重篤な有害事象のうち，5 例 5 件〔胸痛（プラセボ群）2 例 2 件，腹痛（プラセボ群），関節障害，脳血管発作（エスゾピクロン 3 mg 群）各 1 例 1 件〕は試験薬との因果関係が否定できないと判定された。

エスゾピクロン 3 mg 群でみられた死亡を除くその他の重篤な有害事象（二重盲検期）の転帰について，事故による外傷（試験薬との因果関係は「関連なし」）は未回復であったが，その他はいずれも回復（後遺症ありを含む）した。

本試験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-325 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-050 試験）

| 被験者<br>番号             | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無        | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------|---------------|
| 0352025               | 47<br>女  | プラセボ群<br>58 日後           | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>62 日後             | 中止               | 関連あるかもしれない    |
| 0439012 <sup>b)</sup> | 53<br>男  | プラセボ群<br>189 日後          | 心房細動                   | 軽度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>246 日後 | 無                | 関連なし          |
| 0470004               | 54<br>男  | プラセボ群<br>100 日後          | 冠動脈疾患                  | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>113 日後 | 中止               | 関連なし          |
| 0472004               | 54<br>男  | プラセボ群<br>68 日後           | 冠動脈疾患                  | 軽度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>109 日後 | 中止               | 関連なし          |
| 1040013               | 49<br>女  | プラセボ群<br>26 日後           | 胃腸障害                   | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>33 日後  | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 1040016               | 49<br>女  | プラセボ群<br>119 日後          | 腹痛                     | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>124 日後 | 休薬 <sup>c)</sup> | 不明            |
| 1042020               | 63<br>男  | プラセボ群<br>169 日後          | 関節炎                    | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>169 日後 | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 1045017               | 34<br>男  | プラセボ群<br>149 日後          | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>150 日後            | 中止               | 関連あるかもしれない    |
| 0392002               | 57<br>女  | 3 mg 群<br>114 日後         | 乳癌                     | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>333 日後 | 中止               | 関連なし          |
| 0415016 <sup>b)</sup> | 39<br>女  | 3 mg 群<br>34 日後          | 肺炎                     | 高度  | 回復<br>71 日後             | 無                | 関連なし          |
| 0430024               | 46<br>男  | 3 mg 群<br>151 日後         | 事故による外傷                | 高度  | 未回復<br>—                | 継続               | 関連なし          |
| 0454008               | 50<br>女  | 3 mg 群<br>56 日後          | 胆嚢炎                    | 中等度 | 回復<br>59 日後             | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0458003               | 62<br>男  | 3 mg 群<br>78 日後          | 関節痛                    | 軽度  | 回復<br>81 日後             | 休薬 <sup>c)</sup> | 関連なし          |
| 0472005               | 59<br>女  | 3 mg 群<br>158 日後         | 関節障害                   | 高度  | 回復<br>161 日後            | 休薬 <sup>c)</sup> | 不明            |
| 0478005               | 57<br>女  | 3 mg 群<br>69 日後          | 脳血管発作                  | —   | 回復<br>(後遺症あり)<br>91 日後  | 中止               | 関連あるかもしれない    |
| 0480033 <sup>d)</sup> | 53<br>女  | 3 mg 群<br>16 日後          | 胸痛                     | —   | 回復<br>—                 | 中止               | 関連あるかもしれない    |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

b)二重盲検期の投与終了又は中止後に重篤な有害事象が発現した症例（有害事象の集計対象外）

c)重篤な有害事象の発現により、治験薬の投与を一時中断した。

d)本事象は、総括報告書作成時には重篤な有害事象とはされなかったが、医学的に重要な事象に分類され、現在は重篤な有害事象として取り扱われている。

（添付資料5.3.5.1.9の付表16.2.12.1から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.29.5.6 中止に至った有害事象**

中止に至った有害事象を表 2.7.6-326 に示した。

中止に至った有害事象は 70 例 71 件 [プラセボ群 22 例 23 件 (7.9%, 22/280 例), エスゾピクロン 3 mg 群 48 例 48 件 (8.8%, 48/548 例)] であり, このうち 2 例 2 件 [プラセボ群 1 例 1 件 (肝機能検査異常), エスゾピクロン 3 mg 群 1 例 1 件 (血小板減少症)] は二重盲検期の前に発現した有害事象であった。

二重盲検期にみられた中止に至った有害事象は 68 例 69 件 [プラセボ群 21 例 22 件 (7.5%, 21/280 例), エスゾピクロン 3 mg 群 47 例 47 件 (8.6%, 47/548 例)] であり, このうち, プラセボ群 15 例 16 件 (5.4%, 15/280 例), エスゾピクロン 3 mg 群 36 例 36 件 (6.6%, 36/548 例) は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

中止に至った主な有害事象は, 傾眠 (12 例 12 件) であり, このうち 10 例 10 件はエスゾピクロン 3 mg 群でみられた有害事象であった。二重盲検期にみられた中止に至った有害事象について特定の傾向はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-326 中止に至った有害事象（外国 190-050 試験）

| 被験者<br>番号             | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup>     | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-----------------------------|-----|----------------|
| 0088013               | 51<br>女  | プラセボ群<br>48 日後           | 事故による外傷                | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0306012               | 59<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>4 日後                  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0317001               | 22<br>男  | プラセボ群<br>7 日後            | 不眠症                    | 軽度  | 回復<br>30 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0352025               | 47<br>女  | プラセボ群<br>58 日後           | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>62 日後                 | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 0356014               | 51<br>女  | プラセボ群<br>75 日後           | 浮動性めまい                 | 中等度 | 回復<br>89 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0415007               | 22<br>男  | プラセボ群<br>1 日後            | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>21 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0422003               | 54<br>女  | プラセボ群<br>34 日後           | 高血糖                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0428016               | 60<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 消化不良                   | 高度  | 回復<br>5 日後                  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0431009               | 27<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 無力症                    | 高度  | 終了時<br>未回復                  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0439014               | 55<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 異常な夢                   | 高度  | 回復<br>36 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0470002               | 45<br>女  | プラセボ群<br>49 日後           | 関節痛                    | 軽度  | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0470004               | 54<br>男  | プラセボ群<br>100 日後          | 冠動脈疾患                  | 高度  | 回復<br>(後遺症あ<br>り)<br>113 日後 | 重篤  | 関連なし           |
| 0472004               | 54<br>男  | プラセボ群<br>68 日後           | 冠動脈疾患                  | 軽度  | 回復<br>(後遺症あ<br>り)<br>109 日後 | 重篤  | 関連なし           |
| 0472009               | 59<br>女  | プラセボ群<br>29 日後           | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0478008 <sup>b)</sup> | 22<br>男  | プラセボ群<br>-15 日           | 肝機能検査異常                | 軽度  | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0585009               | 23<br>女  | プラセボ群<br>2 日後            | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>16 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0652010               | 36<br>男  | プラセボ群<br>24 日後           | 呼吸障害                   | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 1045005               | 51<br>男  | プラセボ群<br>30 日後           | 糖尿病                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 1045016               | 48<br>女  | プラセボ群<br>2 日後            | 頭痛                     | 高度  | 回復<br>2 日後                  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

b)二重盲検期の前（治験薬は未投与）に中止に至った有害事象が発現した症例（有害事象の集計対象外）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-326 中止に至った有害事象（外国 190-050 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup>     | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-----------------------------|-----|----------------|
| 1045017   | 34<br>男  | プラセボ群<br>149 日後          | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>150 日後                | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>153 日後          | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>153 日後                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1045040   | 28<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>25 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1050013   | 50<br>女  | プラセボ群<br>21 日後           | 激越                     | 中等度 | 回復<br>21 日後                 | 非重篤 | 不明             |
| 0169013   | 64<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後           | 呼吸障害                   | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 不明             |
| 0271004   | 54<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0306011   | 34<br>女  | 3 mg 群<br>35 日後          | 悪心                     | 軽度  | 回復<br>35 日後                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0317026   | 63<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後           | 不眠症                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0352006   | 38<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>52 日後                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0352007   | 27<br>女  | 3 mg 群<br>60 日後          | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>87 日後                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0356002   | 40<br>男  | 3 mg 群<br>59 日後          | 不安                     | 高度  | 回復<br>59 日後                 | 非重篤 | 関連なし           |
| 0392002   | 57<br>女  | 3 mg 群<br>114 日後         | 乳癌                     | 中等度 | 回復<br>(後遺症あ<br>り)<br>333 日後 | 重篤  | 関連なし           |
| 0392005   | 44<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>6 日後                  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0392012   | 42<br>女  | 3 mg 群<br>57 日後          | 腎結石                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0393007   | 45<br>男  | 3 mg 群<br>27 日後          | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>115 日後                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0415001   | 60<br>女  | 3 mg 群<br>23 日後          | 失神                     | 軽度  | 回復<br>23 日後                 | 非重篤 | 関連なし           |
| 0415014   | 61<br>女  | 3 mg 群<br>37 日後          | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>39 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0415016   | 39<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後           | 低ナトリウム<br>血症           | 軽度  | 回復<br>13 日後                 | 非重篤 | 関連なし           |
| 0428026   | 34<br>男  | 3 mg 群<br>62 日後          | 白血球減少症                 | 軽度  | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連なし           |
| 0428039   | 46<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後           | 味覚消失                   | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0431005   | 48<br>男  | 3 mg 群<br>3 日後           | 神経過敏                   | 高度  | 回復<br>13 日後                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0439002   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>144 日後         | うつ病                    | 中等度 | 未回復<br>-                    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-326 中止に至った有害事象（外国 190-050 試験）（続き）

| 被験者<br>番号             | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup>    | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------|
| 0439013               | 24<br>女  | 3 mg 群<br>72 日後          | 不安                     | 高度  | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連なし           |
| 0445029               | 51<br>女  | 3 mg 群<br>43 日後          | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>67 日後                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0448004               | 58<br>女  | 3 mg 群<br>88 日後          | 腹痛                     | 軽度  | 回復<br>114 日後               | 非重篤 | 不明             |
| 0451002               | 56<br>男  | 3 mg 群<br>70 日後          | 背部痛                    | 中等度 | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連なし           |
| 0453010               | 59<br>男  | 3 mg 群<br>125 日後         | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>134 日後               | 非重篤 | 不明             |
| 0454006               | 60<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>14 日後                | 非重篤 | 関連あり           |
| 0455004               | 53<br>女  | 3 mg 群<br>14 日後          | 胸痛                     | 軽度  | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連なし           |
| 0460001               | 59<br>女  | 3 mg 群<br>41 日後          | 発疹                     | 軽度  | 回復<br>43 日後                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0466021               | 28<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後           | 情動不安定                  | 中等度 | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0473007 <sup>b)</sup> | 43<br>男  | 3 mg 群<br>-8 日           | 血小板減少症                 | 軽度  | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連なし           |
| 0474009               | 34<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 高度  | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連あり           |
| 0476001               | 48<br>男  | 3 mg 群<br>7 日後           | インポテンス                 | 中等度 | 回復<br>30 日後                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0476007               | 24<br>男  | 3 mg 群<br>132 日後         | 動悸                     | 中等度 | 未回復<br>-                   | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0478005               | 57<br>女  | 3 mg 群<br>69 日後          | 脳血管発作                  | -   | 回復<br>(後遺症あ<br>り)<br>91 日後 | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 0480013               | 64<br>男  | 3 mg 群<br>19 日後          | 浮動性めまい                 | 中等度 | 回復<br>29 日後                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0480033               | 53<br>女  | 3 mg 群<br>17 日後          | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>21 日後                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0585001               | 58<br>女  | 3 mg 群<br>59 日後          | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>-                   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0629012               | 43<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 高度  | 回復<br>70 日後                | 非重篤 | 関連あり           |
| 0629018               | 59<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後          | 体重増加                   | 軽度  | 回復<br>77 日後                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0635013               | 40<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後          | 神経過敏                   | 中等度 | 回復<br>54 日後                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0638018               | 48<br>男  | 3 mg 群<br>137 日後         | 不安                     | 軽度  | 回復<br>151 日後               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

b)二重盲検期の前（治験薬は未投与）に中止に至った有害事象が発現した症例（有害事象の集計対象外）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-326 中止に至った有害事象（外国 190-050 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0652017   | 30<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>55 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1039016   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後           | 傾眠                     | 軽度  | 未回復<br>-                | 非重篤 | 関連あり           |
| 1042015   | 49<br>女  | 3 mg 群<br>61 日後          | 口内炎                    | 軽度  | 回復<br>64 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 1042018   | 61<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後           | 傾眠                     | 中等度 | 回復<br>56 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1045022   | 50<br>女  | 3 mg 群<br>86 日後          | 甲状腺機能亢進症               | 中等度 | 未回復<br>-                | 非重篤 | 関連なし           |
| 1045045   | 55<br>女  | 3 mg 群<br>88 日後          | 傾眠                     | 中等度 | 未回復<br>-                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1050010   | 63<br>男  | 3 mg 群<br>5 日後           | 神経過敏                   | 中等度 | 回復<br>6 日後              | 非重篤 | 不明             |
| 1050012   | 54<br>男  | 3 mg 群<br>28 日後          | 多幸症                    | 中等度 | 回復<br>44 日後             | 非重篤 | 不明             |
| 1056001   | 49<br>女  | 3 mg 群<br>35 日後          | 乳房痛                    | 軽度  | 回復<br>52 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

（添付資料5.3.5.1.9の付表16.2.13.1から抜粋）

## 2.7.6.29.5.7 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数を表 2.7.6-327 に示した。

臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は「異常値の基準」を設定し、この基準に該当する検査値を集計した。

治験薬投与による臨床的に意義のある傾向はみられなかった。

臨床検査項目の平均値は両投与群及び各評価時期間で同様であった。臨床的に重要な臨床検査値の発現率は投与群間で同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-327 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-050 試験）

| 検査項目       | 投与群            | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |           |
|------------|----------------|----------------|-----------|
|            |                | 低値             | 高値        |
| 好酸球        | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 2 (0.7)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 5 (0.9)   |
| ヘマトクリット（女） | プラセボ群          | 2 (0.7)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.4)        | 0 (0.0)   |
| ヘマトクリット（男） | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 7 (1.3)        | 0 (0.0)   |
| ヘモグロビン（女）  | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 4 (0.7)        | 0 (0.0)   |
| ヘモグロビン（男）  | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.4)        | 0 (0.0)   |
| 単球         | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.4)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 5 (0.9)   |
| 血小板数       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.4)        | 0 (0.0)   |
| 赤血球数       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 2 (0.7)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.4)        | 1 (0.2)   |
| 白血球数       | プラセボ群          | 2 (0.7)        | 1 (0.4)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 9 (1.6)        | 3 (0.5)   |
| 重炭酸塩       | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.2)        | 0 (0.0)   |
| カルシウム      | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.2)        | 0 (0.0)   |
| クロール       | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 1 (0.2)        | 0 (0.0)   |
| グルコース      | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 11 (3.9)  |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 14 (2.6)  |
| カリウム       | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 1 (0.4)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 2 (0.4)        | 2 (0.4)   |
| SGPT (ALT) | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 2 (0.4)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 2 (0.4)   |
| ナトリウム      | プラセボ群          | 1 (0.4)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 総ビリルビン     | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 7 (1.3)   |
| 尿酸         | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 6 (2.1)   |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 8 (1.5)   |
| 尿中グルコース    | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 12 (4.3)  |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 14 (2.6)  |
| 尿中タンパク     | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 33 (11.8) |
|            | エスゾピクロン 3 mg 群 | 0 (0.0)        | 76 (13.9) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

(添付資料5.3.5.1.9の表12.4.2.3-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.29.5.8 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン（呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重）は投与前, 投与後 30, 60, 90, 120, 150, 180 日（投与終了時）及び治験終了時に測定した。

バイタルサインの投与前から投与後 180 日（投与終了時）の変化を表 2.7.6-328 に示した。

心拍数, 拡張期血圧, 収縮期血圧, 呼吸数, 体温, 体重の投与前からの変化は小さく, プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群で同様であった。プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群においてバイタルサインに関する臨床問題となる異常はみられなかった。

表 2.7.6-328 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-050 試験）

| 項目              |                | プラセボ群<br>(n=280) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=548) |
|-----------------|----------------|------------------|---------------------------|
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値           | 16.54            | 16.51                     |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.13            | -0.07                     |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値           | 70.88            | 71.85                     |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.91            | -0.21                     |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 119.28           | 120.91                    |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.28            | -1.40                     |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 77.51            | 78.22                     |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.58            | -1.73                     |
| 体温 (°C)         | 投与前値           | 36.54            | 36.57                     |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.04             | 0.01                      |
| 体重 (kg)         | 投与前値           | 81.68            | 81.79                     |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.03            | -0.71                     |

（添付資料5.3.5.1.9の表14.3.4.1から抜粋）

臨床問題となる心電図異常は投与前にはみられず, プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群ともに臨床問題となる心電図異常はみられなかった。

## 2.7.6.29.5.9 身体所見, 神経学的検査

身体所見又は神経学的検査に臨床的に意義のある影響はみられなかった。

## 2.7.6.29.5.10 反跳性不眠

ベンゾジアゼピンに関連した反跳性不眠を調べる目的で用いたベンゾジアゼピン退薬症候質問票の合計スコアにおいてエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群では有意差はみられなかった（エスゾピクロン 3 mg 群 22.96, プラセボ群 22.26 ;  $p=0.1167$  ; 分散分析）。

睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒時間及び睡眠の質について, エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群の投与前及び休薬期（投与終了後の追跡期）のデータを視覚的に比較した。これらの結果をそれぞれ表 2.7.6-329, 図 2.7.6-78（睡眠潜時）, 表 2.7.6-330, 図 2.7.6-79（総睡眠時間）, 表 2.7.6-331, 図 2.7.6-80（中途覚醒時間）, 表 2.7.6-332, 図 2.7.6-81（睡眠の質）に示した。これらのデータを視覚的に比較したところ, 反跳性不眠はみられなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-329 単盲検休薬期の睡眠潜時（外国 190-050 試験）

| 評価時期              | 睡眠潜時（分）  | プラセボ群         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------|----------|---------------|-------------------|
| 投与前 <sup>a)</sup> | 解析対象例数   | 135           | 343               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 80.36 ± 57.47 | 72.05 ± 43.28     |
|                   | 中央値      | 68.77         | 63.50             |
|                   | 最小値-最大値  | 4.14 – 312.50 | 10.00 – 282.07    |
| 単盲検休薬後1日          | 解析対象例数   | 97            | 260               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 54.84 ± 61.56 | 75.40 ± 88.00     |
|                   | 中央値      | 30.00         | 45.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 345.00 | 0.00 – 540.00     |
| 単盲検休薬後2日          | 解析対象例数   | 103           | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 48.91 ± 59.58 | 70.66 ± 85.45     |
|                   | 中央値      | 30.00         | 40.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 5.00 – 350.00 | 0.00 – 450.00     |
| 単盲検休薬後3日          | 解析対象例数   | 104           | 249               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 58.55 ± 81.64 | 65.14 ± 71.53     |
|                   | 中央値      | 30.00         | 35.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 1.00 ± 495.00 | 2.00 – 510.00     |
| 単盲検休薬後4日          | 解析対象例数   | 104           | 259               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 55.01 ± 69.10 | 58.48 ± 73.00     |
|                   | 中央値      | 30.00         | 30.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 1.00 – 495.00 | 0.00 – 465.00     |
| 単盲検休薬後5日          | 解析対象例数   | 108           | 265               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 60.99 ± 80.34 | 61.59 ± 69.65     |
|                   | 中央値      | 32.50         | 35.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 1.00 – 490.00 | 1.00 – 405.00     |
| 単盲検休薬後6日          | 解析対象例数   | 106           | 269               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 53.45 ± 65.82 | 60.67 ± 69.29     |
|                   | 中央値      | 30.00         | 35.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 3.00 – 480.00 | 0.00 – 480.00     |
| 単盲検休薬後7日          | 解析対象例数   | 103           | 270               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 52.29 ± 58.25 | 63.53 ± 81.73     |
|                   | 中央値      | 35.00         | 30.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 300.00 | 1.00 – 540.00     |
| 単盲検休薬後8日          | 解析対象例数   | 104           | 271               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 53.91 ± 56.52 | 57.51 ± 69.66     |
|                   | 中央値      | 32.50         | 30.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 2.00 – 270.00 | 0.00 – 480.00     |
| 単盲検休薬後9日          | 解析対象例数   | 100           | 246               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 59.09 ± 75.58 | 56.79 ± 70.49     |
|                   | 中央値      | 35.00         | 30.00             |
|                   | 最小値-最大値  | 3.00 – 498.00 | 0.00 – 480.00     |

睡眠潜時が 540 分を超える値は解析から除外した。

a)投与前値は Visit 1 と Visit 2 の平均値から算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-329 単盲検休薬期の睡眠潜時（外国 190-050 試験）（続き）

| 評価時期      | 睡眠潜時（分）  | プラセボ群         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------|----------|---------------|-------------------|
| 単盲検休薬後10日 | 解析対象例数   | 93            | 226               |
|           | 平均値±標準偏差 | 47.92 ± 46.01 | 60.03 ± 68.65     |
|           | 中央値      | 30.00         | 30.00             |
|           | 最小値-最大値  | 1.00 - 200.00 | 0.00 - 450.00     |
| 単盲検休薬後11日 | 解析対象例数   | 94            | 222               |
|           | 平均値±標準偏差 | 51.27 ± 47.45 | 56.57 ± 67.52     |
|           | 中央値      | 35.00         | 30.00             |
|           | 最小値-最大値  | 3.00 - 240.00 | 2.00 - 420.00     |
| 単盲検休薬後12日 | 解析対象例数   | 93            | 228               |
|           | 平均値±標準偏差 | 44.51 ± 37.90 | 56.05 ± 69.61     |
|           | 中央値      | 35.00         | 30.00             |
|           | 最小値-最大値  | 2.00 - 180.00 | 1.00 - 510.00     |
| 単盲検休薬後13日 | 解析対象例数   | 89            | 206               |
|           | 平均値±標準偏差 | 47.47 ± 44.79 | 61.51 ± 76.17     |
|           | 中央値      | 30.00         | 30.00             |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 240.00 | 0.00 - 495.00     |
| 単盲検休薬後14日 | 解析対象例数   | 73            | 179               |
|           | 平均値±標準偏差 | 54.77 ± 53.94 | 63.36 ± 74.43     |
|           | 中央値      | 30.00         | 35.00             |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 270.00 | 0.00 - 432.00     |

睡眠潜時が 540 分を超える値は解析から除外した。

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.2.20.1 から抜粋）

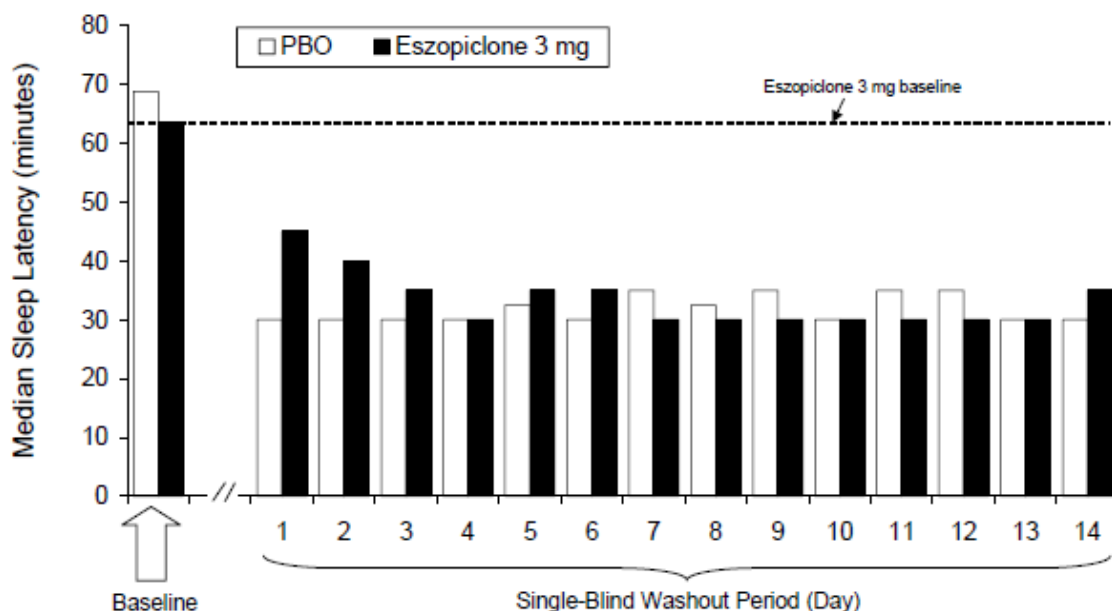


図 2.7.6-78 睡眠潜時（中央値）の単盲検休薬後 14 日までの経時変化（外国 190-050 試験）

PBO：プラセボ Eszopiclone：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.9 の図 12.5.6-1）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-330 単盲検休薬期の総睡眠時間（外国 190-050 試験）

| 評価時期              | 総睡眠時間（分） | プラセボ群           | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------|----------|-----------------|-------------------|
| 投与前 <sup>a)</sup> | 解析対象例数   | 135             | 343               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 301.57 ± 60.59  | 312.53 ± 60.00    |
|                   | 中央値      | 303.00          | 315.57            |
|                   | 最小値-最大値  | 111.36 – 446.18 | 110.77 – 491.36   |
| 単盲検休薬後1日          | 解析対象例数   | 97              | 259               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 340.77 ± 105.58 | 329.29 ± 124.08   |
|                   | 中央値      | 335.00          | 360.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 640.00   | 0.00 – 600.00     |
| 単盲検休薬後2日          | 解析対象例数   | 103             | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 356.74 ± 100.20 | 345.05 ± 118.65   |
|                   | 中央値      | 360.00          | 360.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 30.00 – 585.00  | 0.00 – 660.00     |
| 単盲検休薬後3日          | 解析対象例数   | 104             | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 345.71 ± 117.15 | 355.53 ± 101.85   |
|                   | 中央値      | 360.00          | 360.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 750.00   | 0.00 – 720.00     |
| 単盲検休薬後4日          | 解析対象例数   | 104             | 260               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 357.24 ± 100.34 | 365.56 ± 95.40    |
|                   | 中央値      | 360.00          | 375.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 705.00   | 0.00 – 555.00     |
| 単盲検休薬後5日          | 解析対象例数   | 108             | 267               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 354.43 ± 106.45 | 364.68 ± 95.69    |
|                   | 中央値      | 360.00          | 375.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 570.00   | 0.00 – 585.00     |
| 単盲検休薬後6日          | 解析対象例数   | 106             | 270               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 353.35 ± 105.07 | 358.26 ± 95.04    |
|                   | 中央値      | 360.00          | 360.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 640.00   | 0.00 – 705.00     |
| 単盲検休薬後7日          | 解析対象例数   | 103             | 269               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 343.83 ± 92.87  | 358.65 ± 101.84   |
|                   | 中央値      | 360.00          | 360.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 585.00   | 0.00 – 630.00     |
| 単盲検休薬後8日          | 解析対象例数   | 104             | 271               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 339.70 ± 100.56 | 364.86 ± 100.26   |
|                   | 中央値      | 350.00          | 375.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 600.00   | 0.00 – 600.00     |
| 単盲検休薬後9日          | 解析対象例数   | 101             | 246               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 348.33 ± 95.59  | 367.40 ± 102.43   |
|                   | 中央値      | 345.00          | 380.00            |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 – 660.00   | 0.00 – 570.00     |

総睡眠時間が 840 分を超える値は解析から除外した。

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.2.21.1 から抜粋)

a)投与前値は Visit 1 と Visit 2 の平均値から算出した。

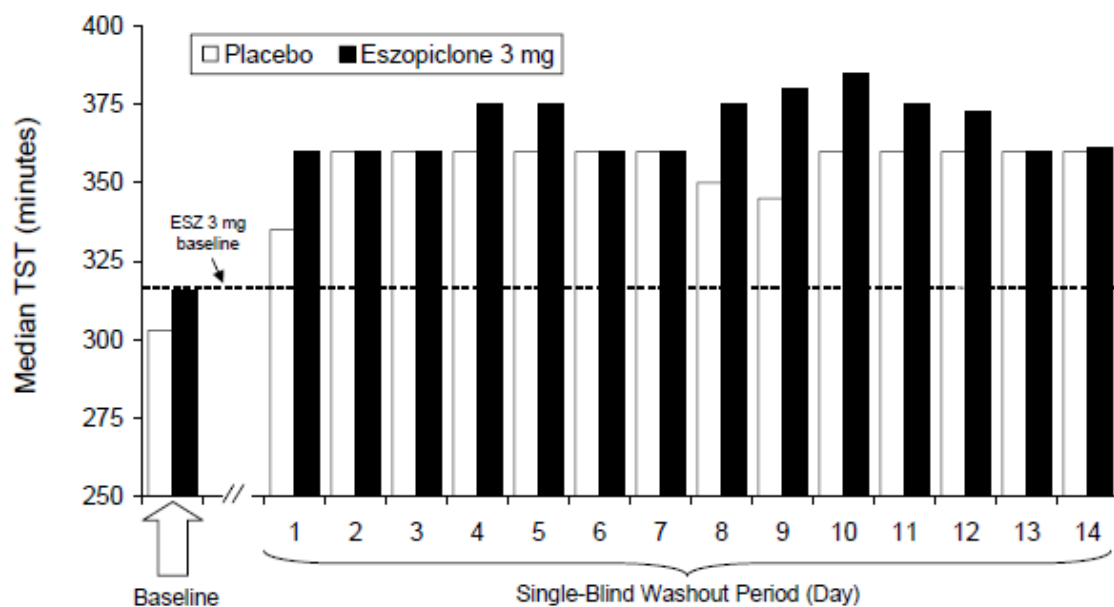
## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-330 単盲検休薬期の総睡眠時間（外国 190-050 試験）（続き）

| 評価時期      | 総睡眠時間（分） | プラセボ群          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------|----------|----------------|-------------------|
| 単盲検休薬後10日 | 解析対象例数   | 93             | 227               |
|           | 平均値±標準偏差 | 352.29 ± 90.44 | 370.08 ± 95.80    |
|           | 中央値      | 360.00         | 385.00            |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 – 600.00  | 30.00 – 570.00    |
| 単盲検休薬後11日 | 解析対象例数   | 95             | 222               |
|           | 平均値±標準偏差 | 356.49 ± 92.16 | 368.51 ± 93.22    |
|           | 中央値      | 360.00         | 375.00            |
|           | 最小値-最大値  | 45.00 – 600.00 | 0.00 – 620.00     |
| 単盲検休薬後12日 | 解析対象例数   | 93             | 228               |
|           | 平均値±標準偏差 | 370.58 ± 97.71 | 368.63 ± 92.59    |
|           | 中央値      | 360.00         | 372.50            |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 – 675.00  | 30.00 – 600.00    |
| 単盲検休薬後13日 | 解析対象例数   | 89             | 208               |
|           | 平均値±標準偏差 | 358.43 ± 99.76 | 361.99 ± 91.74    |
|           | 中央値      | 360.00         | 360.00            |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 – 600.00  | 0.00 – 600.00     |
| 単盲検休薬後14日 | 解析対象例数   | 73             | 179               |
|           | 平均値±標準偏差 | 346.01 ± 94.44 | 353.19 ± 105.03   |
|           | 中央値      | 360.00         | 361.00            |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 – 530.00  | 30.00 – 570.00    |

総睡眠時間が 840 分を超える値は解析から除外した。

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.2.21.1 から抜粋）

図 2.7.6-79 総睡眠時間（中央値）の単盲検休薬後 14 日までの経時変化  
（外国 190-050 試験）

PBO：プラセボ Eszopiclone：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.9 の図 12.5.6-2）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-331 単盲検休薬期中途覚醒時間（外国 190-050 試験）

| 評価時期              | 中途覚醒時間（分） | プラセボ群         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------|-----------|---------------|-------------------|
| 投与前 <sup>a)</sup> | 解析対象例数    | 135           | 343               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 55.68 ± 41.60 | 44.36 ± 32.19     |
|                   | 中央値       | 43.33         | 36.42             |
|                   | 最小値-最大値   | 2.13 – 192.00 | 0.00 – 183.30     |
| 単盲検休薬後1日          | 解析対象例数    | 97            | 260               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 35.37 ± 57.41 | 30.30 ± 51.83     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 15.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 300.00 | 0.00 – 480.00     |
| 単盲検休薬後2日          | 解析対象例数    | 102           | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 25.59 ± 43.96 | 22.74 ± 32.92     |
|                   | 中央値       | 6.00          | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 240.00 | 0.00 – 180.00     |
| 単盲検休薬後3日          | 解析対象例数    | 103           | 250               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 29.39 ± 46.56 | 29.41 ± 55.77     |
|                   | 中央値       | 10.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 270.00 | 0.00 – 450.00     |
| 単盲検休薬後4日          | 解析対象例数    | 104           | 258               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 29.30 ± 45.36 | 22.71 ± 40.89     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 300.00 | 0.00 – 360.00     |
| 単盲検休薬後5日          | 解析対象例数    | 108           | 266               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 26.72 ± 43.41 | 25.12 ± 50.31     |
|                   | 中央値       | 10.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 240.00 | 0.00 – 485.00     |
| 単盲検休薬後6日          | 解析対象例数    | 106           | 270               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 35.71 ± 55.45 | 21.93 ± 36.44     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 284.00 | 0.00 – 210.00     |
| 単盲検休薬後7日          | 解析対象例数    | 102           | 269               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 30.46 ± 52.03 | 24.93 ± 46.03     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 300.00 | 0.00 – 450.00     |
| 単盲検休薬後8日          | 解析対象例数    | 104           | 268               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 31.58 ± 51.51 | 21.35 ± 36.18     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 245.00 | 0.00 – 263.00     |
| 単盲検休薬後9日          | 解析対象例数    | 101           | 245               |
|                   | 平均値±標準偏差  | 40.32 ± 60.23 | 25.84 ± 48.46     |
|                   | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|                   | 最小値-最大値   | 0.00 – 360.00 | 0.00 – 450.00     |

中途覚醒時間が 540 分を超える値は解析から除外した。

a)投与前値は Visit 1 と Visit 2 の平均値から算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-331 単盲検休薬期中途覚醒時間（外国 190-050 試験）（続き）

| 評価時期      | 中途覚醒時間（分） | プラセボ群         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------|-----------|---------------|-------------------|
| 単盲検休薬後10日 | 解析対象例数    | 91            | 225               |
|           | 平均値±標準偏差  | 36.25 ± 54.97 | 21.08 ± 33.36     |
|           | 中央値       | 15.00         | 10.00             |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 305.00 | 0.00 - 180.00     |
| 単盲検休薬後11日 | 解析対象例数    | 95            | 220               |
|           | 平均値±標準偏差  | 26.33 ± 37.75 | 22.05 ± 32.71     |
|           | 中央値       | 8.00          | 10.00             |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 180.00 | 0.00 - 185.00     |
| 単盲検休薬後12日 | 解析対象例数    | 93            | 227               |
|           | 平均値±標準偏差  | 28.96 ± 50.16 | 23.84 ± 45.77     |
|           | 中央値       | 10.00         | 10.00             |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 245.00 | 0.00 - 427.00     |
| 単盲検休薬後13日 | 解析対象例数    | 87            | 207               |
|           | 平均値±標準偏差  | 28.11 ± 40.12 | 20.77 ± 42.86     |
|           | 中央値       | 15.00         | 5.00              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 180.00 | 0.00 - 487.00     |
| 単盲検休薬後14日 | 解析対象例数    | 73            | 179               |
|           | 平均値±標準偏差  | 28.64 ± 45.25 | 22.65 ± 35.14     |
|           | 中央値       | 10.00         | 10.00             |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 240.00 | 0.00 - 225.00     |

中途覚醒時間が 540 分を超える値は解析から除外した。（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.2.22.1 から抜粋）

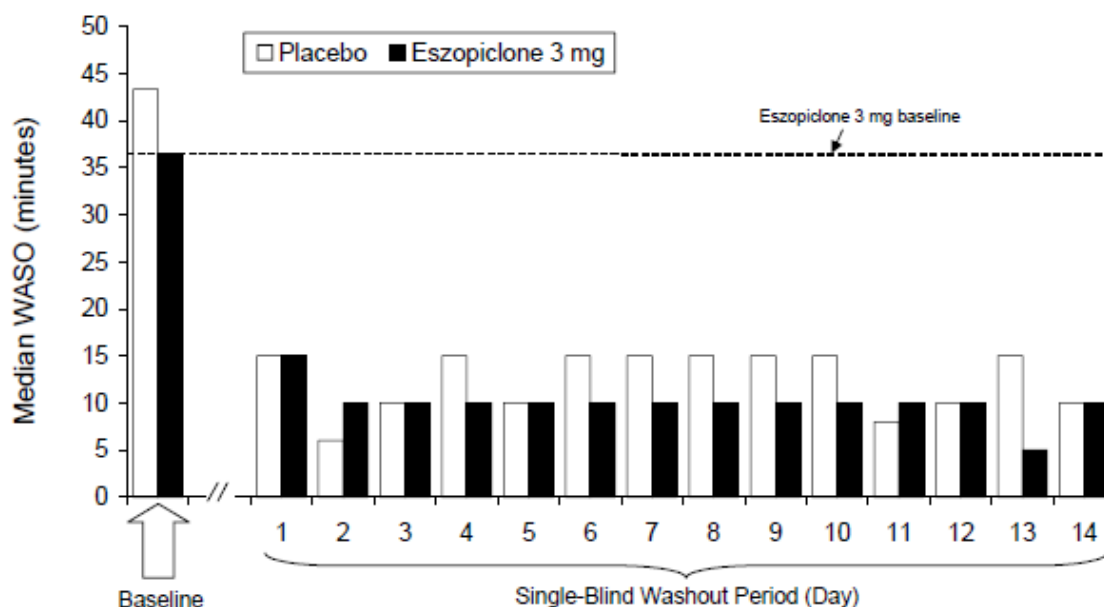


図 2.7.6-80 中途覚醒時間（中央値）の単盲検休薬後 14 日までの経時変化  
（外国 190-050 試験）

PBO：プラセボ Eszopiclone：エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.9 の図 12.5.6-3）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-332 単盲検休薬期の睡眠の質（外国 190-050 試験）

| 評価時期              | 睡眠の質     | プラセボ群        | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------|----------|--------------|-------------------|
| 投与前 <sup>a)</sup> | 解析対象例数   | 135          | 343               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 4.52 ± 1.57  | 4.65 ± 1.57       |
|                   | 中央値      | 4.62         | 4.73              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 7.79  | 0.00 - 8.30       |
| 単盲検休薬後1日          | 解析対象例数   | 97           | 260               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 5.98 ± 2.53  | 5.10 ± 2.92       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 6.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後2日          | 解析対象例数   | 103          | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 6.09 ± 2.14  | 5.75 ± 2.77       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 6.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後3日          | 解析対象例数   | 104          | 251               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 6.11 ± 2.20  | 5.92 ± 2.52       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 6.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後4日          | 解析対象例数   | 104          | 260               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 6.14 ± 2.12  | 6.14 ± 2.44       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後5日          | 解析対象例数   | 108          | 267               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 6.07 ± 2.11  | 6.18 ± 2.46       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後6日          | 解析対象例数   | 106          | 270               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 6.15 ± 2.22  | 6.20 ± 2.47       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後7日          | 解析対象例数   | 103          | 270               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 5.98 ± 2.19  | 6.04 ± 2.54       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後8日          | 解析対象例数   | 104          | 271               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 5.87 ± 2.24  | 6.36 ± 2.31       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後9日          | 解析対象例数   | 101          | 246               |
|                   | 平均値±標準偏差 | 5.88 ± 2.14  | 6.20 ± 2.40       |
|                   | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|                   | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |

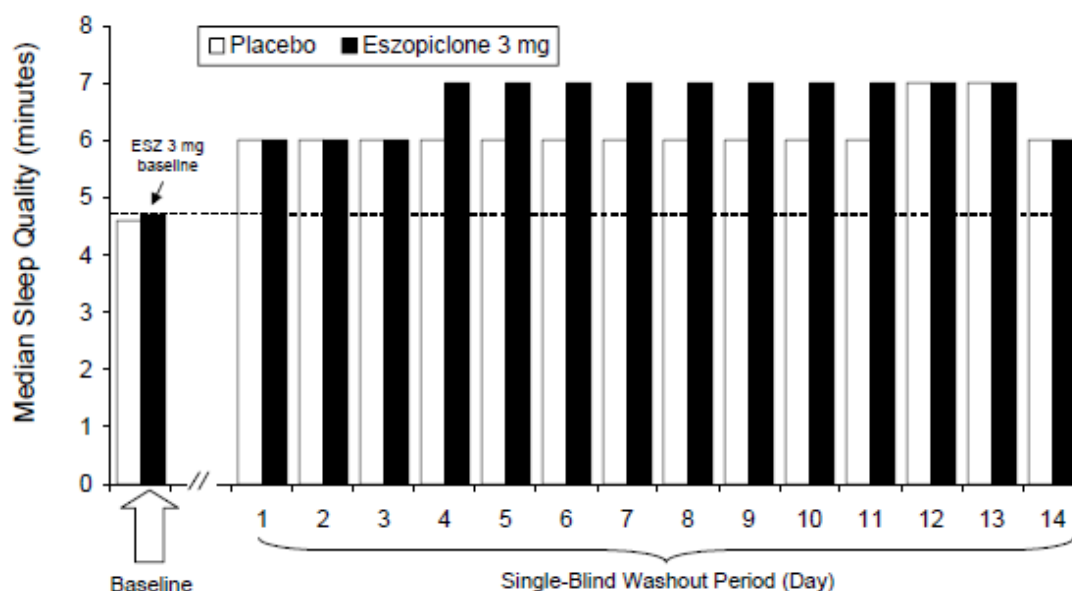
a) 投与前値は Visit 1 と Visit 2 の平均値から算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-332 単盲検休薬期の睡眠の質（外国 190-050 試験）（続き）

| 評価時期      | 睡眠の質     | プラセボ群        | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------|----------|--------------|-------------------|
| 単盲検休薬後10日 | 解析対象例数   | 93           | 227               |
|           | 平均値±標準偏差 | 6.22 ± 2.03  | 6.17 ± 2.35       |
|           | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後11日 | 解析対象例数   | 95           | 222               |
|           | 平均値±標準偏差 | 6.04 ± 2.15  | 6.20 ± 2.28       |
|           | 中央値      | 6.00         | 7.00              |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後12日 | 解析対象例数   | 93           | 228               |
|           | 平均値±標準偏差 | 6.24 ± 2.26  | 6.33 ± 2.41       |
|           | 中央値      | 7.00         | 7.00              |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後13日 | 解析対象例数   | 89           | 208               |
|           | 平均値±標準偏差 | 6.17 ± 2.37  | 6.23 ± 2.47       |
|           | 中央値      | 7.00         | 7.00              |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |
| 単盲検休薬後14日 | 解析対象例数   | 73           | 179               |
|           | 平均値±標準偏差 | 6.16 ± 2.13  | 5.96 ± 2.62       |
|           | 中央値      | 6.00         | 6.00              |
|           | 最小値-最大値  | 0.00 - 10.00 | 0.00 - 10.00      |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.2.27.1 から抜粋）

図 2.7.6-81 睡眠の質（中央値）の単盲検休薬後 14 日までの経時変化  
（外国 190-050 試験）

PBO : プラセボ Eszopiclone : エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.9 の図 12.5.6-4）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

被験者ごとの解析結果から反跳性のある被験者がみられた。反跳性が最も顕著であると予測される休薬 1 夜目にプラセボ群の 13/97 例 (13.4%) , エスゾピクロン群の 89/260 例 (34.2%) に、投与前の平均値と比較して少なくとも 20%の睡眠潜時の悪化がみられた。しかしながら、これらの被験者の約半数 (プラセボ群の 46.2%, エスゾピクロン群の 44.9%) では、休薬 1 夜目の睡眠潜時は投与前での最悪値と比較して改善がみられた。

**2.7.6.29.6 結論**

原発性不眠症患者を対象にエスゾピクロンを二重盲検期に 6 ヶ月投与した結果、エスゾピクロン 3 mg はすべての評価時期において各睡眠評価項目 (睡眠潜時, 睡眠時間, 中途覚醒時間等の睡眠維持, 睡眠の質) を改善した。また、エスゾピクロン 3 mg は多くの QOL に関する主観的評価項目を改善し、翌日の機能の改善効果がみられた。

睡眠潜時に関して、投与前及び休薬期のデータに基づき視覚的に比較した結果、エスゾピクロン 3 mg では反跳性不眠はみられなかった。被験者レベルの解析では反跳性がみられた被験者がみられたものの、これらは投与中止後の休薬 1 夜目にみられ、投与前での変動内に収まる範囲の悪化であった。

エスゾピクロン 3 mg 群を 6 ヶ月投与した結果、耐性はみられなかった。

不眠症患者にエスゾピクロン 3 mg 群を 6 ヶ月まで投与した結果、良好な忍容性がみられた。有害事象又はベンゾジアゼピン退薬症候質問票の合計スコアに基づく退薬症候はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30 外国 190-047 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]

(添付資料番号 5.3.5.1.6)

## 2.7.6.30.1 試験方法

高齢者原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-333 に示した。

表 2.7.6-333 試験方法の概略 (外国 190-047 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-047                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目的        | 高齢者原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 2 週間投与し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 治験デザイン    | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象        | 高齢者原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 選択基準      | (1)DSM-IV で原発性不眠症と診断され、1 ヶ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者<br>(2)スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下の男女<br>(3)治験の目的を理解した旨を示す同意文書に署名した者。治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守（特に被験者はすべての睡眠検査室での遵守規定を理解し、約 14 時間は睡眠検査室に滞在する旨の同意が得られている）することに同意した者。<br>(4)スクリーニング時の PSG で以下の基準を満たす者<br>1)中途覚醒時間の 2 日間の平均が 20 分以上であり、15 分未満である日が 1 日もない、かつ<br>2)睡眠潜時の 2 日間の平均が 20 分以上であり、15 分未満である日が 1 日もない<br>(5)スクリーニング時 (Visit 1) の簡便な神経学的検査を含む身体所見において臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(6)スクリーニング時 (Visit 1) において臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(7)スクリーニング時 (Visit 1) において臨床上問題となる心電図の異常がみられない者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往、又は現病を有する者<br>(3)スクリーニング時 (Visit 1) に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者。甲状腺補充療法を受けている者については、3 ヶ月以上用量が安定であれば組み入れることができる。<br>(4)性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。<br>(5)ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎、薬剤過敏症、薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者<br>(6)睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、又は覚醒を引き起こすような 1 時間あたり 10 回以上の周期性四肢運動障害のある者          |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-333 試験方法の概略（外国 190-047 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(7)慢性疼痛, 良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状を有する者</p> <p>(8)過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者, 薬物依存症がみられる者, 又はスクリーニング時 (Visit 1) の尿中薬物検査が陽性を示す者</p> <p>(9)スクリーニング時 (Visit 1) の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性, 又は陽性と判明しており肝機能検査値が安定しない者。陽性であっても血液生化学検査の肝機能検査値が安定していれば適格とする。</p> <p>(10)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(11)投与日 (Visit 2) 前の 30 日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を有する者</p> <p>(12)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良, 消化管手術等) を有する者</p> <p>(13)高度な慢性閉塞性肺疾患を有する者</p> <p>(14)スクリーニング PSG (Visit 1) 前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られているあるいは可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(15)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上, 又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(16)スクリーニング PSG (Visit 1) 前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者, あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者</p> <p>(17)スクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日以内に治験に参加した者</p> <p>(18)中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント (錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤), ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング PSG (Visit 1) 前の 14 日以内に使用した者, 又はセントジョーンズワートをスクリーニング PSG (Visit 1) 前の 30 日以内に使用した者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg, プラセボ (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | エスゾピクロン 2 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比で被験者を割り付け, 投与期間 (14 日間) は二重盲検とした。被験者は二重盲検期の就寝時にエスゾピクロン 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 併用薬剤<br>併用療法          | 慢性疾患に対する医療用医薬品は少なくともスクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日間, 用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品 (鎮痛剤, 外用軟膏剤等) についても併用可能とした。睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤及び不眠症患者への投与が禁止されている薬剤は併用禁止とした。カフェインを含有する一般用医薬品の鎮痛剤はスクリーニング PSG (Visit 1) 前の 3 日間は中止した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-334 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 評価項目                  | <p>有効性:<br/>主要評価項目: 客観的睡眠潜時, 睡眠効率<br/>主な副次評価項目: 客観的中途覚醒時間</p> <p>安全性:<br/>有害事象, 臨床検査, 身体所見 (簡便な神経学的検査を含む), バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 12 誘導心電図</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-333 試験方法の概略（外国 190-047 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法 | <p>検定は特に断りのない限り、有意水準両側5%とした。</p> <p>有効性：</p> <p>有効性の解析はITT（無作為化され、二重盲検期に少なくとも1回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。有効性の各評価項目には治験薬を投与する二重盲検期のすべてのPSGの値（試験1日、試験14日）の平均値を用いて解析した。「試験1日」はVisit 2の「1夜」，「2夜」の平均である。「試験14日」はVisit 3の「1夜」，「2夜」の平均である。来院別に検討するために、あるパラメータの測定日が1度の来院につき2夜以上ある場合は、平均を算出した。</p> <p>主要評価項目の投与群間の比較は、投与群と施設を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルにおいて順位変換したデータに対して実施した。検定の多重性を考慮し、客観的睡眠潜時及び睡眠効率で有意差が得られなければ、主な副次評価項目（客観的中途覚醒時間）における有意差はないと判断した。その他の副次評価項目である客観的評価項目、主観的評価項目は客観的中途覚醒時間と同様の方法で解析したが、結果の解釈は主要評価項目、主な副次評価項目とは別に実施した。</p> <p>翌日の機能の解析は各週の平均及び投与2週間の二重盲検期の平均をもとに実施した。プラセボ群に対するエスゾピクロン 2 mg 群の比較は、投与群、施設を固定効果とした分散分析（ANOVA）又は施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法の一般連関統計量を用いて順位変換したデータに対して実施した。QOL の解析は、各来院時の投与前後の変化量に対して投与群、施設を固定効果とした分散分析（ANOVA）を時点ごとに実施した。また、不眠重症度（Insomnia severity index, ISI）について投与前後の変動を投与群ごとに示した。</p> <p>安全性：</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は二重盲検期に少なくとも1回は治験薬の投与を受けたすべての被験者から構成した。二重盲検期の投与1日目以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象を治験薬の投与後に発現した有害事象とした。臨床検査値は要約統計量を算出した。臨床的に重要な臨床検査値異常は集計した。バイタルサインは要約統計量を算出し、臨床的に重要な異常値も集計した。</p> <p>反跳性不眠の発現、中止が及ぼす影響については、睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒時間の投与前から投与終了後1日目、投与終了後2日目の変化量を評価した。それぞれの投与群間の比較は、2標本 Wilcoxon 検定、順位変換したデータに対して投与群、施設を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルで実施した。</p> <p>「退薬後有害事象」として、二重盲検期の投与終了後（最終投与の24時間後から72時間後までの間）に発現した新たな有害事象を投与群ごとに集計した。二重盲検期にみられなかった有害事象が発現した場合又は二重盲検期の終了後に有害事象の重篤度が悪化した場合は、新たな有害事象が発現したと判断した。</p> <p>なお、治験開始時にはエスゾピクロン 1.5 mg 群が設定されていたが、他の試験でエスゾピクロン 0 mg（プラセボ）、1 mg、2 mg の用量反応性が確認されており、また、エスゾピクロン 1.5 mg と 2 mg の間では暴露量が類似しているとの判断から、治験途中で治験実施計画書を改訂し、既に無作為化されている症例を除き、エスゾピクロン 1.5 mg 群は除外することとした。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-333 試験方法の概略（外国 190-047 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | 主要評価項目及び主な副次評価項目を用いて症例数を設定した。実薬群とプラセボ群の差の平均値, 共通の標準偏差について, それぞれ睡眠潜時は 15 分, 30 分, 睡眠効率は 5%, 10%, 中途覚醒時間は 12 分, 35 分と仮定し, 第 I 種の過誤を 0.05, 検出力を 80%以上とした場合の必要症例数は 270 例（各群 135 例）となる。 |
| 目標症例数        | 270 例                                                                                                                                                                              |
| 実施施設         | 49 施設（米国）                                                                                                                                                                          |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-334 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-047 試験）

| 観察・検査項目              | スクリーニング前 | 単盲検期            | 二重盲検期           |                 |                            |                          |                          | 治験終了            |
|----------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
|                      |          | Visit 1         | Visit 2         |                 | 自宅                         | Visit 3                  |                          | Visit 4         |
| 時期（日）                | －        | －21～0           | 1               | 2               | 3～12<br>(13) <sup>a)</sup> | 13<br>(14) <sup>a)</sup> | 14<br>(15) <sup>a)</sup> | 投与終了後 5～7       |
| スクリーニング前の調査票         | ○        |                 |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 就床時刻の中央値を算出するための睡眠記録 | ○        |                 |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 同意取得                 |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 選択基準・除外基準の確認         |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 既往歴/精神医学的病歴          |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 睡眠歴                  |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 併用薬剤                 |          | ○               | ○               | ○               |                            | ○                        | ○                        | ○               |
| 身体所見 <sup>b)</sup>   |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          | ○               |
| バイタルサイン              |          | ○ <sup>c)</sup> | ○ <sup>c)</sup> | ○ <sup>c)</sup> |                            | ○ <sup>c)</sup>          | ○ <sup>c)</sup>          |                 |
| ロンベルグ試験, つま先・かかと歩き試験 |          | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |                            | ○ <sup>d)</sup>          | ○ <sup>d)</sup>          |                 |
| 12誘導心電図              |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 臨床検査                 |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          | ○               |
| B型・C型肝炎検査            |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 尿中薬物検査               |          | ○ <sup>e)</sup> | ○               |                 |                            | ○                        |                          |                 |
| 尿検査                  |          | ○               |                 |                 |                            |                          |                          | ○               |
| 単盲検期プラセボ投与           |          | ○ <sup>f)</sup> |                 |                 |                            |                          |                          |                 |
| 無作為化／治験薬の処方          |          |                 | ○               |                 |                            |                          |                          |                 |
| 二重盲検期治験薬投与           |          |                 | ○               | ○               | ○                          | ○                        | ○                        |                 |
| PSG測定                |          | ○ <sup>f)</sup> | ○               | ○               |                            | ○                        | ○                        |                 |
| 自動音声応答システム           |          | ○ <sup>g)</sup> | ○ <sup>g)</sup> | ○ <sup>g)</sup> | ○ <sup>g)</sup>            | ○ <sup>g)</sup>          | ○ <sup>g)</sup>          | ○ <sup>g)</sup> |
| QOL調査票（SF-36, 不眠重症度） |          | ○               |                 |                 |                            |                          | ○ <sup>h)</sup>          | ○ <sup>i)</sup> |
| 有害事象                 |          | ○               | ○               | ○               |                            | ○                        | ○                        | ○               |
| 医学的事象調査票             |          | ○               | ○               | ○               | ○                          | ○                        | ○                        | ○               |
| 制限規定の確認              |          |                 | ○               | ○               |                            | ○                        | ○                        |                 |

a) Visit 3 の来院の許容範囲を設けるため、試験 13 日は試験 14 日に、試験 14 日は試験 15 日となる場合がある。  
投与期間は最低 14 日間となる。

b) 検査項目には座位でのバイタルサイン、体重、簡便な神経学的検査を含む

c) PSG 測定（夜）終了後の翌朝に測定する。

d) 睡眠検査室の退室前の朝に実施する（消灯後およそ 9～9.5 時間後）。

e) 尿中薬物検査は適格性確認のためのスクリーニング時及びスクリーニング PSG（夜）に実施する。

f) 適格性確認後の連続 2 夜に選択基準・除外基準を満たしていることを確認する。

g) 自動音声応答システムは Visit 1（スクリーニング PSG）から Visit 4 を通じて朝と夜に電話連絡する。

h) 退院前（来院の最終朝のみ）に実施する。

i) 不眠重症度調査票のみ実施する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-82 に示した。登録された症例は 782 例であった。このうち無作為化の脱落例は 490 例であった。治験開始時にはエスゾピクロン 1.5 mg 群が設定されていたが、他の試験でエスゾピクロン 0 mg（プラセボ）, 1 mg, 2 mg の用量反応性が確認されており、また、エスゾピクロン 1.5 mg と 2 mg の間では暴露量が類似しているとの判断から、治験途中で治験実施計画書を改訂し、既は無作為化されている症例を除き、エスゾピクロン 1.5 mg 群の投与例 28 例はすべての解析から除外された。したがって、264 例（プラセボ群 128 例, エスゾピクロン 2 mg 群 136 例）が有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-335 に示した。ITT 及び安全性解析対象集団 264 例のうち中止例はプラセボ群 6 例（4.7%）、エスゾピクロン 2 mg 群 3 例（2.2%）であり、主な中止例の理由は「有害事象」プラセボ群 3 例（2.3%）、エスゾピクロン 2 mg 群 2 例（1.5%）, 「被験者からの中止の申し出」プラセボ群 2 例（1.6%）であった。

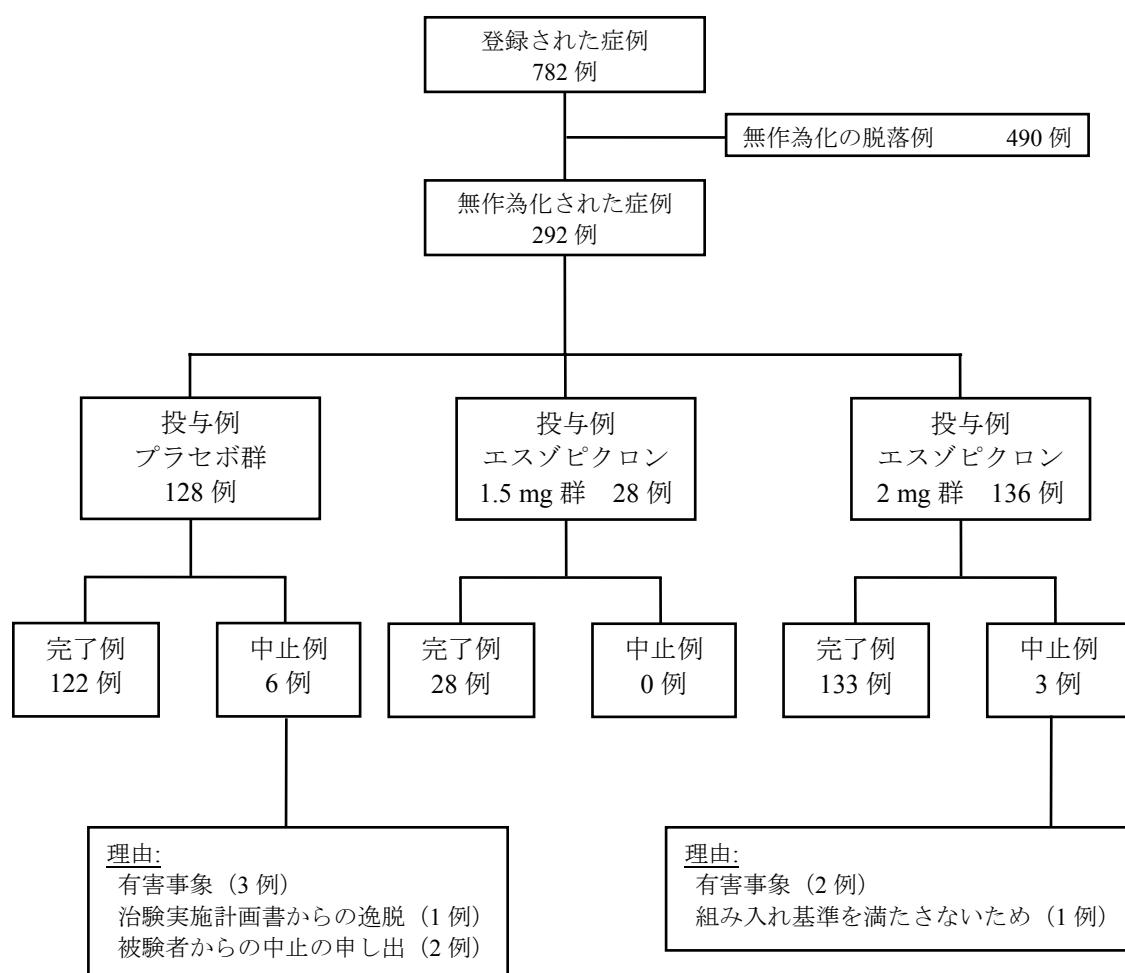


図 2.7.6-82 症例の内訳（外国 190-047 試験）

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 10.1-1 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-335 中止例の内訳（外国 190-047 試験）

|                | プラセボ群      | エスゾピクロン    |            | 合計         |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
|                |            | 1.5 mg 群   | 2 mg 群     |            |
| 無作為化された症例 合計   | 128        | 28         | 136        | 292        |
| 完了例            | 122 (95.3) | 28 (100.0) | 133 (97.8) | 283 (96.9) |
| 中止例            | 6 (4.7)    | 0 (0.0)    | 3 (2.2)    | 9 (3.1)    |
| 中止理由           |            |            |            |            |
| 有害事象           | 3 (2.3)    | 0 (0.0)    | 2 (1.5)    | 5 (1.7)    |
| 治験実施計画書からの逸脱   | 1 (0.8)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (0.3)    |
| 被験者からの中止の申し出   | 2 (1.6)    | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 2 (0.7)    |
| 組み入れ基準を満たさないため | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    | 1 (0.7)    | 1 (0.3)    |

数値は例数, ( ) 内は無作為割付された症例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 10.1-1 から抜粋)

**2.7.6.30.3 被験者背景**

本治験の無作為化された被験者における被験者背景を表 2.7.6-336 に示した。年齢の範囲は 64～86 歳であった。性別では男性（28.9～39.3%）よりも女性（60.7～71.1%）の割合が高く、人種では白人（88.2～96.4%）の割合が他の人種よりも高かった。投与群間で有意差がみられた項目はなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-336 被験者背景 (ITT) (外国 190-047 試験)

| 項目                       |         | 分類                                                                        | プラセボ群<br>(n=128)                                                                | エスゾピクロン                         |                                                                                 |
|--------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                          |         |                                                                           |                                                                                 | 1.5 mg 群<br>(n=28)              | 2 mg 群<br>(n=136)                                                               |
| 年齢 (歳)                   |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 70.7 ± 4.9<br>64 - 85                                                           | 71.4 ± 5.1<br>65 - 81           | 71.5 ± 5.2<br>64 - 86                                                           |
| 性別                       |         | 男<br>女                                                                    | 37 (28.9)<br>91 (71.1)                                                          | 11 (39.3)<br>17 (60.7)          | 49 (36.0)<br>87 (64.0)                                                          |
| 男                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 175.5 ± 7.4<br>155 - 188                                                        | 174.7 ± 7.6<br>163 - 188        | 174.6 ± 8.1<br>150 - 191                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 82.9 ± 12.5<br>64 - 116                                                         | 85.2 ± 16.0<br>59 - 119         | 81.3 ± 12.2<br>57 - 117                                                         |
| 女                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 161.8 ± 6.7<br>147 - 180                                                        | 161.1 ± 4.6<br>152 - 170        | 161.7 ± 6.5<br>144 - 174                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 68.4 ± 13.5<br>44 - 117                                                         | 71.4 ± 10.4<br>49 - 93          | 70.7 ± 12.0<br>42 - 102                                                         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 26.3 ± 4.2<br>18 - 39                                                           | 27.7 ± 4.3<br>20 - 37           | 26.9 ± 4.0<br>16 - 38                                                           |
| 通常の睡眠潜時                  |         | 10 分未満<br>10 分以上 16 分未満<br>16 分以上 31 分未満<br>31 分以上 46 分未満<br>46 分以上<br>不明 | 0 (0.0)<br>2 (1.5)<br>12 (8.8)<br>48 (35.3)<br>65 (47.8)<br>1 (0.7)             | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—      | 2 (1.5)<br>6 (4.4)<br>13 (9.6)<br>60 (44.1)<br>53 (39.0)<br>2 (1.5)             |
| 通常の総睡眠時間                 |         | 5 時間以下<br>5~6 時間以下<br>6~6.5 時間以下<br>6.5~7 時間以下<br>7~8 時間以下<br>8 時間~<br>不明 | 58 (42.6)<br>50 (36.8)<br>16 (11.8)<br>3 (2.2)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—<br>— | 69 (50.7)<br>42 (30.9)<br>18 (13.2)<br>5 (3.7)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7) |
| 通常の中途覚醒回数                |         | 0 回<br>1~2 回<br>3~5 回<br>6 回以上<br>不明                                      | 4 (2.9)<br>47 (34.6)<br>71 (52.2)<br>6 (4.4)<br>0 (0.0)                         | —<br>—<br>—<br>—<br>—           | 0 (0.0)<br>59 (43.4)<br>65 (47.8)<br>11 (8.1)<br>1 (0.7)                        |
| 通常<br>の<br>夜間覚醒時間        |         | 0 分<br>30 分未満<br>30 分以上 1 時間以下<br>1~2 時間未満<br>2 時間以上<br>不明                | 2 (1.5)<br>20 (14.7)<br>37 (27.2)<br>31 (22.8)<br>38 (27.9)<br>0 (0.0)          | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>—      | 0 (0.0)<br>15 (11.0)<br>46 (33.8)<br>31 (22.8)<br>42 (30.9)<br>2 (1.5)          |

性別, 通常の睡眠潜時, 通常の総睡眠時間, 通常の中途覚醒回数, 通常の前夜覚醒時間の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.1.3, 表 14.1.4 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.4 有効性の結果

本試験の有効性の結果の要約を表 2.7.6-337 に示した。

表 2.7.6-337 主な有効性評価の結果 (ITT) (190-047 試験)

| 評価項目 (二重盲検期全体)           | プラセボ群<br>(n=128)                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136)                  |
|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 睡眠導入                     |                                          |                                               |
| 客観的睡眠潜時 (分) (主要評価項目)     | 30.4<br>(4.1 – 173.1)<br>–               | 14.8<br>(2.0 – 102.1)<br><0.0001              |
| 睡眠潜時 (分)                 | 55.0<br>(7.3 – 540.0)<br>–               | 26.5<br>(5.0 – 165.0)<br><0.0001              |
| 睡眠維持                     |                                          |                                               |
| 睡眠効率 (%) (主要評価項目)        | 74.6<br>(24.7 – 91.6)<br>–               | 80.4<br>(59.3 – 92.3)<br><0.0001              |
| 総睡眠時間 (分)                | 324.4<br>(0.0 – 461.3)<br>–              | 386.9<br>(217.5 – 480.3)<br><0.0001           |
| 客観的中途覚醒時間 (分) (主な副次評価項目) | 91.2<br>(29.5 – 216.0)<br>–              | 81.7<br>(29.5 – 175.0)<br>0.0345              |
| 中途覚醒時間 (分)               | 90.6 <sup>a)</sup><br>(7.5 – 270.0)<br>– | 75.0 <sup>b)</sup><br>(0.0 – 235.0)<br>0.0019 |
| 客観的中途覚醒回数                | 9.3<br>(3.0 – 22.0)<br>–                 | 8.8<br>(2.5 – 30.0)<br>0.1687                 |
| 中途覚醒回数                   | 2.3 <sup>a)</sup><br>(1.0 – 11.3)<br>–   | 2.0 <sup>b)</sup><br>(1.0 – 9.0)<br>0.0510    |
| 持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間 (分)     | 23.9<br>(2.9 – 152.4)<br>–               | 10.1<br>(1.6 – 99.4)<br><0.0001               |
| 睡眠中の客観的覚醒時間 (分)          | 73.1<br>(11.0 – 172.0)<br>–              | 63.5<br>(11.4 – 155.4)<br>0.0011              |
| 睡眠後の客観的覚醒時間 (分)          | 9.6<br>(0.0 – 205.0)<br>–                | 14.1<br>(0.0 – 107.9)<br>0.0192               |

上段の値は投与群ごとの中央値, 中段は最小値-最大値, 下段はプラセボ群との比較 (p 値) を示す。表中の睡眠導入, 睡眠維持, 睡眠の質は試験 1 日及び試験 14 日の平均値, 翌日の機能は二重盲検期に測定した全データの平均値を示す。

投与群間の比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a) n=126, b) n=134

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-337 主な有効性評価の結果 (ITT) (190-047 試験) (続き)

| 評価項目 (二重盲検期全体)      | プラセボ群<br>(n=128)                       | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136)   |
|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| 睡眠の質                |                                        |                                |
| 睡眠の質 <sup>c)</sup>  | 6.3 <sup>a)</sup><br>(0.0 – 10.0)<br>– | 7.0<br>(3.0 – 10.0)<br><0.0001 |
| 睡眠の深さ <sup>d)</sup> | 6.0 <sup>a)</sup><br>(0.0 – 10.0)<br>– | 7.0<br>(3.0 – 10.0)<br><0.0001 |

上段の値は投与群ごとの中央値, 中段は最小値-最大値, 下段はプラセボ群との比較 (p 値) を示す。表中の睡眠導入, 睡眠維持, 睡眠の質は試験 1 日及び試験 14 日の平均値, 翌日の機能は二重盲検期に測定した全データの平均値を示す。

プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a) n=126

c) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

d) 0=非常に浅い (very light), 10=非常に深い (very deep) とした整数値での評価

(表 2.7.6-338, 表 2.7.6-339, 表 2.7.6-340, 添付資料5.3.5.1.6の表11.4.1.4.1-1, 表14.2.4.1, 表14.2.6.1, 表14.2.6.2, 表14.2.6.4, 表14.2.6.3, 表14.2.4.2, 表14.2.4.3, 表14.2.4.4, 表14.2.6.5, 表14.2.6.6から抜粋し改変)

## 2.7.6.30.4.1 客観的睡眠潜時 (主要評価項目)

ITT における客観的睡眠潜時を表 2.7.6-338 に, 客観的睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-83 に示した。

二重盲検期 (試験 1 日及び試験 14 日の平均値) における客観的睡眠潜時の中央値は, プラセボ群で 30.4 分, エスゾピクロン 2 mg 群で 14.8 分であり, エスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた ( $p<0.0001$ ; 分散分析, 以下同様)。また, 試験 1 日, 試験 14 日のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた (いずれも  $p<0.0001$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-338 客観的睡眠潜時 (ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価時期  | 客観的睡眠潜時 (分) | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136) |
|-------|-------------|------------------|------------------------------|
| 二重盲検期 | 例数          | 128              | 136                          |
|       | 平均値         | 40.8             | 19.3                         |
|       | 標準偏差        | 31.6             | 17.0                         |
|       | 中央値         | 30.4             | 14.8                         |
|       | 最小値-最大値     | 4.1 – 173.1      | 2.0 – 102.1                  |
|       | プラセボ群との比較   | p<0.0001         |                              |
| 試験1日  | 例数          | 128              | 136                          |
|       | 平均値         | 42.1             | 17.7                         |
|       | 標準偏差        | 33.3             | 18.6                         |
|       | 中央値         | 31.3             | 12.5                         |
|       | 最小値-最大値     | 4.0 – 171.8      | 1.3 – 118.5                  |
|       | プラセボ群との比較   | p<0.0001         |                              |
| 試験14日 | 例数          | 122              | 133                          |
|       | 平均値         | 39.0             | 21.0                         |
|       | 標準偏差        | 38.5             | 20.8                         |
|       | 中央値         | 27.3             | 13.8                         |
|       | 最小値-最大値     | 0.8 – 219.8      | 1.3 – 111.8                  |
|       | プラセボ群との比較   | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 11.4.1.1-1)

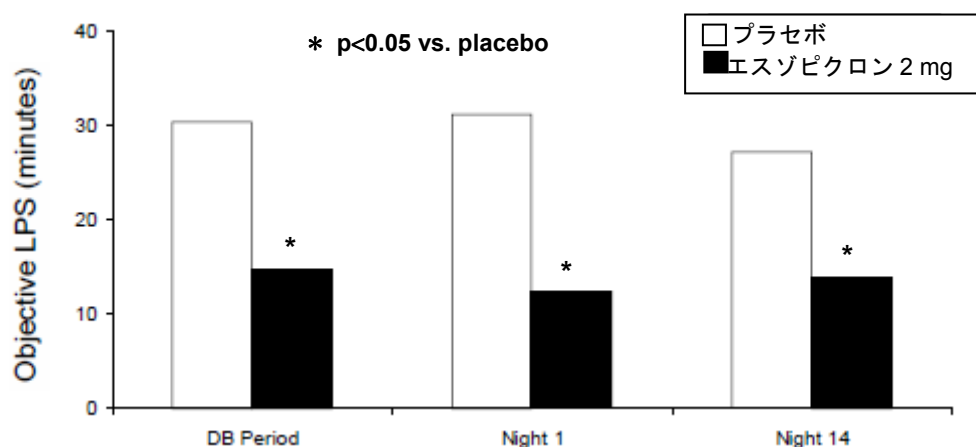


図 2.7.6-83 客観的睡眠潜時 (中央値) に対する効果 (ITT) (外国 190-047 試験)

Objective LPS : 客観的睡眠潜時

(添付資料 5.3.5.1.6 の図 11.4.1.1-1)

## 2.7.6.30.4.2 睡眠効率 (主要評価項目)

ITT における睡眠効率を表 2.7.6-339 に、睡眠効率の中央値を図 2.7.6-84 に示した。

二重盲検期 (試験 1 日及び試験 14 日の平均値) における睡眠効率の中央値は、プラセボ群で 74.6%, エスゾピクロン 2 mg 群で 80.4%であり、エスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

睡眠効率の有意な増加がみられた ( $p<0.0001$  ; 分散分析, 以下同様)。また, 試験 1 日, 試験 14 日のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する睡眠効率の有意な増加がみられた (それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p=0.0082$ )。

表 2.7.6-339 睡眠効率 (ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価時期  | 睡眠効率 (%)  | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136) |
|-------|-----------|------------------|------------------------------|
| 二重盲検期 | 例数        | 128              | 136                          |
|       | 平均値       | 73.3             | 79.3                         |
|       | 標準偏差      | 10.6             | 7.5                          |
|       | 中央値       | 74.6             | 80.4                         |
|       | 最小値-最大値   | 24.7 – 91.6      | 59.3 – 92.3                  |
|       | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |
| 試験1日  | 例数        | 128              | 136                          |
|       | 平均値       | 73.4             | 81.3                         |
|       | 標準偏差      | 11.1             | 8.3                          |
|       | 中央値       | 76.1             | 82.5                         |
|       | 最小値-最大値   | 24.7 – 92.0      | 56.9 – 95.2                  |
|       | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$       |                              |
| 試験14日 | 例数        | 122              | 133                          |
|       | 平均値       | 73.5             | 77.5                         |
|       | 標準偏差      | 11.2             | 8.4                          |
|       | 中央値       | 75.7             | 77.4                         |
|       | 最小値-最大値   | 25.6 – 91.6      | 55.2 – 93.6                  |
|       | プラセボ群との比較 | $p=0.0082$       |                              |

投与群間の比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 11.4.1.2-1)

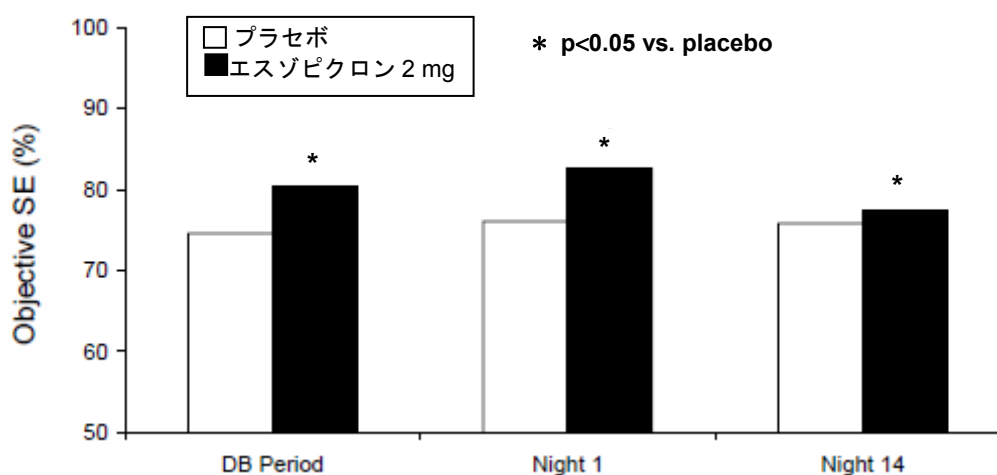


図 2.7.6-84 睡眠効率 (中央値) に対する効果 (ITT) (外国 190-047 試験)

Objective SE : 睡眠効率

(添付資料 5.3.5.1.6 の図 11.4.1.2-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.4.3 客観的中途覚醒時間（主な副次評価項目）

ITT における客観的中途覚醒時間を表 2.7.6-340 に、客観的中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-85 に示した。

二重盲検期（試験 1 日及び試験 14 日の平均値）における客観的中途覚醒時間の中央値は、プラセボ群で 91.2 分、エスゾピクロン 2 mg 群で 81.7 分であり、エスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する客観的中途覚醒時間の有意な短縮がみられた（ $p=0.0345$ ；分散分析，以下同様）。また，試験 1 日においてエスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群に対する客観的中途覚醒時間の有意な短縮がみられたが（ $p=0.0004$ ），試験 14 日ではみられなかった（ $p=0.7649$ ）

表 2.7.6-340 客観的中途覚醒時間（ITT）（外国 190-047 試験）

| 評価時期  | 客観的中途覚醒時間（分） | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136) |
|-------|--------------|------------------|------------------------------|
| 二重盲検期 | 例数           | 128              | 136                          |
|       | 平均値          | 94.2             | 83.6                         |
|       | 標準偏差         | 36.5             | 31.7                         |
|       | 中央値          | 91.2             | 81.7                         |
|       | 最小値-最大値      | 29.5 – 216.0     | 29.5 – 175.0                 |
|       | プラセボ群との比較    | $p=0.0345$       |                              |
| 試験1日  | 例数           | 128              | 136                          |
|       | 平均値          | 93.2             | 76.0                         |
|       | 標準偏差         | 40.3             | 35.2                         |
|       | 中央値          | 85.5             | 70.5                         |
|       | 最小値-最大値      | 27.5 – 216.0     | 14.3 – 197.5                 |
|       | プラセボ群との比較    | $p=0.0004$       |                              |
| 試験14日 | 例数           | 122              | 133                          |
|       | 平均値          | 94.3             | 91.0                         |
|       | 標準偏差         | 39.0             | 36.5                         |
|       | 中央値          | 90.5             | 86.3                         |
|       | 最小値-最大値      | 26.8 – 210.3     | 21.3 – 183.8                 |
|       | プラセボ群との比較    | $p=0.7649$       |                              |

プラセボ群との比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 11.4.1.3-1）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

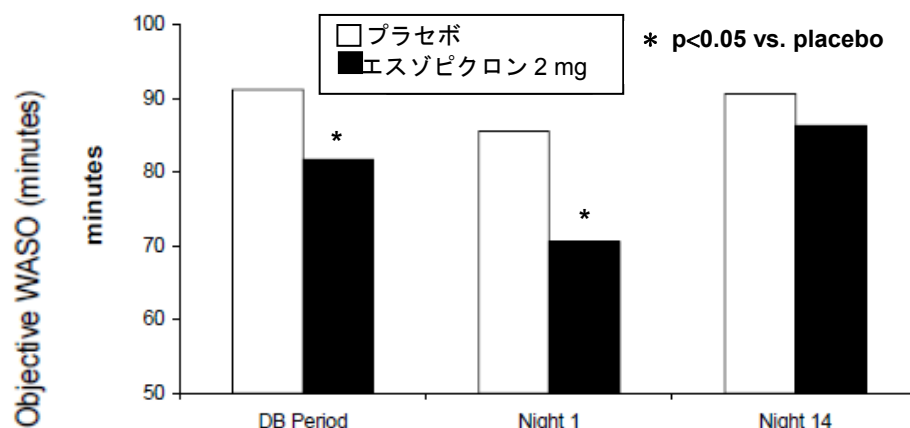


図 2.7.6-85 客観的中途覚醒時間（中央値）に対する効果（ITT）（外国 190-047 試験）

Objective WASO：客観的中途覚醒時間

（添付資料 5.3.5.1.6 の図 11.4.1.3-1）

## 2.7.6.30.4.4 睡眠構築（副次評価項目）

睡眠構築に関する結果の要約を表 2.7.6-341 に示した。

睡眠構築は維持されていた。エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して総睡眠時間における睡眠段階 2（Stage 2）の割合（%）及び睡眠段階 2（Stage 2）の時間について、わずかではあるものの有意な増加及び延長がみられた〔それぞれ  $p=0.0140$ ,  $p<0.0001$ （二重盲検期全体）,  $p=0.0075$ ,  $p<0.0001$ （試験 1 日）,  $p=0.0176$ ,  $p<0.0001$ （試験 14 日）：分散分析, 以下同様〕。総睡眠時間における睡眠段階 3 又は 4（Stage 3/4）の割合（%）及びレム睡眠時間の割合（%）はわずかではあるものの有意な減少がみられた〔それぞれ  $p=0.0433$ ,  $p=0.0435$ （二重盲検期全体）,  $p=0.0395$ ,  $p=0.0425$ （試験 1 日）,  $p=0.0343$ ,  $p=0.1830$ （試験 14 日）〕。しかしながら、睡眠段階 3 又は 4（Stage 3/4）の時間及びレム睡眠時間について投与群間での有意差はみられなかった〔それぞれ  $p=0.2106$ ,  $p=0.8059$ （二重盲検期全体）,  $p=0.2540$ ,  $p=0.3185$ （試験 1 日）,  $p=0.0924$ ,  $p=0.7680$ （試験 14 日）〕。エスゾピクロン 2 mg 群は試験 1 日にプラセボ群と比較して睡眠段階 1（Stage 1）の時間を延長させたが（ $p=0.0336$ ），総睡眠時間に対する割合（%）に関して有意差はみられなかった（ $p=0.6565$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-341 睡眠構築 (ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価項目                                  | 評価時期    | プラセボ群<br>(n=128)         | エスゾピクロン<br>2 mg群<br>(n=136)     |
|---------------------------------------|---------|--------------------------|---------------------------------|
| 総睡眠時間に対する睡眠段階1 (Stage 1) の割合 (%)      | 二重盲検期全体 | 11.6<br>—                | 12.0<br>p=0.9355                |
|                                       | 試験1日    | 11.4<br>—                | 11.8<br>p=0.6565                |
|                                       | 試験14日   | 11.5 <sup>a)</sup><br>—  | 11.4 <sup>b)</sup><br>p=0.9084  |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階2 (Stage 2) の割合 (%)      | 二重盲検期全体 | 57.7<br>—                | 60.3<br>p=0.0140                |
|                                       | 試験1日    | 56.2<br>—                | 59.6<br>p=0.0075                |
|                                       | 試験14日   | 57.5 <sup>a)</sup><br>—  | 60.8 <sup>b)</sup><br>p=0.0176  |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の割合 (%) | 二重盲検期全体 | 10.8<br>—                | 7.4<br>0.0433                   |
|                                       | 試験1日    | 11.1<br>—                | 7.8<br>0.0395                   |
|                                       | 試験14日   | 10.2 <sup>a)</sup><br>—  | 7.8 <sup>b)</sup><br>0.0343     |
| 総睡眠時間に対するレム睡眠の割合 (%)                  | 二重盲検期全体 | 19.1 <sup>c)</sup><br>—  | 17.3<br>0.0435                  |
|                                       | 試験1日    | 19.0 <sup>c)</sup><br>—  | 17.6<br>0.0425                  |
|                                       | 試験14日   | 18.5 <sup>a)</sup><br>—  | 17.5 <sup>b)</sup><br>0.1830    |
| 睡眠段階1 (Stage 1) の時間 (分)               | 二重盲検期全体 | 39.6<br>—                | 45.4<br>p=0.0804                |
|                                       | 試験1日    | 40.8<br>—                | 46.0<br>p=0.0336                |
|                                       | 試験14日   | 38.3 <sup>a)</sup><br>—  | 43.8 <sup>b)</sup><br>p=0.2016  |
| 睡眠段階2 (Stage 2) の時間 (分)               | 二重盲検期全体 | 202.8<br>—               | 225.6<br>p<0.0001               |
|                                       | 試験1日    | 197.0<br>—               | 234.9<br>p<0.0001               |
|                                       | 試験14日   | 200.5 <sup>a)</sup><br>— | 225.0 <sup>b)</sup><br>p<0.0001 |

上段の値は投与群ごとの中央値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。

プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) n=122 b) n=133 c) n=127



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-341 睡眠構築 (ITT) (外国 190-047 試験) (続き)

| 評価項目                            | 評価時期    | プラセボ群<br>(n=128)        | エスゾピクロン<br>2 mg群<br>(n=136)  |
|---------------------------------|---------|-------------------------|------------------------------|
| 睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の時間<br>(分) | 二重盲検期全体 | 36.9<br>—               | 30.3<br>0.2106               |
|                                 | 試験1日    | 39.9<br>—               | 29.6<br>0.2540               |
|                                 | 試験14日   | 33.6 <sup>a)</sup><br>— | 31.0 <sup>b)</sup><br>0.0924 |
| レム睡眠時間 (分)                      | 二重盲検期全体 | 66.9 <sup>c)</sup><br>— | 67.5<br>0.8059               |
|                                 | 試験1日    | 66.8 <sup>c)</sup><br>— | 68.9<br>0.3185               |
|                                 | 試験14日   | 66.6 <sup>a)</sup><br>— | 65.0 <sup>b)</sup><br>0.7680 |

上段の値は投与ごとの中央値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。  
 プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) n=122 b) n=133 c) n=127

(添付資料5.3.5.1.6の表11.4.1.4.2-1, 表14.2.5.1, 表14.2.5.2, 表14.2.5.3, 表14.2.5.4, 表14.2.5.5, 表14.2.5.6, 表14.2.5.7, 表14.2.5.8から抜粋し改変)

## 2.7.6.30.4.5 翌日の機能 (副次評価項目)

ITT における朝の眠気, 日中の集中力・思考力, 居眠りをした回数, 居眠りの合計時間, 日中の活動能力, 身体健康感を表 2.7.6-342 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群では翌日の機能への障害はみられなかった。エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して朝の眠気の減少が二重盲検期全体 ( $p=0.0730$ ; 分散分析, 以下同様) 及び投与 1 週目 ( $p=0.0305$ ) にみられた。エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して少なくとも 1 回以上居眠りがみられた被験者の居眠りの合計時間を投与 1 週目に有意に減少させた ( $p=0.0037$ )。翌日の機能に影響を及ぼすその他の評価項目では有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-342 翌日の機能 (ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価項目                          | 評価時期    | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg群<br>(n=136) |
|-------------------------------|---------|-----------|------------------|-----------------------------|
| 朝の眠気 <sup>a)</sup>            | 二重盲検期全体 | 例数        | 128              | 136                         |
|                               |         | 中央値       | 6.7              | 7.2                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0730                      |
|                               | 投与1週目   | 例数        | 127              | 136                         |
|                               |         | 中央値       | 6.7              | 7.3                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0305                      |
|                               | 投与2週目   | 例数        | 122              | 135                         |
|                               |         | 中央値       | 6.7              | 7.0                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.3606                      |
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>b)</sup>  | 二重盲検期全体 | 例数        | 127              | 136                         |
|                               |         | 中央値       | 7.3              | 7.3                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.2654                      |
|                               | 投与1週目   | 例数        | 126              | 136                         |
|                               |         | 中央値       | 7.1              | 7.4                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.1108                      |
|                               | 投与2週目   | 例数        | 122              | 135                         |
|                               |         | 中央値       | 7.2              | 7.2                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.7645                      |
| 居眠りをした回数<br><sup>c)</sup>     | 二重盲検期全体 | 例数        | 61               | 68                          |
|                               |         | 中央値       | 3.0              | 2.0                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0254                      |
|                               | 投与1週目   | 例数        | 40               | 45                          |
|                               |         | 中央値       | 3.0              | 1.0                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0006                      |
|                               | 投与2週目   | 例数        | 53               | 54                          |
|                               |         | 中央値       | 2.0              | 2.0                         |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.5766                      |
| 居眠りの合計時間<br>(分) <sup>d)</sup> | 二重盲検期全体 | 例数        | 61               | 68                          |
|                               |         | 中央値       | 98.0             | 70.0                        |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0708                      |
|                               | 投与1週目   | 例数        | 40               | 45                          |
|                               |         | 中央値       | 97.5             | 60.0                        |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.0037                      |
|                               | 投与2週目   | 例数        | 53               | 54                          |
|                               |         | 中央値       | 48.46            | 53.64                       |
|                               |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.9455                      |

投与群間の比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a) 0=非常に眠い (very sleepy), 10=全く眠くない (not at all sleepy) とした整数値での評価

b) 0=眠かった (drowsy), 10=警戒していた (alert) とした整数値での評価

c) 各評価期間で1回以上居眠りをした被験者を対象とし、自動音声応答システムで収集したデータを用いて各評価期間で居眠りをした回数を集計した。

d) 各評価期間で1回以上居眠りをした被験者を対象とし、自動音声応答システムで収集したデータを各評価期間の日数 (投与1週目及び投与2週目は7日、二重盲検期全体は14日) に標準化して集計した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-342 翌日の機能 (ITT) (外国 190-047 試験) (続き)

| 評価項目                  | 評価時期    | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg群<br>(n=136) |
|-----------------------|---------|-----------|------------------|-----------------------------|
| 日中の活動能力 <sup>e)</sup> | 二重盲検期全体 | 例数        | 127              | 136                         |
|                       |         | 中央値       | 7.5              | 7.5                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.5005                      |
|                       | 投与1週目   | 例数        | 126              | 136                         |
|                       |         | 中央値       | 7.4              | 7.6                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.4864                      |
|                       | 投与2週目   | 例数        | 122              | 135                         |
|                       |         | 中央値       | 7.5              | 7.5                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.9789                      |
| 身体健康感 <sup>e)</sup>   | 二重盲検期全体 | 例数        | 127              | 136                         |
|                       |         | 中央値       | 7.5              | 7.4                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.7863                      |
|                       | 投与1週目   | 例数        | 126              | 136                         |
|                       |         | 中央値       | 7.3              | 7.6                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.6057                      |
|                       | 投与2週目   | 例数        | 122              | 135                         |
|                       |         | 中央値       | 7.6              | 7.5                         |
|                       |         | プラセボ群との比較 | —                | 0.7082                      |

投与群間の比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

e) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値での評価

(添付資料5.3.5.1.6の表11.4.1.4.4-1, 表14.2.8.1, 表14.2.8.2, 表14.2.8.3.2, 表14.2.8.4, 表14.2.8.5, 表14.2.8.6から抜粋し改変)

## 2.7.6.30.4.6 睡眠の質 (副次評価項目)

エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して試験 14 日の ISI の合計スコア、睡眠の質 (それぞれ  $p=0.0001$ ,  $p=0.0002$ ; 対比を用いた分散分析, 以下同様) 及び SF-36 の身体的活動機能 ( $p=0.0455$ ) を改善した。ISI のその他の評価項目及び SF-36 のその他の評価項目において有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-343 睡眠の質 (ISI 及び SF-36) (ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価項目                      | 投与群               | 評価時期    | 解析対象<br>例数 | 投与前からの変化 |      |      |            | プラセボ群<br>との比較 |
|---------------------------|-------------------|---------|------------|----------|------|------|------------|---------------|
|                           |                   |         |            | 平均値      | 標準偏差 | 中央値  | 最小値, 最大値   |               |
| 合計スコア (ISI) <sup>a)</sup> | プラセボ群             | 試験 14 日 | 121        | -3.8     | 5.3  | -3.0 | -20.0, 7.0 |               |
|                           |                   | 治験終了時   | 107        | -4.2     | 4.9  | -4.0 | -18.0, 6.0 |               |
|                           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 14 日 | 130        | -5.8     | 5.0  | -5.0 | -19.0, 4.0 | p=0.0001      |
|                           |                   | 治験終了時   | 117        | -3.8     | 3.9  | -4.0 | -17.0, 5.0 | p=0.4046      |
| 睡眠の質 (ISI) <sup>b)</sup>  | プラセボ群             | 試験 14 日 | 121        | 0.6      | 1.0  | 1.0  | -2.0, 4.0  |               |
|                           |                   | 治験終了時   | 105        | 0.6      | 0.9  | 1.0  | -2.0, 3.0  |               |
|                           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 14 日 | 130        | 1.1      | 1.0  | 1.0  | -2.0, 4.0  | p=0.0002      |
|                           |                   | 治験終了時   | 117        | 0.7      | 0.9  | 1.0  | -1.0, 3.0  | p=0.3440      |
| 身体的活動機能<br>(SF-36)        | プラセボ群             | 試験 14 日 | 120        | 26.0     | 3.7  | 27.0 | 12.0, 30.0 |               |
|                           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 14 日 | 132        | 25.3     | 4.6  | 26.8 | 12.0, 30.0 | p=0.0455      |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a)スコアが高いほど不眠症の程度が高いことを示す。

b) 0=極めて悪い (very poor), 4=極めて良い (very sound) とした整数値での評価

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 11.4.1.4.5-1, 表 14.2.7.3 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.4.7 その他の副次評価項目

試験 1 日及び試験 14 日においてエスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間, 睡眠中の客観的覚醒時間を有意に短縮し, 試験 1 日の中途覚醒回数を有意に減少した。二重盲検期の試験 14 日においてエスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠後の客観的覚醒時間を有意に延長した (表 2.7.6-337)。

エスゾピクロン 2 mg 群は試験 1 日及び試験 14 日においてプラセボ群と比較して睡眠潜時の短縮, 総睡眠時間の延長, 睡眠の質, 睡眠の深さにおいて有意差がみられた。エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒回数 (試験 1 日), 中途覚醒時間 (試験 14 日) において有意な減少, 短縮がみられた (表 2.7.6-337)。

## 2.7.6.30.4.8 反跳性不眠

反跳性不眠を評価するため休薬後の睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒時間の投与前からの試験 15 日及び試験 16 日の変化を表 2.7.6-344 に示した。

投与前とエスゾピクロン 2 mg 投与中止後 1 日 (試験 15 日) 及び投与中止後 2 日 (試験 16 日) の睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒時間の変化量の結果から, 反跳性不眠はみられなかった。エスゾピクロン 2 mg 群の投与前から試験 15 日及び試験 16 日の睡眠潜時の変動 ( $p=0.0936$ ; 試験 15 日,  $p=0.2384$ ; 試験 16 日; 分散分析, 以下同様), 並びに投与前から試験 16 日の総睡眠時間の変動に ( $p=0.1882$ ), プラセボ群と比較して有意差はみられなかった。一方, エスゾピクロン 2 mg 群の投与前から試験 15 日の総睡眠時間の変動 ( $p=0.0383$ ), 並びに投与前から試験 15 日及び試験 16 日の中途覚醒時間の変動は, プラセボ群と比較して有意に小さかった ( $p=0.0240$ ; 試験 15 日,  $p=0.0224$ ; 試験 16 日)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-344 反跳性不眠（睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒時間）(ITT) (外国 190-047 試験)

| 評価項目   | 投与群               | 評価時期    | 解析対象<br>例数 | 投与前からの変化 (分) |       |       |               | プラセボ群<br>との比較 |
|--------|-------------------|---------|------------|--------------|-------|-------|---------------|---------------|
|        |                   |         |            | 平均値          | 標準偏差  | 中央値   | 最小値, 最大値      |               |
| 睡眠潜時   | プラセボ群             | 試験 15 日 | 101        | -28.1        | 97.1  | -15.0 | -480.0, 270.0 |               |
|        |                   | 試験 16 日 | 106        | -32.3        | 105.0 | -15.0 | -510.0, 517.5 |               |
|        | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 15 日 | 112        | 8.8          | 142.0 | -13.8 | -525.0, 517.5 | p=0.0936      |
|        |                   | 試験 16 日 | 114        | -0.7         | 134.9 | -11.3 | -535.0, 525.0 | p=0.2384      |
| 総睡眠時間  | プラセボ群             | 試験 15 日 | 101        | 53.9         | 112.0 | 45.0  | -207.5, 450.0 |               |
|        |                   | 試験 16 日 | 106        | 42.4         | 111.2 | 30.0  | -395.0, 390.0 |               |
|        | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 15 日 | 112        | 7.2          | 136.8 | 30.0  | -390.0, 405.0 | p=0.0383      |
|        |                   | 試験 16 日 | 114        | 9.7          | 124.1 | 30.0  | -390.0, 465.0 | p=0.1882      |
| 中途覚醒時間 | プラセボ群             | 試験 15 日 | 85         | -36.7        | 65.0  | -30.0 | -240.0, 105.0 |               |
|        |                   | 試験 16 日 | 94         | -37.0        | 74.1  | -40.0 | -240.0, 292.5 |               |
|        | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 試験 15 日 | 93         | -7.1         | 73.6  | -5.0  | -187.5, 225.0 | p=0.0240      |
|        |                   | 試験 16 日 | 95         | -8.5         | 77.8  | -15.0 | -150.0, 250.0 | p=0.0224      |

プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 11.4.1.4.6-1, 表 11.4.1.4.6-2, 表 11.4.1.4.6-3 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.5 安全性の結果

## 2.7.6.30.5.1 有害事象の発現率

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-345 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 43.8% (56/128 例), 46.3% (63/136 例) で類似していた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった (プラセボ群: 軽度 28.1%, 中等度 12.5%, 高度 3.1%, エスゾピクロン 2 mg 群: 軽度 30.1%, 中等度 14.0%, 高度 2.2%)。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 24.2% (31/128 例), 32.4% (44/136 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象が発現した被験者は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 1.6% (2/128 例), 0.7% (1/136 例) であった。また、有害事象の発現により治験を中止した被験者は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 2.3% (3/128 例), 1.5% (2/136 例) であった。

表 2.7.6-345 有害事象の要約 (外国 190-047 試験)

|                             | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136) |
|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 127              | 191                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 56 (43.8)        | 63 (46.3)                    |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 54               | 110                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 31 (24.2)        | 44 (32.4)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 4 (3.1)          | 3 (2.2)                      |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 2 (1.6)          | 1 (0.7)                      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 3 (2.3)          | 2 (1.5)                      |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-87 から抜粋し改変)

## 2.7.6.30.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-346 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 0.0% (0/128 例), エスゾピクロン 2 mg 群 12.5% (17/136 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 口内乾燥 [1.6% (2/128 例), 8.8% (12/136 例)], 浮動性めまい [1.6% (2/128 例), 6.6% (9/136 例)], 傾眠 [5.5% (7/128 例), 6.6% (9/136 例)], 疼痛 [3.1% (4/128 例), 5.9% (8/136 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 13.3% (17/128 例), 悪心 6.3% (8/128 例) であった。

また, エスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味) [0.0% (0/128 例), 12.5% (17/136 例)] が最も多く, 次いで, 口内乾燥 [1.6% (2/128 例), 7.4% (10/136 例)], 傾眠 [4.7% (6/128 例), 6.6% (9/136 例)], 浮動性めまい [1.6% (2/128 例), 5.9% (8/136 例)] であった。なお, プラセボ群で最も多くみられた副作用は, 頭痛 7.0% (9/128 例), 傾眠 4.7% (6/128 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-87 に示し, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-88 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-89 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-346 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-047 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群     |           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |           |
|------------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                       | 128       |           | 136               |           |
| 合計                           | 56 (43.8) | 31 (24.2) | 63 (46.3)         | 44 (32.4) |
| 腹痛（Abdominal pain）           | 4 (3.1)   | 2 (1.6)   | 3 (2.2)           | 3 (2.2)   |
| 事故による外傷（Accidental injury）   | 2 (1.6)   | 0 (0.0)   | 4 (2.9)           | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                | 5 (3.9)   | 3 (2.3)   | 4 (2.9)           | 3 (2.2)   |
| 背部痛（Back pain）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                 | 17 (13.3) | 9 (7.0)   | 16 (11.8)         | 7 (5.1)   |
| 感染（Infection）                | 7 (5.5)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                     | 4 (3.1)   | 3 (2.3)   | 8 (5.9)           | 2 (1.5)   |
| 下痢（Diarrhea）                 | 5 (3.9)   | 2 (1.6)   | 4 (2.9)           | 1 (0.7)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）              | 2 (1.6)   | 2 (1.6)   | 12 (8.8)          | 10 (7.4)  |
| 悪心（Nausea）                   | 8 (6.3)   | 3 (2.3)   | 3 (2.2)           | 2 (1.5)   |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 1 (0.7)   |
| 関節痛（Arthralgia）              | 1 (0.8)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 1 (0.7)   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）             | 4 (3.1)   | 2 (1.6)   | 1 (0.7)           | 0 (0.0)   |
| 不安（Anxiety）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 1 (0.7)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）            | 2 (1.6)   | 2 (1.6)   | 9 (6.6)           | 8 (5.9)   |
| 神経過敏（Nervousness）            | 2 (1.6)   | 2 (1.6)   | 5 (3.7)           | 4 (2.9)   |
| 傾眠（Somnolence）               | 7 (5.5)   | 6 (4.7)   | 9 (6.6)           | 9 (6.6)   |
| 咳嗽増加（Cough increased）        | 3 (2.3)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| そう痒症（Pruritus）               | 3 (2.3)   | 2 (1.6)   | 2 (1.5)           | 2 (1.5)   |
| 発疹（Rash）                     | 4 (3.1)   | 1 (0.8)   | 5 (3.7)           | 1 (0.7)   |
| 視覚異常（Abnormal vision）        | 4 (3.1)   | 3 (2.3)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 17 (12.5)         | 17 (12.5) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-87 から抜粋）

## 2.7.6.30.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-347 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は、全身系 [プラセボ群 27.3% (35/128 例), エスゾピクロン 2 mg 群 23.5% (32/136 例), 以下同様の順序で記載] であり、次いで、消化器系 [11.7% (15/128 例), 16.9% (23/136 例)], 神経系 [8.6% (11/128 例), 15.4% (21/136 例)], 特殊感覚 [4.7% (6/128 例), 14.0% (19/136 例)] であった。なお、プラセボ群では、全身系 27.3% (35/128 例), 消化器系 11.7% (15/128 例), 神経系 8.6% (11/128 例) の順に多くみられた。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-347 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-047 試験）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群     |           | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |           |
|----------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|
|                                                    | 有害事象      | 副作用       | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                                             | 128       |           | 136               |           |
| 合計                                                 | 56 (43.8) | 31 (24.2) | 63 (46.3)         | 44 (32.4) |
| 全身系（Body as a Whole）                               | 35 (27.3) | 14 (10.9) | 32 (23.5)         | 13 (9.6)  |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                              | 5 (3.9)   | 1 (0.8)   | 2 (1.5)           | 0 (0.0)   |
| 消化器系（Digestive）                                    | 15 (11.7) | 8 (6.3)   | 23 (16.9)         | 15 (11.0) |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 2 (1.6)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           | 0 (0.0)   |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (2.2)           | 1 (0.7)   |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 7 (5.5)   | 2 (1.6)   | 6 (4.4)           | 2 (1.5)   |
| 神経系（Nervous）                                       | 11 (8.6)  | 8 (6.3)   | 21 (15.4)         | 19 (14.0) |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 6 (4.7)   | 2 (1.6)   | 5 (3.7)           | 0 (0.0)   |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）                     | 7 (5.5)   | 3 (2.3)   | 8 (5.9)           | 3 (2.2)   |
| 特殊感覚（Special Senses）                               | 6 (4.7)   | 4 (3.1)   | 19 (14.0)         | 19 (14.0) |
| 泌尿器系（Urogenital）                                   | 1 (0.8)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           | 0 (0.0)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-87 から抜粋）

## 2.7.6.30.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.30.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.30.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-348 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 3 例 3 件 [プラセボ群 2 例 2 件 (1.6%, 2/128 例), エスゾピクロン 2 mg 群 1 例 1 件 (0.7%, 1/136 例)] であり, いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-348 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-047 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----------|---------------|
| 0664717   | 82<br>女  | プラセボ群<br>16 日後           | 胃腸出血                   | 高度  | 回復<br>18 日後             | 無         | 関連なし          |
| 0665710   | 79<br>女  | プラセボ群<br>3 日後            | 心筋梗塞                   | 高度  | 回復<br>4 日後              | 中止        | 関連なし          |
| 0169714   | 70<br>男  | 2 mg 群<br>17 日後          | 事故による外傷                | 中等度 | 回復<br>20 日後             | 無         | 関連なし          |

a)治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

（添付資料5.3.5.1.6の付表16.2.11から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.30.5.5 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-349 に示した。中止に至った有害事象は 5 例 7 件 [プラセボ群 3 例 3 件 (2.3%, 3/128 例), エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 4 件 (1.5%, 2/136 例)] であった。

中止に至った有害事象のうち, エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 4 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6-349 中止に至った有害事象 (外国 190-047 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0480709   | 77<br>女  | プラセボ群<br>3 日後            | 心血管障害                  | 軽度  | 回復<br>3 日後              | 非重篤 | 関連なし           |
| 0665710   | 79<br>女  | プラセボ群<br>3 日後            | 心筋梗塞                   | 高度  | 回復<br>4 日後              | 重篤  | 関連なし           |
| 0665711   | 66<br>女  | プラセボ群<br>1 日後            | 不整脈                    | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0315723   | 65<br>女  | 2 mg 群<br>7 日後           | 下痢                     | 軽度  | 回復<br>7 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 2 mg 群<br>7 日後           | 筋緊張亢進                  | 中等度 | 回復<br>8 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 2 mg 群<br>7 日後           | そう痒症                   | 中等度 | 回復<br>9 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0476718   | 86<br>女  | 2 mg 群<br>3 日後           | 浮動性めまい                 | 高度  | 回復<br>5 日後              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

a) 治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

(添付資料5.3.5.1.6の付表16.2.12から抜粋)

## 2.7.6.30.5.6 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数を表 2.7.6-350 に示した。臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は「異常値の基準」を設定し, この基準に該当する検査値を集計した。

治験薬投与による臨床的に意義のある傾向はみられなかった。

エスゾピクロン 2 mg 群では尿潜血において正常から異常へ変動した被験者の割合がプラセボ群に比べて高かったが, 治験依頼者が設定した異常値の基準に基づいた場合, エスゾピクロン 2 mg 群で臨床的に問題となる所見はなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-350 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-047 試験）

| 検査項目      | 投与群            | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |           |
|-----------|----------------|----------------|-----------|
|           |                | 低値             | 高値        |
| 好酸球       | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.7)   |
| 赤血球数      | プラセボ群          | 2 (1.6)        | 0 (0.0)   |
| グルコース     | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 2 (1.6)   |
|           | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 3 (2.2)   |
| カリウム      | プラセボ群          | 1 (0.8)        | 0 (0.0)   |
| クロール      | プラセボ群          | 1 (0.8)        | 0 (0.0)   |
| マグネシウム    | エスゾピクロン 2 mg 群 | 1 (0.7)        | 0 (0.0)   |
| カルシウム     | プラセボ群          | 1 (0.8)        | 0 (0.0)   |
| 無機リン      | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.8)   |
| クレアチニン（男） | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.8)   |
| 血中尿素窒素    | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.8)   |
|           | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 3 (2.2)   |
| 尿酸        | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 1 (0.7)   |
| 尿中タンパク    | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 14 (10.9) |
|           | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 11 (8.1)  |
| 尿中グルコース   | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.8)   |
|           | エスゾピクロン 2 mg 群 | 0 (0.0)        | 4 (2.9)   |
| 尿潜血       | プラセボ群          | 0 (0.0)        | 1 (0.8)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

(添付資料5.3.5.1.6の表12.4.2.3-1)

## 2.7.6.30.5.7 血圧及び心拍数

バイタルサイン（心拍数, 拡張期血圧, 収縮期血圧, 呼吸数, 体温）は投与前（Visit 1）, 投与 1～2 日の朝（Visit 2）, 投与 13～14 日の朝（Visit 3）及び投与終了後 5～7 日（治験終了; Visit 4）に測定した。バイタルサインの投与前から治験終了時の変化を表 2.7.6-351 に示した。

心拍数, 血圧, 呼吸数, 体温の投与前からの変化は小さく, プラセボ群とエスゾピクロン 2 mg 群で同様であった。

表 2.7.6-351 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-047 試験）

| 項目              |                              | プラセボ群<br>(n=128) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=136) |
|-----------------|------------------------------|------------------|------------------------------|
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 70/70            | 70/70                        |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 1                | 2                            |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 79/78            | 78/77                        |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 0                | 0                            |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 134/130          | 132/132                      |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 3                | 3                            |
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 16/16            | 16/16                        |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 0                | 0                            |
| 体温 (°C)         | 投与前値 <sup>a)</sup>           | 36.4/36.3        | 36.4/36.4                    |
|                 | 投与前から治験終了時の変化量 <sup>b)</sup> | 0.1              | 0.1                          |

a) 第 1 夜の朝/第 2 夜の朝

b) 投与前から治験終了時の平均変化量

(添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.4.1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.30.6 結論**

高齢者原発性不眠症患者において、エスゾピクロン 2 mg 群は投与期間の 2 週間を通じ、睡眠潜時を短縮し、睡眠維持及び睡眠の質を改善した。反跳性不眠や翌日の機能への影響はみられず、睡眠構築も保持された。また、エスゾピクロン 2 mg 群は安全かつ良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31 外国 190-048 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]

(添付資料番号 5.3.5.1.7)

## 2.7.6.31.1 試験方法

高齢者原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-352 に示した。

表 2.7.6-352 試験方法の概略 (外国 190-048 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-048                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目的        | 高齢者原発性不眠症患者にエスゾピクロンを2週間投与し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 治験デザイン    | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 対象        | 高齢者原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 選択基準      | (1)DSM-IV で原発性不眠症と診断され、1 ヶ月以上にわたり、総睡眠時間が6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者<br>(2)スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下の男女<br>(3)治験の目的を理解した旨を示す同意文書に署名した者。治験実施計画書に規定された用法及び治験手順を遵守することに同意した者。<br>(4)スクリーニング時 (Visit 1) の簡便な神経学的検査を含む身体所見において臨床上問題となる異常所見がみられない者<br>(5)スクリーニング時 (Visit 1) において臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(6)スクリーニング時 (Visit 1) において臨床上問題となる心電図の異常がみられない者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者<br>(3)スクリーニング時 (Visit 1) に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者。甲状腺補充療法を受けている者については、3 ヶ月以上用量が安定であれば組み入れることができる。<br>(4)性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。<br>(5)ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎、薬剤過敏症、薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者<br>(6)睡眠開始、睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は睡眠に影響を及ぼす可能性のある症状（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者<br>(7)過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時 (Visit 1) の尿中薬物検査が陽性を示す者<br>(8)スクリーニング時 (Visit 1) の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者<br>(9)HIV の血清反応が陽性である者 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-352 試験方法の概略（外国 190-048 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(10)投与日 (Visit 2) 前の 30 日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を有する者</p> <p>(11)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良, 消化管手術等) を有する者</p> <p>(12)高度な慢性閉塞性肺疾患を有する者</p> <p>(13)スクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られているあるいは可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(14)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上, 又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(15)スクリーニング時 (Visit 1) 前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者, あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者</p> <p>(16)スクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日以内に治験に参加した者</p> <p>(17)中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント (錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤) ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時 (Visit 1) 前の 14 日以内に使用した者, 又はセントジョーンズワートをスクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(18)本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, プラセボ (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | プラセボ群, エスゾピクロン 1 mg 群, エスゾピクロン 2 mg 群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で被験者を割り付け, 投与期間 (14 日間) は二重盲検とした。被験者はプラセボ, エスゾピクロン 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回, 就寝時 (夕食後 2 時間以内) に 14 日間投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 併用薬剤<br>併用療法          | <p>睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤又は睡眠薬として使用される薬剤は併用禁止とした。カフェインを含有する一般用医薬品の鎮痛剤は治験薬投与日 (Visit 2) 前の 3 日間中止とした。</p> <p>慢性疾患に対する医療用医薬品は少なくともスクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日間, 用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品 (鎮痛剤, 外用軟膏剤等) についても併用可能とした。</p> <p>ホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者については, 治験期間を通じて各日の同一時刻に服用することとした。服用時刻は医学的事象調査票に記録した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-353 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 評価項目                  | <p>有効性:</p> <p>主要評価項目: 睡眠潜時</p> <p>主な副次評価項目: 総睡眠時間</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                       | <p>安全性:</p> <p>有害事象, 臨床検査, 12 誘導心電図, 身体所見 (簡便な神経学的検査を含む), バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-352 試験方法の概略（外国 190-048 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法         | 検定は特に断りのない限り、有意水準両側 5%とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|              | 有効性：<br>有効性の解析はすべて ITT（無作為化され、少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。データは解析前に順位変換した。<br>有効性の各パラメータについては、2 週間の二重盲検期を通じて得られた自動音声応答システムの平均を用いて各投与群を比較した。また、各週（1 週、2 週）の平均値も算出した。欠測値のある被験者については、得られたデータから平均を求めた。<br>主要解析及び副次解析として、睡眠潜時と総睡眠時間の二重盲検期全体におけるプラセボ群に対するエスゾピクロン 2 mg 群の比較を行った。投与群間の比較は投与群、施設を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルにおいて対ごとの対比を用いて比較した。多重性を考慮し、プラセボ群に対するエスゾピクロン 2 mg 群の比較を睡眠潜時、総睡眠時間の順で実施し、睡眠潜時の優越性が検証された時のみ総睡眠時間の結果を解釈した。また、プラセボ群に対するエスゾピクロン 1 mg 群の比較についても同様の手順を適応し、睡眠潜時、総睡眠時間の順で比較を行った。ただし、各評価項目においてプラセボ群に対するエスゾピクロン 2 mg 群の優越性が検証されている時のみ、プラセボ群に対するエスゾピクロン 1 mg 群の結果を解釈した。 |
|              | 安全性：<br>安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。<br>二重盲検期の投与 1 日目以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象を治験薬の投与後に発現した有害事象とした。臨床検査値、心電図は要約統計量を算出した。臨床的に重要な臨床検査値異常と臨床上問題となる心電図異常を集計した。バイタルサインは要約統計量を算出し、臨床的に重要な異常値は集計した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 症例数の<br>設定根拠 | 投与群間の睡眠潜時の差を 18 分、ゾルピデムの試験を参考に共通の標準偏差を 36 分と仮定して、第 I 種の過誤を 0.05、検出力を 80%以上とすると必要症例数は 225 例（各群に 75 例を無作為化）となる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 目標症例数        | 225 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 実施施設         | 33 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-353 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-048 試験）

| 観察・検査項目            | スクリーニング | 投与前             | 投与              | 治験終了            |
|--------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                    | Visit 1 | Visit 2         | Visit 3         | Visit 4         |
| 時期（日）              | -14～0   |                 | 1 週（8±1）        | 2 週（15～17）      |
| 同意取得               | ○       |                 |                 |                 |
| 無作為化               |         | ○               |                 |                 |
| 選択基準・除外基準の確認       | ○       | ○               |                 |                 |
| 既往歴／精神医学的病歴        | ○       | ○               |                 |                 |
| 睡眠歴                | ○       |                 |                 |                 |
| 併用薬剤               | ○       | ○               | ○               | ○               |
| 身体所見 <sup>a)</sup> | ○       | ○               | ○               | ○               |
| 12 誘導心電図           | ○       |                 | ○               | ○               |
| 臨床検査 <sup>b)</sup> | ○       |                 | ○               | ○               |
| B 型・C 型肝炎検査        | ○       |                 |                 |                 |
| 尿中薬物検査             | ○       | ○               |                 |                 |
| 尿検査                | ○       |                 |                 | ○               |
| 治験薬投与              |         | ○ <sup>c)</sup> | ○               |                 |
| 服薬状況の記録            |         |                 | ○               | ○               |
| 自動音声応答システム         |         | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |
| QOL 調査票（Q-LES-Q）   |         | ○               | ○               | ○               |
| 有害事象               | ○       | ○               | ○               | ○               |
| 医学的事象調査票           | ○       | ○               | ○               | ○               |
| 制限規定の確認            |         | ○               | ○               |                 |

a) 検査項目には座位でのバイタルサイン，体重，簡便な神経学的検査を含む。

b) 検査項目には甲状腺機能検査，17β-エストラジオール測定を含む。

c) 投与前（Visit2）の来院の夜に自宅で投与を開始する。

d) 初回の自動音声応答システムによる電話連絡は投与前（Visit 2）の来院時に実施し，治験薬投与前の夜に再度実施した。自動音声応答システムによる電話連絡は投与前（Visit 2）から治験薬投与終了（Visit 4）まで朝と夜に実施する。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-86 に示した。無作為化された 234 例のうち 3 例が治験薬を服用しなかったため、すべての解析から除外され、231 例（プラセボ群 80 例、エスゾピクロン 1 mg 群 72 例、エスゾピクロン 2 mg 群 79 例）が有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-354 に示した。ITT 及び安全性解析対象集団 231 例のうち、中止例はプラセボ群 7 例 (8.8%)、エスゾピクロン 1 mg 群 5 例 (6.9%)、エスゾピクロン 2 mg 群 9 例 (11.4%) であり、主な中止例の内訳は「被験者からの中止の申し出」がプラセボ群 2 例 (2.5%)、エスゾピクロン 1 mg 群 2 例 (2.8%)、エスゾピクロン 2 mg 群 7 例 (8.9%)、「有害事象」がプラセボ群 5 例 (6.3%)、エスゾピクロン 1 mg 群 1 例 (1.4%)、エスゾピクロン 2 mg 群 2 例 (2.5%) であった。

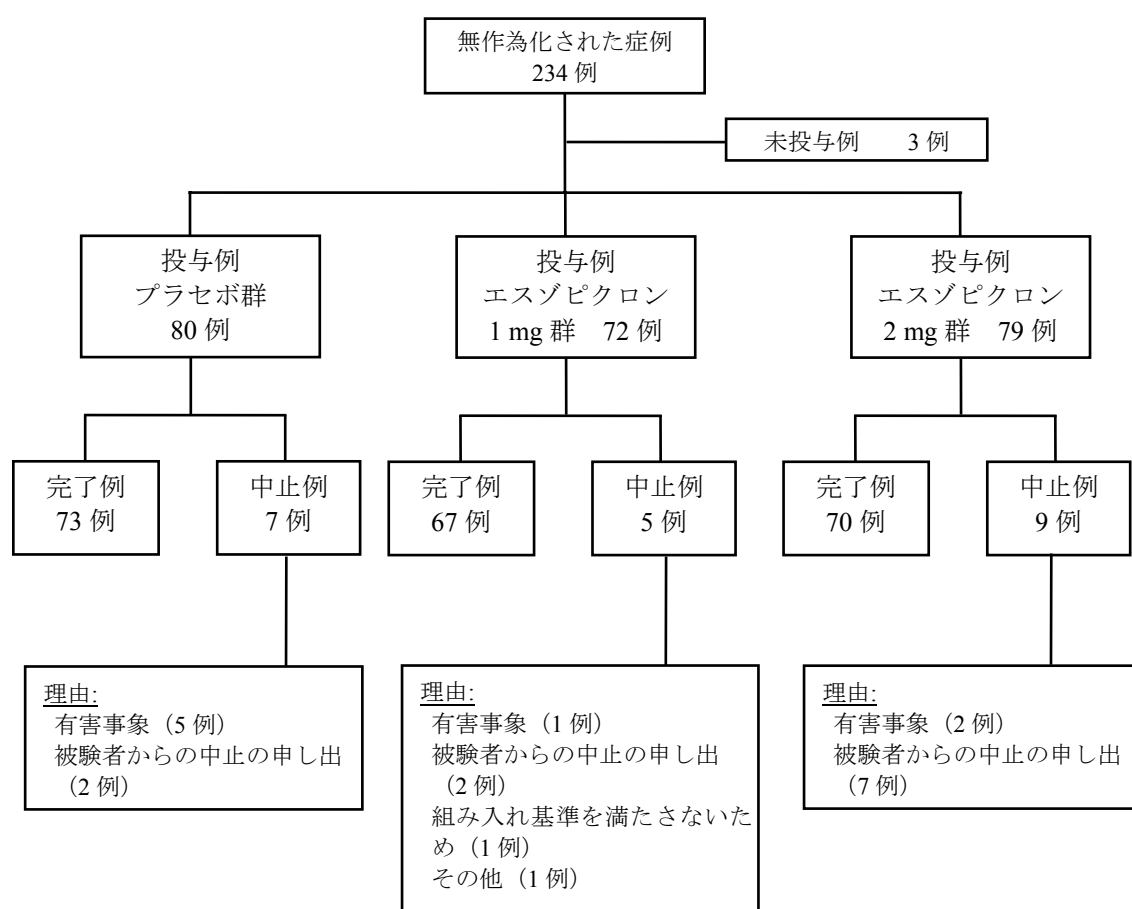


図 2.7.6-86 症例の内訳（外国 190-048 試験）

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 10.1-1 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-354 中止例の内訳（外国 190-048 試験）

|                | プラセボ群     | エスゾピクロン   |           | 合計         |
|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                |           | 1 mg 群    | 2 mg 群    |            |
| 無作為化された症例 合計   | 81        | 74        | 79        | 234        |
| 投与例            | 80        | 72        | 79        | 231        |
| 完了例            | 73 (91.3) | 67 (93.1) | 70 (88.6) | 210 (90.9) |
| 中止例            | 7 (8.8)   | 5 (6.9)   | 9 (11.4)  | 21 (9.1)   |
| 中止理由           |           |           |           |            |
| 有害事象           | 5 (6.3)   | 1 (1.4)   | 2 (2.5)   | 8 (3.5)    |
| 被験者からの中止の申し出   | 2 (2.5)   | 2 (2.8)   | 7 (8.9)   | 11 (4.8)   |
| 組み入れ基準を満たさないため | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 1 (0.4)    |
| その他            | 0 (0.0)   | 1 (1.4)   | 0 (0.0)   | 1 (0.4)    |

数値は例数, ( ) 内は投与例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.7 の表 10.1-1)

**2.7.6.31.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 231 例における被験者背景を表 2.7.6-355 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-355 被験者背景 (ITT) (外国 190-048 試験)

| 項目                       |         | 分類                                                                        | プラセボ群<br>(n=80)                                                                 | エスゾピクロン                                                                         |                                                                                 |
|--------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                          |         |                                                                           |                                                                                 | 1 mg 群<br>(n=72)                                                                | 2 mg 群<br>(n=79)                                                                |
| 年齢 (歳)                   |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 72.0 ± 5.0<br>64 - 83                                                           | 72.7 ± 4.5<br>65 - 82                                                           | 72.2 ± 5.3<br>64 - 85                                                           |
| 性別                       |         | 男<br>女                                                                    | 31 (38.8)<br>49 (61.3)                                                          | 31 (43.1)<br>41 (56.9)                                                          | 36 (45.6)<br>43 (54.4)                                                          |
| 男                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 177.0 ± 7.3<br>157 - 189                                                        | 174.8 ± 7.0<br>160 - 185                                                        | 175.6 ± 8.1<br>160 - 188                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 88.1 ± 17.2<br>56 - 145                                                         | 84.8 ± 13.3<br>60 - 110                                                         | 84.2 ± 13.8<br>61 - 125                                                         |
| 女                        | 身長 (cm) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 162.0 ± 6.1<br>147 - 174                                                        | 161.7 ± 5.6<br>150 - 175                                                        | 161.7 ± 6.7<br>150 - 178                                                        |
|                          | 体重 (kg) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 69.1 ± 15.3<br>49 - 116                                                         | 70.2 ± 12.5<br>49 - 111                                                         | 67.2 ± 10.7<br>49 - 90                                                          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                       | 27.0 ± 5.0<br>18 - 43                                                           | 27.2 ± 4.5<br>19 - 42                                                           | 26.3 ± 3.7<br>20 - 41                                                           |
| 通常の睡眠潜時                  |         | 10 分未満<br>10 分以上 16 分未満<br>16 分以上 31 分未満<br>31 分以上 46 分未満<br>46 分以上<br>不明 | 1 (1.3)<br>2 (2.5)<br>15 (19.0)<br>33 (41.8)<br>29 (36.7)<br>0 (0.0)            | 0 (0.0)<br>3 (3.8)<br>15 (19.0)<br>32 (40.5)<br>22 (27.8)<br>0 (0.0)            | 4 (5.1)<br>0 (0.0)<br>14 (17.7)<br>31 (39.2)<br>30 (38.0)<br>0 (0.0)            |
| 通常の総睡眠時間                 |         | 5 時間以下<br>5~6 時間以下<br>6~6.5 時間以下<br>6.5~7 時間以下<br>7~8 時間以下<br>8 時間~<br>不明 | 38 (48.1)<br>25 (31.6)<br>14 (17.7)<br>2 (2.5)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 37 (46.8)<br>17 (21.5)<br>16 (20.3)<br>1 (1.3)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 38 (48.1)<br>24 (30.4)<br>13 (16.5)<br>4 (5.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 通常の中途覚醒回数                |         | 0 回<br>1~2 回<br>3~5 回<br>6 回以上<br>不明                                      | 3 (3.8)<br>34 (43.0)<br>36 (45.6)<br>6 (7.6)<br>1 (1.3)                         | 0 (0.0)<br>28 (35.4)<br>41 (51.9)<br>3 (3.8)<br>0 (0.0)                         | 0 (0.0)<br>25 (31.6)<br>44 (55.7)<br>10 (12.7)<br>0 (0.0)                       |
| 通常<br>の<br>夜間覚醒時間        |         | 0 分<br>30 分未満<br>30 分以上 1 時間以下<br>1~2 時間未満<br>2 時間以上<br>不明                | 2 (2.5)<br>11 (13.9)<br>26 (32.9)<br>22 (27.8)<br>19 (24.1)<br>0 (0.0)          | 1 (1.3)<br>12 (15.2)<br>18 (22.8)<br>22 (27.8)<br>19 (24.1)<br>0 (0.0)          | 0 (0.0)<br>13 (16.5)<br>20 (25.3)<br>24 (30.4)<br>21 (26.6)<br>1 (1.3)          |

性別, 通常の睡眠潜時, 通常の総睡眠時間, 通常の中途覚醒回数, 通常の前夜間覚醒時間の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.1.3, 表 14.1.4 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.4 有効性の結果

本試験の有効性の結果の要約を表 2.7.6-356 に示した。エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して、特に睡眠維持（総睡眠時間及び中途覚醒時間），睡眠の質，翌日の機能に及ぼす影響を有意に改善した。

表 2.7.6-356 主な有効性評価の結果（ITT）（外国 190-048 試験）

| 評価項目（二重盲検期全体）       | プラセボ群<br>(n=80)                           | エスゾピクロン                                          |                                    |
|---------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|
|                     |                                           | 1 mg 群<br>(n=72)                                 | 2 mg 群<br>(n=79)                   |
| 睡眠導入                |                                           |                                                  |                                    |
| 睡眠潜時（分）（主要評価項目）     | 52.0 <sup>a)</sup><br>(4.7 – 540.0)<br>–  | 35.9 <sup>b)</sup><br>(0.0 – 348.0)<br>0.0120    | 36.2<br>(5.4 – 410.0)<br>0.0034    |
| 睡眠維持                |                                           |                                                  |                                    |
| 総睡眠時間（分）（主な副次評価項目）  | 345.0 <sup>a)</sup><br>(0.0 – 475.7)<br>– | 352.1 <sup>b)</sup><br>(179.4 – 515.6)<br>0.2682 | 383.2<br>(105.0 – 522.5)<br>0.0003 |
| 中途覚醒時間（分）           | 58.1 <sup>c)</sup><br>(0.0 – 267.5)<br>–  | 63.5 <sup>b)</sup><br>(0.0 – 202.5)<br>0.9872    | 49.5<br>(1.5 – 282.0)<br>0.0423    |
| 中途覚醒回数              | 1.9 <sup>c)</sup><br>(0.0 – 4.4)<br>–     | 2.0 <sup>b)</sup><br>(0.0 – 5.3)<br>0.6189       | 1.6<br>(0.1 – 5.7)<br>0.1444       |
| 睡眠の質                |                                           |                                                  |                                    |
| 睡眠の質 <sup>d)</sup>  | 6.1 <sup>c)</sup><br>(0.0 – 10.0)<br>–    | 6.5 <sup>b)</sup><br>(0.9 – 10.0)<br>0.2678      | 7.4<br>(2.4 – 10.0)<br>0.0006      |
| 睡眠の深さ <sup>e)</sup> | 6.2 <sup>c)</sup><br>(0.0 – 10.0)<br>–    | 6.4 <sup>b)</sup><br>(1.0 – 10.0)<br>0.3127      | 7.2<br>(2.2 – 9.9)<br>0.0015       |

上段の値は投与群ごとの中央値，中段は最小値-最大値，下段はプラセボ群との比較（p値）を示す。  
群間比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を含めた分散分析（ANOVA）モデル内で適切な対比を用いて実施した。睡眠潜時及び中途覚醒時間の結果は外れ値（>540分）を除外して算出した。

a) n=79, b) n=70, c) n=78

d) 0=悪かった（poor），10=非常によかった（excellent）とした整数値での評価

e) 0=非常に浅い（very light），10=非常に深い（very deep）とした整数値での評価

（表 2.7.6-357，表 2.7.6-358，表 2.7.6-359，表 2.7.6-360，表 2.7.6-361から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.4.1 睡眠潜時（主要評価項目）

ITTにおける睡眠潜時を表 2.7.6-357 に、睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-87 に示した。

エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群ともに二重盲検期全体及び投与 1 週目において, プラセボ群に比べて睡眠潜時を有意に短縮した [それぞれ  $p=0.0120$ ,  $p=0.0092$  (1 mg 群),  $p=0.0034$ ,  $p=0.0004$  (2 mg 群) ; 対比を用いた分散分析 ; 540 分を超える被験者を本解析から除外した]。エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群ともに投与 2 週目においてプラセボ群に比べて改善効果を示したが, 有意差はみられなかった。

表 2.7.6-357 睡眠潜時 (ITT) (外国 190-048 試験)

| 評価時期     | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=72) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=79) |
|----------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 二重盲検期全体  | 例数        | 79              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 85.5            | 53.6                        | 50.0                        |
|          | 標準偏差      | 97.1            | 60.6                        | 56.0                        |
|          | 中央値       | 52.0            | 35.9                        | 36.2                        |
|          | 最小値-最大値   | 4.7 - 540.0     | 0.0 - 348.0                 | 5.4 - 410.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 | $p=0.0120$                  | $p=0.0034$                  |
| 投与1週目の平均 | 例数        | 78              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 97.5            | 60.8                        | 49.5                        |
|          | 標準偏差      | 114.6           | 71.6                        | 60.6                        |
|          | 中央値       | 54.3            | 33.9                        | 32.1                        |
|          | 最小値-最大値   | 4.3 - 540.0     | 0.0 - 400.0                 | 3.8 - 410.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 | $p=0.0092$                  | $p=0.0004$                  |
| 投与2週目の平均 | 例数        | 74              | 65                          | 73                          |
|          | 平均値       | 64.7            | 43.3                        | 47.9                        |
|          | 標準偏差      | 65.3            | 48.7                        | 58.3                        |
|          | 中央値       | 32.4            | 27.0                        | 30.8                        |
|          | 最小値-最大値   | 5.0 - 312.9     | 0.0 - 270.0                 | 2.4 - 410.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 | $p=0.0959$                  | $p=0.0744$                  |

外れ値 (>540分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.7 の表 11.4.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

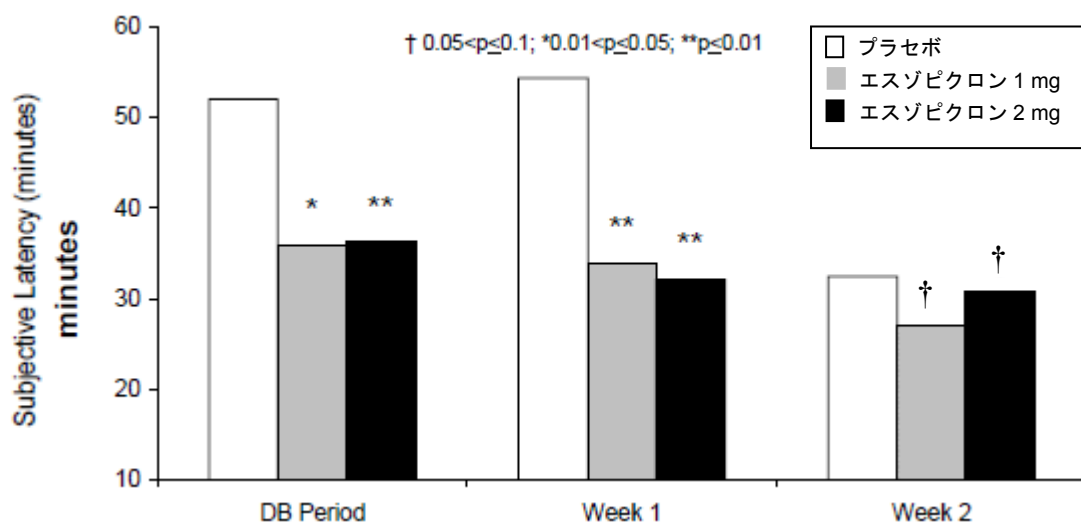


図 2.7.6-87 睡眠潜時（中央値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-048 試験）

外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.7 の図 11.4.1.1-1）

## 2.7.6.31.4.2 総睡眠時間（主な副次評価項目）

ITT における総睡眠時間を表 2.7.6-358 に、総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-88 に示した。

総睡眠時間においてエスゾピクロン 2 mg 群はすべての評価時期において、プラセボ群と比較して有意に延長させた（二重盲検期全体，投与 1 週目，投与 2 週目のそれぞれ  $p=0.0003$ ， $p=0.0002$ ， $p=0.0020$ ；対比を用いた分散分析）。エスゾピクロン 1 mg 群とプラセボ群との間ではすべての評価期間において有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-358 総睡眠時間 (ITT) (外国 190-048 試験)

| 評価時期     | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=72) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=79) |
|----------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 二重盲検期全体  | 例数        | 79              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 328.2           | 349.8                       | 372.3                       |
|          | 標準偏差      | 87.9            | 70.9                        | 71.8                        |
|          | 中央値       | 345.0           | 352.1                       | 383.2                       |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 475.7     | 179.4 - 515.6               | 105.0 - 522.5               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.2682                    | p=0.0003                    |
| 投与1週目の平均 | 例数        | 78              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 316.4           | 345.8                       | 372.9                       |
|          | 標準偏差      | 102.2           | 79.8                        | 76.2                        |
|          | 中央値       | 330.9           | 355.6                       | 381.7                       |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 487.0     | 117.4 - 515.5               | 105.0 - 517.8               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.1591                    | p=0.0002                    |
| 投与2週目の平均 | 例数        | 74              | 65                          | 73                          |
|          | 平均値       | 346.5           | 357.4                       | 379.1                       |
|          | 標準偏差      | 72.6            | 71.8                        | 68.4                        |
|          | 中央値       | 357.1           | 356.4                       | 385.6                       |
|          | 最小値-最大値   | 197.1 - 505.8   | 217.1 - 533.1               | 113.3 - 526.4               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.4400                    | p=0.0020                    |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料5.3.5.1.7の表11.4.1.2-1から抜粋)

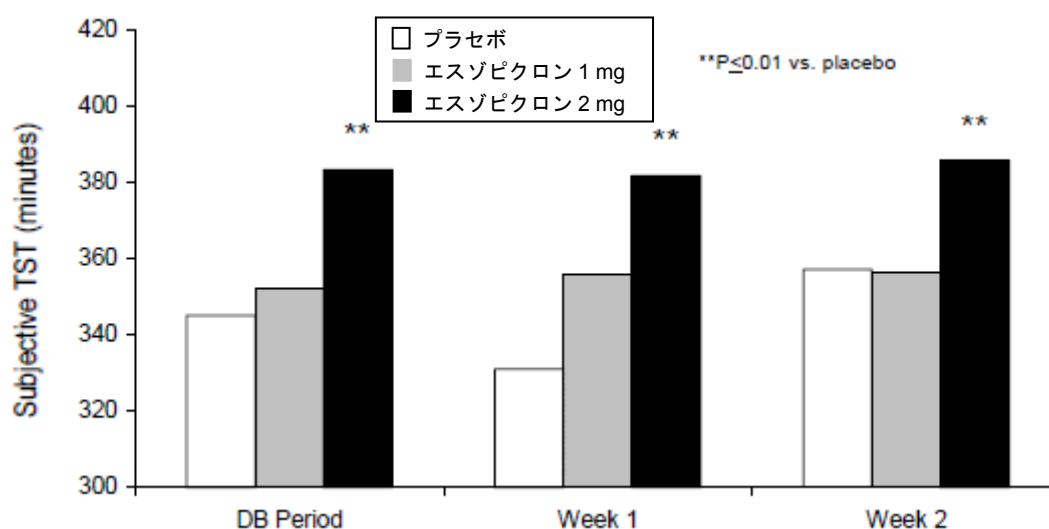


図 2.7.6-88 総睡眠時間 (中央値) に対する効果 (ITT) (外国 190-048 試験)

TST: 総睡眠時間

(添付資料 5.3.5.1.7 の図 11.4.1.2-1)

## 2.7.6.31.4.3 中途覚醒時間 (副次評価項目)

ITT における中途覚醒時間を表 2.7.6-359 に、中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-89 に示した。

中途覚醒時間においてエスゾピクロン 2 mg 群はすべての評価時期において、プラセボ群と比

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

べて有意に短縮させた（二重盲検期全体，投与 1 週目，投与 2 週目でそれぞれ  $p=0.0423$ ， $p=0.0160$ ， $p=0.0449$ ；対比を用いた分散分析）。エスゾピクロン 1 mg 群とプラセボ群との間ではすべての評価時期において有意差はみられなかった。

表 2.7.6-359 中途覚醒時間（ITT）（外国 190-048 試験）

| 評価時期     | 中途覚醒時間（分） | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=72) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=79) |
|----------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 二重盲検期全体  | 例数        | 78              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 74.1            | 72.6                        | 58.5                        |
|          | 標準偏差      | 56.2            | 51.2                        | 50.1                        |
|          | 中央値       | 58.1            | 63.5                        | 49.5                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 267.5     | 0.0 – 202.5                 | 1.5 – 282.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 |                             | $p=0.9872$                  |
| 投与1週目の平均 | 例数        | 76              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 83.7            | 78.0                        | 60.6                        |
|          | 標準偏差      | 63.3            | 55.4                        | 50.2                        |
|          | 中央値       | 70.0            | 60.8                        | 54.3                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 285.0     | 0.0 – 206.0                 | 0.0 – 282.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 |                             | $p=0.7789$                  |
| 投与2週目の平均 | 例数        | 74              | 65                          | 73                          |
|          | 平均値       | 67.4            | 63.0                        | 54.1                        |
|          | 標準偏差      | 56.2            | 54.5                        | 60.9                        |
|          | 中央値       | 56.8            | 52.9                        | 41.3                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 250.0     | 0.0 – 253.0                 | 0.0 – 390.0                 |
|          | プラセボ群との比較 |                 |                             | $p=0.6132$                  |

外れ値（>540 分）は除外して算出した。

プラセボ群との比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を含めた分散分析（ANOVA）モデル内で適切な対比を用いて実施した。

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 11.4.1.3.1-1 から抜粋）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

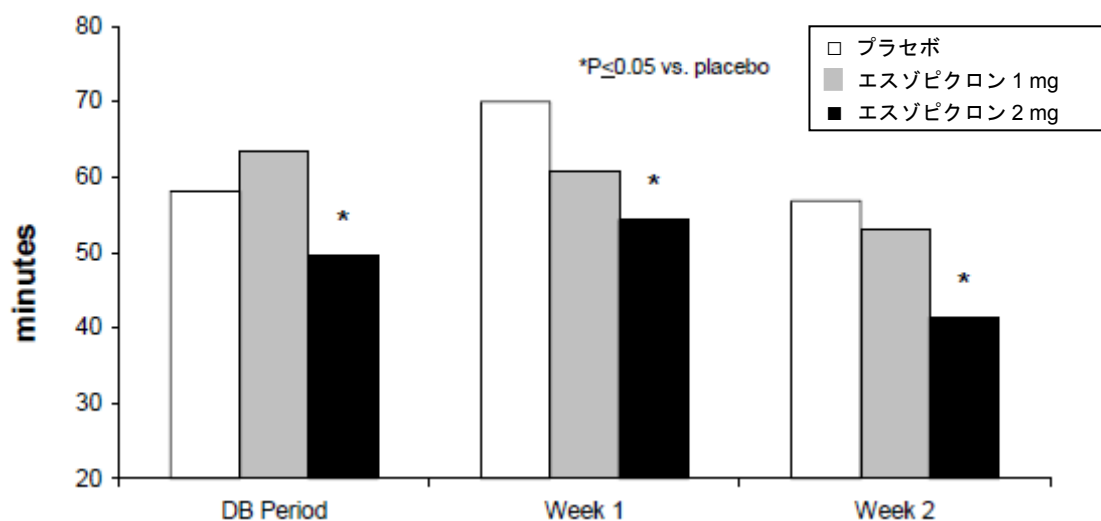


図 2.7.6-89 中途覚醒時間（中央値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-048 試験）

外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.7 の図 11.4.1.3.1-1）

#### 2.7.6.31.4.4 中途覚醒回数（副次評価項目）

ITT における中途覚醒回数を表 2.7.6-360 に示した。

中途覚醒回数においてエスゾピクロン 2 mg 群は投与 2 週目のみににおいてプラセボ群と比較して有意に減少させた（プラセボ群：中央値 1.8 回，エスゾピクロン 2 mg 群：中央値 1.4 回； $p=0.0362$ ；対比を用いた分散分析）。その他の評価時期では，エスゾピクロン各群とプラセボ群で有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-360 中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-048 試験)

| 評価時期     | 中途覚醒回数    | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=72) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=79) |
|----------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 二重盲検期全体  | 例数        | 78              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 1.9             | 2.0                         | 1.7                         |
|          | 標準偏差      | 0.9             | 1.1                         | 1.0                         |
|          | 中央値       | 1.9             | 2.0                         | 1.6                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 4.4       | 0.0 - 5.3                   | 0.1 - 5.7                   |
|          | プラセボ群との比較 | p=0.6189        |                             | p=0.1444                    |
| 投与1週目の平均 | 例数        | 76              | 70                          | 79                          |
|          | 平均値       | 2.0             | 2.2                         | 1.8                         |
|          | 標準偏差      | 1.0             | 1.2                         | 1.0                         |
|          | 中央値       | 2.0             | 2.1                         | 1.6                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.2 - 5.3       | 0.0 - 6.4                   | 0.0 - 6.0                   |
|          | プラセボ群との比較 | p=0.2860        |                             | p=0.2241                    |
| 投与2週目の平均 | 例数        | 74              | 65                          | 73                          |
|          | 平均値       | 1.8             | 1.8                         | 1.5                         |
|          | 標準偏差      | 1.0             | 1.0                         | 1.1                         |
|          | 中央値       | 1.8             | 1.7                         | 1.4                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 4.1       | 0.0 - 4.3                   | 0.0 - 5.5                   |
|          | プラセボ群との比較 | p=0.7886        |                             | p=0.0362                    |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.7 の表 11.4.1.3.2-1 から抜粋)

## 2.7.6.31.4.5 睡眠の質、睡眠の深さ (副次評価項目)

ITT における睡眠の質、睡眠の深さを表 2.7.6-361 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群はすべての評価時期 (二重盲検期全体, 投与 1 週目, 投与 2 週目) においてプラセボ群と比較して睡眠の質、睡眠の深さが有意に高かった (睡眠の質 ;  $p=0.0006$ ,  $p=0.0002$ ,  $p=0.0025$ , 睡眠の深さ ;  $p=0.0015$ ,  $p=0.0005$ ,  $p=0.0039$  ; 対比を用いた分散分析)。エスゾピクロン 1 mg 群では、いずれの評価時期においてもプラセボ群との有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-361 睡眠の質, 睡眠の深さ (ITT) (外国 190-048 試験)

| 評価項目                | 評価時期    | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン      |              |
|---------------------|---------|-----------|-----------------|--------------|--------------|
|                     |         |           |                 | 1 mg群 (n=72) | 2 mg群 (n=79) |
| 睡眠の質 <sup>a)</sup>  | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 70           | 79           |
|                     |         | 中央値       | 6.1             | 6.5          | 7.4          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 0.0 - 10.0      | 0.9 - 10.0   | 2.4 - 10.0   |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.2678       | 0.0006       |
|                     | 投与1週目   | 例数        | 76              | 70           | 79           |
|                     |         | 中央値       | 6.0             | 6.4          | 7.3          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 2.3 - 10.0      | 1.1 - 10.0   | 3.2 - 10.0   |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.2612       | 0.0002       |
|                     | 投与2週目   | 例数        | 74              | 65           | 73           |
|                     |         | 中央値       | 6.5             | 6.7          | 7.5          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 0.0 - 10.0      | 0.7 - 10.0   | 1.6 - 10.0   |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.5219       | 0.0025       |
| 睡眠の深さ <sup>b)</sup> | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 70           | 79           |
|                     |         | 中央値       | 6.2             | 6.4          | 7.2          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 0.0 - 10.0      | 1.0 - 10.0   | 2.2 - 9.9    |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3127       | 0.0015       |
|                     | 投与1週目   | 例数        | 76              | 70           | 79           |
|                     |         | 中央値       | 6.1             | 6.4          | 7.1          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 2.0 - 10.0      | 0.0 - 10.0   | 2.8 - 10.0   |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3962       | 0.0005       |
|                     | 投与2週目   | 例数        | 74              | 65           | 73           |
|                     |         | 中央値       | 6.5             | 6.9          | 7.6          |
|                     |         | 最小値-最大値   | 0.0 - 10.0      | 1.0 - 10.0   | 1.6 - 10.0   |
|                     |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3103       | 0.0039       |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値での評価

b) 0=非常に浅い (very light), 10=非常に深い (very deep) とした整数値での評価

(添付資料5.3.5.1.7の表11.4.1.3.3-1, 表14.2.2.4, 表14.2.2.5から抜粋し改変)

## 2.7.6.31.4.6 翌日の機能 (副次評価項目)

ITT における朝の眠気, 日中の集中力・思考力, 日中の活動能力, 身体健康感, 居眠りをした回数回数, 居眠りの合計時間を表 2.7.6-362 に示した。

翌日の機能に関する評価項目について, エスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して二重盲検期において有意差 ( $p<0.05$ ) 又は改善傾向がみられた ( $p<0.10$ )。二重盲検期全体及び投与1週目における居眠りの合計時間 (それぞれ  $p=0.0282$ ,  $p=0.0334$ ; 対比を用いた分散分析) を除き, エスゾピクロン 1 mg 群はプラセボ群と比較して翌日の機能に関するいずれの評価項目について有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-362 翌日の機能 (ITT) (外国 190-048 試験)

| 評価項目                     | 評価時期    | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン      |              |
|--------------------------|---------|-----------|-----------------|--------------|--------------|
|                          |         |           |                 | 1 mg群 (n=72) | 2 mg群 (n=79) |
| 朝の眠気 <sup>a)</sup>       | 二重盲検期全体 | 例数        | 79              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 6.9             | 6.8          | 7.5          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.5981       | 0.0547       |
|                          | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 6.7             | 6.9          | 7.4          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.6337       | 0.0515       |
|                          | 投与2週目   | 例数        | 74              | 67           | 73           |
|                          |         | 中央値       | 7.1             | 7.2          | 7.7          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.7212       | 0.0737       |
| 日中の集中力・思考力 <sup>b)</sup> | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 6.9             | 7.0          | 7.8          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.5405       | 0.0223       |
|                          | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 6.8             | 6.9          | 7.7          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.7816       | 0.0352       |
|                          | 投与2週目   | 例数        | 71              | 67           | 72           |
|                          |         | 中央値       | 7.2             | 7.3          | 7.9          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.2195       | 0.0193       |
| 日中の活動能力 <sup>c)</sup>    | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 7.3             | 7.5          | 8.0          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.6018       | 0.0579       |
|                          | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 7.1             | 7.4          | 7.9          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.5989       | 0.0523       |
|                          | 投与2週目   | 例数        | 71              | 67           | 72           |
|                          |         | 中央値       | 7.7             | 7.7          | 8.2          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3697       | 0.0447       |
| 身体健康感 <sup>d)</sup>      | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 7.2             | 7.6          | 8.0          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3290       | 0.0474       |
|                          | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                          |         | 中央値       | 7.1             | 7.4          | 8.0          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3171       | 0.0434       |
|                          | 投与2週目   | 例数        | 71              | 67           | 72           |
|                          |         | 中央値       | 7.7             | 7.8          | 8.2          |
|                          |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.3418       | 0.0429       |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) 0=非常に眠い (very sleepy), 10=全く眠くない (not at all sleepy) とした整数値での評価

b) 0=眠かった (drowsy), 10=警戒していた (alert) とした整数値での評価

c) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値での評価

d) 評価時期の間に起こった居眠りの合計回数

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-362 翌日の機能 (ITT) (外国 190-048 試験) (続き)

| 評価項目                   | 評価時期    | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン      |              |
|------------------------|---------|-----------|-----------------|--------------|--------------|
|                        |         |           |                 | 1 mg群 (n=72) | 2 mg群 (n=79) |
| 居眠りをした回数 <sup>d)</sup> | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                        |         | 中央値       | 3.0             | 2.0          | 1.0          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.1488       | 0.0749       |
|                        | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                        |         | 中央値       | 2.0             | 1.0          | 1.0          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.1115       | 0.0865       |
|                        | 投与2週目   | 例数        | 71              | 67           | 72           |
|                        |         | 中央値       | 2.0             | 1.0          | 0.0          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.2583       | 0.0374       |
| 居眠りの合計時間 (分)           | 二重盲検期全体 | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                        |         | 中央値       | 11.2            | 4.6          | 3.5          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.0282       | 0.0357       |
|                        | 投与1週目   | 例数        | 78              | 72           | 79           |
|                        |         | 中央値       | 12.8            | 3.8          | 4.3          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.0185       | 0.0334       |
|                        | 投与2週目   | 例数        | 71              | 67           | 72           |
|                        |         | 中央値       | 10.0            | 3.3          | 0.0          |
|                        |         | プラセボ群との比較 | —               | 0.1347       | 0.0337       |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデル内で適切な対比を用いて実施した。

a) 0=非常に眠い (very sleepy), 10=全く眠くない (not at all sleepy) とした整数値での評価

b) 0=眠かった (drowsy), 10=警戒していた (alert) とした整数値での評価

c) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値での評価

d) 評価時期の間に起こった居眠りの合計回数

(添付資料5.3.5.1.7の表11.4.1.3.3-2, 表14.2.2.6, 表14.2.2.7, 表14.2.2.8, 表14.2.2.9, 表14.2.2.10, 表14.2.2.11から抜粋し改変)

### 2.7.6.31.5 安全性の結果

#### 2.7.6.31.5.1 有害事象の発現率

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-363 に示した。

有害事象発現率はすべての投与群で同様であった [エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, プラセボ群でそれぞれ 40.3% (29/72 例), 43.0% (34/79 例), 40.0% (32/80 例)]。高度の有害事象の発現率は, エスゾピクロン 2 mg 群 6.3% (5/79 例) とプラセボ群 5.0% (4/80 例) で同様であったが, エスゾピクロン 1 mg 群ではやや低かった [2.8% (2/72 例)]。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率はすべての投与群で同様であった [エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, プラセボ群でそれぞれ 30.6% (22/72 例), 27.8% (22/79 例), 25.0% (20/80 例)]。

エスゾピクロン投与に伴う死亡例はなかったが, 1 例の被験者がスクリーニングから二重盲検期への無作為化までに心筋梗塞により死亡した。重篤な有害事象は 1 例にみられた。当該被験者はエスゾピクロン 1 mg 群の 1 例 (1.4%) であり, 中等度の非定型的胸痛が発現したが, 治験薬との因果関係は否定された。また, 有害事象による中止例はエスゾピクロン 1 mg 群で 1 例 (1.4%), 2 mg 群で 3 例 (3.8%) であり, プラセボ群の 5 例 (6.2%) より発現率は低かった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-363 有害事象の要約（外国 190-048 試験）

|                             | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=72) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=79) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 67              | 77                          | 96                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 32 (40.0)       | 29 (40.3)                   | 34 (43.0)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 46              | 54                          | 62                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 20 (25.0)       | 22 (30.6)                   | 22 (27.8)                   |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 4 (5.0)         | 2 (2.8)                     | 5 (6.3)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                     | 0 (0.0)                     |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 5 (6.3)         | 1 (1.4)                     | 3 (3.8)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。 (添付資料5.3.5.1.7の表12.2-1, 付表2.7.6-90から抜粋し改変)

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6.31.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用を表 2.7.6-364 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が2%以上、かつ、プラセボ群より高い有害事象は、頭痛 [15.0% (12/80 例), 15.3% (11/72 例), 15.2% (12/79 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く、次いで味覚異常（不快な味）[プラセボ群 1.3% (1/80 例), 1 mg 群 8.3% (6/72 例), 2 mg 群 11.4% (9/79 例)] であった。なお、プラセボ群で発現率が高かった有害事象は、頭痛 15.0% (12/80 例), 傾眠 8.8% (7/80 例) であった。

また、エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、頭痛 [12.5% (10/80 例), 13.9% (10/72 例), 10.1% (8/79 例)] が最も多く、次いで、味覚異常（不快な味）[1.3% (1/80 例), 8.3% (6/72 例), 11.4% (9/79 例)] であった。なお、プラセボ群で最も多くみられた副作用は、頭痛 12.5% (10/80 例), 傾眠 8.8% (7/80 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-90 に示し、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-91 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-92 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-364 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-048 試験）

| 基本語 (COSTART) <sup>a)</sup>            | プラセボ群     |           | エスゾピクロン 1 mg 群 |           | エスゾピクロン 2 mg 群 |           |
|----------------------------------------|-----------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                 | 有害事象      | 副作用       | 有害事象           | 副作用       | 有害事象           | 副作用       |
| 解析対象例数                                 | 80        |           | 72             |           | 79             |           |
| 合計                                     | 32 (40.0) | 20 (25.0) | 29 (40.3)      | 22 (30.6) | 34 (43.0)      | 22 (27.8) |
| 腹痛 (Abdominal pain)                    | 3 (3.8)   | 2 (2.5)   | 2 (2.8)        | 1 (1.4)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury)         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 0 (0.0)   |
| 無力症 (Asthenia)                         | 2 (2.5)   | 2 (2.5)   | 2 (2.8)        | 2 (2.8)   | 2 (2.5)        | 2 (2.5)   |
| 頭痛 (Headache)                          | 12 (15.0) | 10 (12.5) | 11 (15.3)      | 10 (13.9) | 12 (15.2)      | 8 (10.1)  |
| 疼痛 (Pain)                              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 0 (0.0)   |
| 光線過敏性反応<br>(Photosensitivity reaction) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |
| 下痢 (Diarrhea)                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)        | 2 (2.8)   | 1 (1.3)        | 0 (0.0)   |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                       | 2 (2.5)   | 2 (2.5)   | 2 (2.8)        | 2 (2.8)   | 2 (2.5)        | 2 (2.5)   |
| 消化不良 (Dyspepsia)                       | 2 (2.5)   | 2 (2.5)   | 4 (5.6)        | 2 (2.8)   | 1 (1.3)        | 0 (0.0)   |
| 鼓腸 (Flatulence)                        | 1 (1.3)   | 1 (1.3)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 0 (0.0)   |
| 悪心 (Nausea)                            | 2 (2.5)   | 1 (1.3)   | 3 (4.2)        | 3 (4.2)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 下肢痙攣 (Leg cramps)                      | 3 (3.8)   | 3 (3.8)   | 1 (1.4)        | 1 (1.4)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 異常な夢<br>(Abnormal dreams)              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.8)        | 2 (2.8)   | 1 (1.3)        | 1 (1.3)   |
| 錯乱 (Confusion)                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |
| 浮動性めまい (Dizziness)                     | 3 (3.8)   | 3 (3.8)   | 1 (1.4)        | 1 (1.4)   | 3 (3.8)        | 3 (3.8)   |
| 神経痛 (Neuralgia)                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.8)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 傾眠 (Somnolence)                        | 7 (8.8)   | 7 (8.8)   | 5 (6.9)        | 5 (6.9)   | 3 (3.8)        | 3 (3.8)   |
| 呼吸困難 (Dyspnea)                         | 1 (1.3)   | 1 (1.3)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |
| 鼻炎 (Rhinitis)                          | 3 (3.8)   | 1 (1.3)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (1.3)        | 1 (1.3)   |
| そう痒症 (Pruritus)                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)        | 2 (2.8)   | 1 (1.3)        | 1 (1.3)   |
| 味覚異常 (不快な味)<br>(Unpleasant taste)      | 1 (1.3)   | 1 (1.3)   | 6 (8.3)        | 6 (8.3)   | 9 (11.4)       | 9 (11.4)  |
| 尿失禁<br>(Urinary incontinence)          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |
| 尿路感染<br>(Urinary tract infection)      | 1 (1.3)   | 0 (0.0)   | 2 (2.8)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(付表 2.7.6-90 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-365 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は、全身系 [プラセボ群 22.5% (18/80 例), エスゾピクロン 1 mg 群 22.2% (16/72 例), 2 mg 群 25.3% (20/79 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 神経系 [12.5% (10/80 例), 16.7% (12/72 例), 11.4% (9/79 例)], 特殊感覚 [3.8% (3/80 例), 9.7% (7/72 例), 13.9% (11/79 例)] であった。なお, プラセボ群では, 全身系 22.5% (18/80 例), 神経系 12.5% (10/80 例), 消化器系 8.8% (7/80 例) の順に多くみられた。

表 2.7.6-365 器官分類別の有害事象及び副作用 (外国 190-048 試験)

| 器官分類 (COSTART) <sup>a)</sup>                       | プラセボ群     |           | エスゾピクロン 1 mg 群 |           | エスゾピクロン 2 mg 群 |           |
|----------------------------------------------------|-----------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                             | 有害事象      | 副作用       | 有害事象           | 副作用       | 有害事象           | 副作用       |
| 解析対象例数                                             | 80        |           | 72             |           | 79             |           |
| 合計                                                 | 32 (40.0) | 20 (25.0) | 29 (40.3)      | 22 (30.6) | 34 (43.0)      | 22 (27.8) |
| 全身系 (Body as a Whole)                              | 18 (22.5) | 12 (15.0) | 16 (22.2)      | 12 (16.7) | 20 (25.3)      | 11 (13.9) |
| 消化器系 (Digestive)                                   | 7 (8.8)   | 6 (7.5)   | 9 (12.5)       | 7 (9.7)   | 6 (7.6)        | 2 (2.5)   |
| 内分泌系 (Endocrine)                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 1 (1.3)        | 0 (0.0)   |
| 血液およびリンパ系<br>(Hemic and Lymphatic)                 | 1 (1.3)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 0 (0.0)   |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.4)        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 筋骨格系 (Musculoskeletal)                             | 4 (5.0)   | 3 (3.8)   | 2 (2.8)        | 2 (2.8)   | 3 (3.8)        | 0 (0.0)   |
| 神経系 (Nervous)                                      | 10 (12.5) | 10 (12.5) | 12 (16.7)      | 10 (13.9) | 9 (11.4)       | 8 (10.1)  |
| 呼吸器系 (Respiratory)                                 | 4 (5.0)   | 2 (2.5)   | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 3 (3.8)        | 1 (1.3)   |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages)                 | 2 (2.5)   | 1 (1.3)   | 3 (4.2)        | 2 (2.8)   | 2 (2.5)        | 2 (2.5)   |
| 特殊感覚 (Special Senses)                              | 3 (3.8)   | 2 (2.5)   | 7 (9.7)        | 6 (8.3)   | 11 (13.9)      | 10 (12.7) |
| 泌尿器系 (Urogenital)                                  | 2 (2.5)   | 0 (0.0)   | 3 (4.2)        | 0 (0.0)   | 2 (2.5)        | 1 (1.3)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(付表 2.7.6-90 から抜粋)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.31.5.4.1 死亡

死亡例を表 2.7.6-366 に示した。

死亡は 1 例であり、二重盲検期の無作為化の前のスクリーニング期に発現した。治験薬投与後に死亡した症例はなかった。

本治験でみられた死亡例の詳細及び経過を付表 2.7.4-33 に示した。

表 2.7.6-366 死亡例（外国 190-048 試験）

| スクリーニング<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 転帰<br>転帰日 | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---------------|----------|-----|------------------------|-----------|-----------|---------------|
| S009          | 78<br>男  | －   | 心筋梗塞                   | 死亡<br>－   | －         | 関連なし          |

（添付資料5.3.5.1.7の12.3.2.1から抜粋）

## 2.7.6.31.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-367 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 1 例 1 件（胸痛）であり、エスゾピクロン 1 mg 群の投与期間中に発現した有害事象であった。

表 2.7.6-367 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-048 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----------|---------------|
| 427004    | 80<br>女  | 1 mg 群<br>6 日後           | 胸痛                     | 中等度 | 回復<br>8 日後              | 継続        | 関連なし          |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

（添付資料5.3.5.1.7の付表16.2.10から抜粋）

## 2.7.6.31.5.5 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-368 に示した。

中止に至った有害事象は 9 例 14 件 [プラセボ群 5 例 8 件（6.3%，5/80 例），エスゾピクロン 1 mg 群 1 例 3 件（1.4%，1/72 例），エスゾピクロン 2 mg 群 3 例 3 件（3.8%，3/79 例）] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-368 中止に至った有害事象（外国 190-048 試験）

| 被験者番号  | 年齢性別    | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係 |
|--------|---------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|---------------|
| 317025 | 72<br>男 | プラセボ群<br>2日後             | 無力症                    | 軽度  | 回復<br>3日後               | 非重篤 | おそらく関連あり      |
|        |         | プラセボ群<br>2日後             | 不眠症                    | 中等度 | 回復<br>3日後               | 非重篤 | おそらく関連あり      |
|        |         | プラセボ群<br>2日後             | 発汗                     | 中等度 | 回復<br>3日後               | 非重篤 | おそらく関連あり      |
| 439005 | 72<br>女 | プラセボ群<br>3日後             | 頭痛                     | 中等度 | 回復<br>7日後               | 非重篤 | 不明            |
| 461010 | 69<br>女 | プラセボ群<br>2日後             | 浮動性めまい                 | 高度  | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
|        |         | プラセボ群<br>2日後             | 頭痛                     | 高度  | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 467003 | 67<br>男 | プラセボ群<br>0日後             | 頭痛                     | 高度  | 回復<br>2日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 483003 | 71<br>女 | プラセボ群<br>3日後             | 頭痛                     | 軽度  | 回復<br>6日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 172003 | 75<br>女 | 1 mg 群<br>3日後            | 悪心                     | 中等度 | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
|        |         | 1 mg 群<br>4日後            | 運動失調                   | 高度  | 回復<br>33日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
|        |         | 1 mg 群<br>4日後            | 回転性めまい                 | 中等度 | 回復<br>33日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 349016 | 68<br>男 | 2 mg 群<br>10日後           | 浮動性めまい                 | 高度  | 回復<br>11日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 431009 | 75<br>男 | 2 mg 群<br>1日後            | 無力症                    | 高度  | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 470006 | 85<br>女 | 2 mg 群<br>4日後            | 傾眠                     | 高度  | 回復<br>7日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |

a) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

（添付資料5.3.5.1.7の付表16.2.29から抜粋）

## 2.7.6.31.5.6 臨床検査値

二重盲検期に臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数はプラセボ群（11 例）とエスゾピクロン 2 mg 群（12 例）で同様であり、エスゾピクロン 1 mg 群（7 例）では少なかった。

プラセボ群では TSH の臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかったが、エスゾピクロン群では異常高値、異常低値ともに TSH の臨床的に重要な臨床検査値異常がみられた [エスゾピクロン 1 mg 群の 1 例（被験者番号 473016）は Visit 4 で 0.287  $\mu$ IU/mL（低値）、エスゾピクロン 2 mg 群の 1 例（被験者番号 093016）は Visit 4 で 7.210  $\mu$ IU/mL（高値）、エスゾピクロン 2 mg 群の 1 例（被験者番号 415002）は Visit 4 で 0.167  $\mu$ IU/mL（低値）]。

投与前に臨床検査値が正常であった被験者のうち 80.0%を超える被験者は、その後の 2 回の来院時における臨床検査値も正常であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.31.5.7 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン（心拍数, 拡張期血圧, 収縮期血圧, 呼吸数, 体温, 体重）は投与前, 投与 1 週目（Visit 3）, 2 週目（治験終了; Visit 4）に測定した。バイタルサインの投与前から治験終了の変化を表 2.7.6-369 に示した。心拍数, 血圧, 呼吸数, 体温及び体重の投与前からの変化は小さく, 各投与群で同様であった。

表 2.7.6-369 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-048 試験）

| 項目              |                              | プラセボ群<br>(n=80) | エスゾピクロン          |                  |
|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                 |                              |                 | 1 mg 群<br>(n=72) | 2 mg 群<br>(n=79) |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値                         | 71.2            | 70.9             | 72.3             |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | 0.2             | 0.8              | -1.2             |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | 0.6             | 2.0              | 0.0              |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                         | 74.7            | 75.6             | 75.6             |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | 0.3             | -1.2             | -0.1             |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | -1.7            | 0.3              | -0.5             |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                         | 125.2           | 129.7            | 127.2            |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | 0.9             | -0.6             | -0.2             |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | 0.3             | -0.5             | -0.5             |
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値                         | 17.2            | 16.9             | 16.7             |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | 0.5             | 0.1              | 0.6              |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | 0.1             | 0.1              | 1.0              |
| 体温 (°C)         | 投与前値                         | 36.5            | 36.5             | 36.4             |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | -0.0            | -0.1             | -0.0             |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | 0.0             | -0.0             | 0.1              |
| 体重 (kg)         | 投与前値                         | 76.1            | 76.5             | 74.9             |
|                 | 投与前から 1 週目の変化量               | -0.1            | -0.1             | -0.2             |
|                 | 投与前から 2 週目の変化量 <sup>a)</sup> | -0.1            | 0.1              | -0.2             |

a) 投与前から治験終了時の平均変化量

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.4 から抜粋）

PR 間隔, RR 間隔, QRS 期, QT 間隔及び QTcB 値の平均はすべての測定時期において投与群間で類似していた。投与前に臨床上問題となる心電図の異常がみられた被験者はなかった。投与前に臨床上問題とはならない心電図の異常があり, 投与後の測定時に臨床上問題となる心電図の異常を示した被験者は 2 例 (0.9%) であった。また, エスゾピクロンの投与と QTcB 値の高値との間には関連性はみられなかった。

## 2.7.6.31.6 結論

高齢者原発性不眠症患者において, エスゾピクロンは睡眠潜時を短縮し, 睡眠維持を改善した。エスゾピクロン 2 mg 群のみが睡眠維持（総睡眠時間及び中途覚醒時間）, 睡眠の質, 翌日の機能においてプラセボ群に比べて有意差がみられた。エスゾピクロンはすべての投与群で安全かつ良好な忍容性であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32 外国 190-052 試験 [大うつ病による不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験]

(添付資料番号 5.3.5.1.10)

## 2.7.6.32.1 試験方法

大うつ病による不眠症患者を対象にエスゾピクロンの有効性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-370 に示した。

表 2.7.6-370 試験方法の概略 (外国 190-052 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-052                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 目的        | <p>主目的：<br/>大うつ病による不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3 mg を就寝時に投与し、主観的に睡眠効果を評価する。</p> <p>副次目的：<br/>エスゾピクロン 3 mg を 8 週間投与することにより抗うつ薬（フルオキセチン）の治療増大効果を、治療効果に違いが生じるまでの期間及び抗うつ作用の大きさにより評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 治験デザイン    | 無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象        | 大うつ病による不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 選択基準      | <p>(1)治験参加前に適切な同意文書及び被験者の秘密保全に関する同意を取得した者。女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書にも署名した者。</p> <p>(2)治験の目的を理解し、治験実施計画書に規定された治験スケジュール及び治験手順を遵守できる者</p> <p>(3)同意取得日の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の者</p> <p>(4) DSM-IV に基づき大うつ病性障害 (296.XX)、あるいは精神病性特性はないが単一型 (296.2X) 又は反復型 (296.3X) のいずれかを伴う中等度 (296.X2) 又は高度 (296.X3) の抑うつ状態であることが、治験責任医師又は治験分担医師の問診により診断された者</p> <p>(5)うつ病エピソードの期間が 2 週以上であるが、6 ヶ月を超えていない者</p> <p>(6)スクリーニング時の被験者本人によるハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D-17) (睡眠に関する項目を除く) のスコアが 14 以上である者</p> <p>(7)大うつ病性障害に関連した不眠症が DSM-IV を満たす者。不眠症の症状は大うつ病性障害の症状がみられた時点より 10 週以上前でない者。</p> <p>(8)過去 1 ヶ月以上にわたり、1 週間に 3 回以上の頻度で睡眠潜時が 30 分以上、かつ中途覚醒時間が 45 分以上、かつ総睡眠時間が 6.5 時間以下である者</p> <p>(9)スクリーニング時の身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(10)スクリーニング時に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者</p> <p>(11)スクリーニング時に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> <p>(12)以下のいずれかの条件を満たす者</p> <p>1)Visit 1 の時点で抗うつ薬を服薬していない者</p> <p>2)抗うつ薬を副次的な治療用量で服用した者、又は許容されていない向精神薬、治験実施計画書の除外基準で規定された薬剤を医師の同意のもとで漸減することが可能な者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-370 試験方法の概略（外国 190-052 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準<br>(続き) | (13)無作為化の基準：無作為化の基準を満たすためには、被験者は投与前の期間、自動音声応答システムを介した患者日誌による評価を最低 3 日間は完了している必要がある。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 除外基準         | <p>(1)妊婦，授乳中，又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(2)選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI），ゾピクロン又はエスゾピクロンに対する過敏症を有する者</p> <p>(3)治験責任医師又は治験分担医師の問診により自殺の危険性が高いと判断された者</p> <p>(4)SSRI による治療抵抗性のある大うつ病性障害の既往があることが、抗うつ薬の治療歴の調査票により確認された者</p> <p>(5)以下のいずれかの精神障害が DSM-IV 第 I 軸により診断されている者<br/>認知症，せん妄，統合失調症，精神病，その他の精神障害，気分変調性障害，双極性障害，気分循環性障害，その他の気分障害，夜行性のパニック障害，原発性の不安障害，原発性のパニック障害，又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他の精神障害<br/>注：性同一性障害，DSM-IV 第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。大うつ病性障害，二次的に診断された全般性不安障害，又は夜行性のパニック障害や季節性感情障害を除くパニック障害は許容する。</p> <p>(6)以下のいずれかのパーソナリティ障害が DSM-IV 第 II 軸により診断された者<br/>失調型パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，境界性パーソナリティ障害；精神遅滞，又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他のパーソナリティ障害</p> <p>(7)睡眠開始，睡眠維持を困難にする疾患（睡眠時無呼吸，むずむず脚症候群，周期性四肢運動障害等），又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状（慢性疼痛，良性前立腺肥大症等）を有する者</p> <p>(8)臨床上問題となるコントロール不良な医学的又は神経学的な異常所見，コントロール不良の慢性疾患を有する者，又は心血管系，呼吸器系，肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(9)薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(10)過去 5 年以内に悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者</p> <p>(11)過去 6 ヶ月以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴又は依存症がある者，又はスクリーニング時の尿中薬物検査やアルコール検査が陽性を示す者</p> <p>(12)スクリーニング時前の 30 日以内に治験終了までに治験に参加した又は参加している者，又は治験に参加する予定のある者</p> <p>(13)概日リズム障害の既往を有する者，又は標準時間帯より 3 以上の時間帯を超えて旅行した者</p> <p>(14)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(15)スクリーニング時前の 30 日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性がある薬剤を使用した者</p> <p>(16)治験参加期間中にアルコール飲料を飲用しないことに同意しない者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-370 試験方法の概略（外国 190-052 試験）（続き）

| 項 目                                                      | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|-----------------|---------|----------------|------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|------------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------|----------------------------------------------------------|-----------------|
| 除外基準<br>(続き)                                             | (17)交代勤務従事者又は夜間勤務従事者<br>(18)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者<br>(19)本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者、又は併用禁止薬剤の休薬期間を満たしていない者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 使用薬剤                                                     | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ (錠剤)<br>フルオキセチン 20 mg, 40 mg (カプセル剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間                                      | 3～7 日間のベースライン後にエスゾピクロン 3 mg 又はプラセボのいずれかを 8 週間投与した。二重盲検の治療に加え、すべての被験者に非盲検でフルオキセチンを 1 日 1 回 10 週間投与した (フルオキセチン 20 mg から投与を開始し、4 週間後に増量が必要と判断された場合は 40 mg に増量)。治験終了時に単盲検プラセボ 14 日間投与の休薬期間を設けた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 併用薬剤<br>併用療法                                             | <p>以下に示す薬剤は治験期間中併用禁止とし、また、少なくとも観察期開始時点 (Visit 2) 又はスクリーニング開始前までは以下に示す休薬期間を設定した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤の種類</th><th>休薬期間</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗精神病薬</td><td>Visit 2 前 30 日間</td></tr> <tr> <td>フルオキセチン</td><td>スクリーニング前 35 日間</td></tr> <tr> <td>SSRI</td><td>スクリーニング前 14 日間</td></tr> <tr> <td>MAO 阻害薬</td><td>スクリーニング前 14 日間</td></tr> <tr> <td>三環系抗うつ薬</td><td>スクリーニング前 14 日間</td></tr> <tr> <td>セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬</td><td>スクリーニング前 14 日間</td></tr> <tr> <td>その他の抗うつ薬 (トラゾドン, ネファゾドン, プロピオン, ミルタザピン)</td><td>スクリーニング前 14 日間</td></tr> <tr> <td>ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬</td><td>Visit 2 前 14 日間</td></tr> <tr> <td>睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤 (医療用医薬品又は一般用医薬品) 又はハーブ系サプリメント</td><td>Visit 2 前 14 日間</td></tr> </tbody> </table> <p>慢性疾患に対する医薬品は観察期開始時の問診前の 30 日間、用量を変更せずに服薬していれば併用可能とした。一般用医薬品 (鎮痛剤, 外用軟膏剤等) についても併用可能とした。</p> <p>経口剤によるホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者は、治験期間中は同じ時間で投与することとした。服用時刻は医学的事象調査票に記録した。</p> | 薬剤の種類 | 休薬期間 | 抗精神病薬 | Visit 2 前 30 日間 | フルオキセチン | スクリーニング前 35 日間 | SSRI | スクリーニング前 14 日間 | MAO 阻害薬 | スクリーニング前 14 日間 | 三環系抗うつ薬 | スクリーニング前 14 日間 | セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 | スクリーニング前 14 日間 | その他の抗うつ薬 (トラゾドン, ネファゾドン, プロピオン, ミルタザピン) | スクリーニング前 14 日間 | ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬 | Visit 2 前 14 日間 | 睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤 (医療用医薬品又は一般用医薬品) 又はハーブ系サプリメント | Visit 2 前 14 日間 |
| 薬剤の種類                                                    | 休薬期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 抗精神病薬                                                    | Visit 2 前 30 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| フルオキセチン                                                  | スクリーニング前 35 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| SSRI                                                     | スクリーニング前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| MAO 阻害薬                                                  | スクリーニング前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 三環系抗うつ薬                                                  | スクリーニング前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬                                   | スクリーニング前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| その他の抗うつ薬 (トラゾドン, ネファゾドン, プロピオン, ミルタザピン)                  | スクリーニング前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬                                     | Visit 2 前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤 (医療用医薬品又は一般用医薬品) 又はハーブ系サプリメント | Visit 2 前 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール                                    | 表 2.7.6-371 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |
| 評価項目                                                     | <p>有効性：<br/>主要評価項目：投与後 1 週の中途覚醒時間<br/>主な副次評価項目：HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下するまでの期間、HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下した被験者の割合</p> <p>安全性：<br/>有害事象, 臨床検査, 12 誘導心電図, 身体所見, バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 反跳性不眠</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |      |       |                 |         |                |      |                |         |                |         |                |                        |                |                                         |                |                      |                 |                                                          |                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-370 試験方法の概略（外国 190-052 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法 | 有効性, 安全性の解析はすべて ITT（無作為化され, 二重盲検期に少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者）で実施した。すべての検定は有意水準両側 5% で実施した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|      | <p>有効性：</p> <p>有効性の睡眠パラメータについては, 各 Visit 間に自動音声応答システムを通して得られた平均値を用いて各投与群を比較した。主要評価項目の解析は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。</p> <p>主な副次評価項目については, 抗うつ薬に反応した被験者数と打ち切り被験者数を各投与群の Kaplan-Meier 推定値を 1 から引いた値（HAM-D-6 スコアの 30% 反応率）とともに表した。また, ログランク検定で両群を比較し, 発現までの期間（Kaplan-Meier 曲線）を図示した。</p> <p>副次的な主観的睡眠パラメータの解析は, 主要評価項目と同様の方法で順位変換したデータに対して実施した。主観的睡眠評価項目の投与前から二重盲検期の各 Visit, 二重盲検期の平均における変化量の解析は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。睡眠潜時, 中途覚醒時間の投与前からの変化量は対数変換したデータを用いて比較した。主観的睡眠評価項目の投与前値は, 自動音声応答システムで Visit 2 から Visit 3 の間に得られた 1 日の値の平均と定義した。</p> <p>HAM-D-17 合計スコアの投与前（Visit 3）から二重盲検期の各来院時までの変化, 下位尺度である HAM-D-6 スコア（Bech）, HAM-D-6 スコア（Maier）の二重盲検期各週における投与前からの変化については, 要約統計量（例数, 平均値, 中央値, 標準偏差, 最小値, 25%点, 75%点, 最大値）を投与群ごとに示した。投与群間の比較は各評価時期に行った。固定効果として投与群, 施設, 共変量として投与前値を因子として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて, エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群を比較した。</p> |
|      | <p>安全性：</p> <p>治験薬の投与開始後に発現した有害事象を投与群ごとに集計し, COSTART の器官分類別, 基本語別, 重症度別, 治験薬との因果関係別に集計した。</p> <p>退薬症候の評価としては, 治験薬の投与終了後, 又は二重盲検期の最終投与から治験終了までの間に発現した新たな有害事象を集計し, 投与群ごとに示した。各被験者において, 治験薬の投与中にはみられなかった有害事象, 治験薬の投与終了後に重症度及び／又は発現頻度が悪化した有害事象は新たな有害事象と判断した。重篤な有害事象は一覧を示し, 中止又は死亡に至った有害事象の一覧も必要に応じて示すこととした。</p> <p>臨床検査値, 心電図は要約統計量を示した。バイタルサインは各評価時期における要約統計量を示し, 投与前からの変化量も示した。反跳性不眠は単盲検期の各評価時期における投与前からの睡眠パラメータ, うつ病パラメータの変化をもとに, 主要評価項目と同じ方法を用いて共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて評価した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-370 試験方法の概略（外国 190-052 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で約 600 例を無作為に割付けた。全被験者の 60% (360 例) が治験を完了すると、第 I 種の過誤を 0.05 としして主要評価項目（投与後 1 週の中途覚醒時間の平均値）の両群の差を対数尺度で 0.30 と検出できる検出力は約 90%以上であった。症例数の算出は、190-048 試験の結果を参考に標準偏差を対数尺度で 0.87, 中途覚醒時間の両群の差を対数尺度で 0.30 と想定した。なお、この差は中途覚醒時間の平均値が 26%短縮することに相当する。 |
| 目標症例数        | 600 例                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 実施施設         | 74 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                              |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-371 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-052 試験）

| 観察・検査項目              | Visit 1             | Visit 2 | Visit 3         | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7         | Visit 8 | Visit 9         | Visit 10        |
|----------------------|---------------------|---------|-----------------|---------|---------|---------|-----------------|---------|-----------------|-----------------|
|                      | スクリーニング             | 投与前     | 無作為化            | 二重盲検期   |         |         |                 |         | 投与終了            | 治験終了            |
| 時期（日）                | 5～14                | 3～7     | 7±2             | 7±2     | 7±2     | 7±2     | 7±2             | 14±2    | 14±2            |                 |
| 週                    |                     | 0       |                 | 1       | 2       | 3       | 4               | 6       | 8               | 10              |
| 同意取得                 | ○                   |         |                 |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| 選択基準・除外基準の確認         | ○                   | ○       |                 |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| 既往歴／睡眠歴              | ○                   |         |                 |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| 身体検査                 | ○                   |         |                 |         |         |         |                 |         | ○               |                 |
| バイタルサイン              | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 身長, 体重 <sup>a)</sup> | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 臨床検査 <sup>b)</sup>   | ○                   |         | ○               |         |         |         | ○               |         | ○               | ○               |
| 12誘導心電図              | ○                   |         |                 |         |         |         |                 |         | ○               | ○               |
| 無作為化の適格性確認           |                     |         | ○               |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| 自動音声応答システムのトレーニング／確認 | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               |                 |
| HAM-D-17             | ○ <sup>c)</sup>     |         | ○ <sup>d)</sup> |         |         |         | ○ <sup>d)</sup> |         | ○ <sup>d)</sup> | ○ <sup>d)</sup> |
| 抗うつ薬の治療歴の調査票         | ○                   |         |                 |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| エプワース眠気尺度            |                     | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 不眠重症度（ISI）           |                     |         | ○               |         | ○       |         | ○               |         | ○               | ○               |
| 労働の制限に関する質問票         |                     |         | ○               |         | ○       |         | ○               |         | ○               | ○               |
| SF-36                |                     |         | ○               |         |         |         | ○               |         | ○               | ○               |
| 臨床全般印象               |                     |         | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 無作為化                 |                     |         | ○               |         |         |         |                 |         |                 |                 |
| 治験薬の処方／回収            | 二重盲検期 <sup>e)</sup> |         | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               |                 |
|                      | 単盲検期 <sup>e)</sup>  |         |                 |         |         |         |                 |         | ○               | ○               |
| 医学的事象調査票             | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 併用薬剤                 | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 有害事象                 |                     | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               | ○               |
| 制限規定の確認              | ○                   | ○       | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       | ○               |                 |

a)身長は Visit 1 のみ測定 b)Visit ごとに治験実施計画書で規定された検査項目を測定 c)自動音声応答システムにより実施

d)教育された臨床医により実施 e)治験薬及びフルオキセチン 20 mg 又は 40 mg を含むブリスター包装

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-90 に示した。無作為化された症例は 545 例であった。無作為化された症例のうち 2 例が二重盲検期の治験薬を服用しなかったため、すべての解析対象集団から除外され、543 例（プラセボ+フルオキセチン群 274 例, エスゾピクロン+フルオキセチン群 269 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-372 に示した。ITT (543 例) のうち、中止例はプラセボ+フルオキセチン群 89 例 (32.5%), エスゾピクロン+フルオキセチン群 83 例 (30.9%) であり、主な中止例の理由は「追跡調査不能」がプラセボ+フルオキセチン群 24 例 (8.6%), エスゾピクロン+フルオキセチン群 26 例 (9.7%), 「被験者からの中止の申し出」がプラセボ+フルオキセチン群 21 例 (7.7%), エスゾピクロン+フルオキセチン群 19 例 (7.1%) であった。

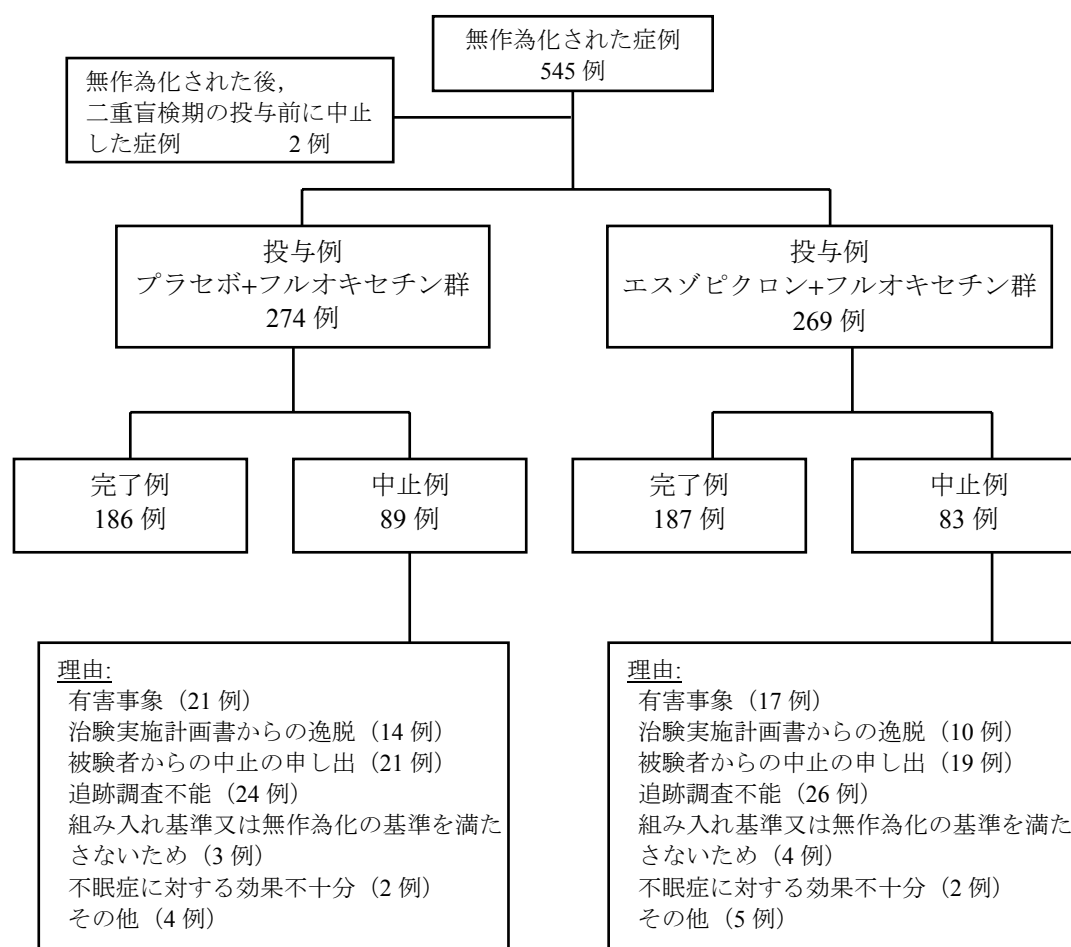


図 2.7.6-90 症例の内訳（外国 190-052 試験）

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 10.1-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-372 中止例の内訳（外国 190-052 試験）

|                             | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 | 合計         |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|------------|
| 無作為化された症例 合計                | 275               | 270                  | 545        |
| 投与例 (ITT)                   | 274               | 269                  | 543        |
| 完了例                         | 186 (67.9)        | 187 (69.5)           | 373 (68.7) |
| 中止例                         | 89 (32.5)         | 83 (30.9)            | 172 (31.7) |
| 中止理由                        |                   |                      |            |
| 有害事象                        | 21 (7.7)          | 17 (6.3)             | 38 (7.0)   |
| 治験実施計画書からの逸脱                | 14 (5.1)          | 10 (3.7)             | 24 (4.4)   |
| 被験者からの中止の申し出                | 21 (7.7)          | 19 (7.1)             | 40 (7.4)   |
| 追跡調査不能                      | 24 (8.6)          | 26 (9.7)             | 50 (9.2)   |
| 組み入れ基準又は無作為化の基準<br>を満たさないため | 3 (1.1)           | 4 (1.5)              | 7 (1.3)    |
| 不眠症に対する効果不十分                | 2 (0.7)           | 2 (0.7)              | 4 (0.7)    |
| その他                         | 4 (1.5)           | 5 (1.9)              | 9 (1.7)    |

数値は例数, ( ) 内は投与例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 10.1-1)

**2.7.6.32.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 543 例における被験者背景を表 2.7.6-373 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-373 被験者背景 (ITT) (外国 190-052 試験)

| 項目                |                          | 分類                                                                                         | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274)                                                     | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269)                                                  |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢 (歳)            |                          | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 40.38 ± 11.34<br>21 - 64                                                         | 41.64 ± 10.74<br>21 - 64                                                         |
| 性別                |                          | 男<br>女                                                                                     | 92 (33.6)<br>182 (66.4)                                                          | 89 (33.1)<br>180 (66.9)                                                          |
| 男                 | 身長 (cm)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 175.43 ± 6.27<br>157.48 - 191.77                                                 | 176.37 ± 6.25<br>162.56 - 190.50                                                 |
|                   | 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 91.04 ± 20.70<br>50.35 - 156.49                                                  | 94.29 ± 22.54<br>56.25 - 204.12                                                  |
|                   | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 29.46 ± 5.87<br>16.39 - 45.77                                                    | 30.02 ± 6.37<br>20.29 - 62.76                                                    |
| 女                 | 身長 (cm)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 163.29 ± 6.70<br>149.86 - 185.42                                                 | 163.85 ± 7.76<br>132.08 - 180.34                                                 |
|                   | 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 82.56 ± 22.25<br>39.92 - 153.32                                                  | 83.99 ± 23.32<br>48.99 - 177.36                                                  |
|                   | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 30.94 ± 8.02<br>15.95 - 57.71                                                    | 31.43 ± 9.06<br>18.32 - 64.58                                                    |
| 通常の睡眠潜時           |                          | 10 分未満<br>10 分以上 14 分以下<br>15 分以上 29 分以下<br>30 分以上 44 分以下<br>45 分以上 59 分以下<br>60 分以上<br>不明 | 0 (0.0)<br>1 (0.4)<br>7 (2.6)<br>73 (26.6)<br>62 (22.6)<br>130 (47.4)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (1.5)<br>62 (23.0)<br>55 (20.4)<br>149 (55.4)<br>0 (0.0) |
| 通常の総睡眠時間          |                          | 5 時間以下<br>5~6 時間以下<br>6~6.5 時間以下<br>6.5~7 時間以下<br>7~8 時間以下<br>8 時間~<br>不明                  | 185 (67.5)<br>69 (25.2)<br>17 (6.2)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 170 (63.2)<br>75 (27.9)<br>21 (7.8)<br>2 (0.7)<br>1 (0.4)<br>1 (0.4)<br>0 (0.0)  |
| 通常の中<br>途覚醒回数     |                          | 0 回<br>1~2 回<br>3~5 回<br>6 回以上<br>不明                                                       | 1 (0.4)<br>105 (38.3)<br>145 (52.9)<br>22 (8.0)<br>0 (0.0)                       | 0 (0.0)<br>101 (37.5)<br>150 (55.8)<br>19 (7.1)<br>0 (0.0)                       |
| 通常<br>の夜間<br>覚醒時間 |                          | 0 分<br>45 分未満<br>45 分以上 1.5 時間以下<br>1.5 時間~<br>不明                                          | 1 (0.4)<br>19 (6.9)<br>155 (56.6)<br>98 (35.8)<br>0 (0.0)                        | 0 (0.0)<br>29 (10.8)<br>140 (52.0)<br>100 (37.2)<br>1 (0.4)                      |

性別, 通常の睡眠潜時, 通常の総睡眠時間, 通常の中途覚醒回数, 通常の前夜間覚醒時間の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.1.3.1, 表 14.1.4 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.4 有効性の結果

以下、本試験の有効性の結果を要約する。投与群間の比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した（以下、分散分析）。

## 2.7.6.32.4.1 中途覚醒時間（主要評価項目）

ITT-LOCF における中途覚醒時間を表 2.7.6-374 に、中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-91 に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して投与後 1 週の中途覚醒時間を有意に短縮した（中央値でエスゾピクロン+フルオキセチン群：48.0 分，プラセボ+フルオキセチン群：30.0 分； $p=0.0067$ ；分散分析）。副次解析の結果，すべての評価時期（投与後 2, 3, 4, 6, 8 週，二重盲検期の平均）において，エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して中途覚醒時間を有意に短縮させ（それぞれ  $p=0.0013$ ,  $p=0.0007$ ,  $p=0.0386$ ,  $p=0.0020$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ；分散分析），投与前からの中途覚醒時間を有意に短縮させた（それぞれ  $p=0.0006$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0022$ ,  $p=0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

表 2.7.6-374 中途覚醒時間（ITT-LOCF）（外国 190-052 試験）

| 評価時期             | 中途覚醒時間（分） | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|------------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前              | 例数        | 248                          | 239                             |
|                  | 平均値       | 90.8                         | 92.0                            |
|                  | 標準偏差      | 71.3                         | 79.4                            |
|                  | 中央値       | 77.1                         | 73.3                            |
|                  | 最小値-最大値   | 0.0 - 410.0                  | 0.0 - 510.0                     |
| 投与後1週（主要エンドポイント） | 例数        | 244                          | 243                             |
|                  | 平均値       | 63.6                         | 51.2                            |
|                  | 標準偏差      | 61.1                         | 56.6                            |
|                  | 中央値       | 48.0                         | 30.0                            |
|                  | 最小値-最大値   | 0.0 - 330.0                  | 0.0 - 330.0                     |
|                  | プラセボ群との比較 | $p=0.0067$                   |                                 |
| 投与後2週            | 例数        | 249                          | 246                             |
|                  | 平均値       | 57.9                         | 45.3                            |
|                  | 標準偏差      | 64.1                         | 65.4                            |
|                  | 中央値       | 40.0                         | 17.5                            |
|                  | 最小値-最大値   | 0.0 - 330.0                  | 0.0 - 360.0                     |
|                  | プラセボ群との比較 | $p=0.0013$                   |                                 |
| 投与後3週            | 例数        | 250                          | 248                             |
|                  | 平均値       | 60.9                         | 41.0                            |
|                  | 標準偏差      | 79.8                         | 64.2                            |
|                  | 中央値       | 30.0                         | 10.0                            |
|                  | 最小値-最大値   | 0.0 - 490.0                  | 0.0 - 360.0                     |
|                  | プラセボ群との比較 | $p=0.0007$                   |                                 |

外れ値（>540 分）は除外した。

群間比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-374 中途覚醒時間 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|----------|------------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与後4週    | 例数         | 251                          | 248                             |
|          | 平均値        | 52.9                         | 42.6                            |
|          | 標準偏差       | 70.6                         | 69.9                            |
|          | 中央値        | 25.0                         | 15.0                            |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 – 420.0                  | 0.0 – 420.0                     |
|          | プラセボ群との比較  | p=0.0386                     |                                 |
| 投与後6週    | 例数         | 254                          | 248                             |
|          | 平均値        | 47.8                         | 34.9                            |
|          | 標準偏差       | 69.4                         | 61.4                            |
|          | 中央値        | 23.8                         | 5.0                             |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 – 490.0                  | 0.0 – 360.0                     |
|          | プラセボ群との比較  | p=0.0020                     |                                 |
| 投与後8週    | 例数         | 255                          | 249                             |
|          | 平均値        | 46.3                         | 27.7                            |
|          | 標準偏差       | 61.3                         | 49.4                            |
|          | 中央値        | 26.7                         | 8.8                             |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 – 420.0                  | 0.0 – 360.0                     |
|          | プラセボ群との比較  | p<0.0001                     |                                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数         | 255                          | 249                             |
|          | 平均値        | 54.7                         | 40.3                            |
|          | 標準偏差       | 53.0                         | 48.5                            |
|          | 中央値        | 43.0                         | 25.0                            |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 – 333.0                  | 0.0 – 333.0                     |
|          | プラセボ群との比較  | p<0.0001                     |                                 |

外れ値 (>540 分) は除外した。

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 11.4.1.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

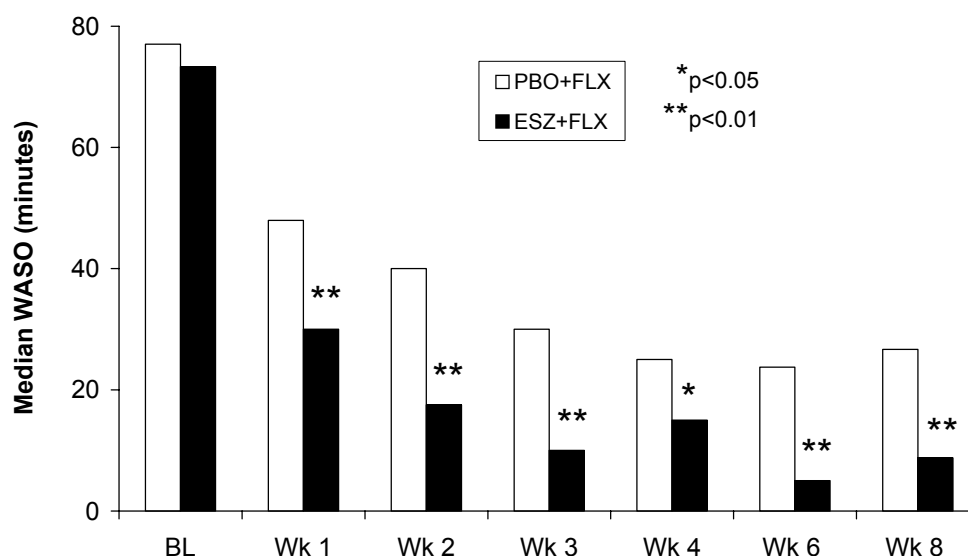


図 2.7.6-91 中途覚醒時間（中央値）の投与後 8 週までの長期経時変化  
（ITT-LOCF）（外国 190-052 試験）

PBO+FLX：プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX：エスゾピクロン+フルオキセチン群  
WASO：中途覚醒時間  
外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.1-1）

## 2.7.6.32.4.2 睡眠潜時（副次評価項目）

ITT-LOCF における睡眠潜時を表 2.7.6-375 に、睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-92 に示した。

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して睡眠潜時を有意に短縮し（投与後 8 週： $p=0.0002$ , それ以外  $p<0.0001$ ；分散分析），投与前からの睡眠潜時を有意に短縮させた（投与後 8 週： $p=0.0001$ , それ以外  $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。二重盲検期の平均の投与前からの中央値の変化量はエスゾピクロン+フルオキセチン群では-64.0 分, プラセボ+フルオキセチン群では-36.4 分であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-375 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期              | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前               | 例数        | 274                          | 268                             |
|                   | 平均値       | 198.7                        | 196.2                           |
|                   | 標準偏差      | 166.9                        | 171.2                           |
|                   | 中央値       | 129.8                        | 125.4                           |
|                   | 最小値-最大値   | 7.5 – 540.0                  | 6.3 – 540.0                     |
| 投与後1週 (主要エンドポイント) | 例数        | 258                          | 252                             |
|                   | 平均値       | 148.9                        | 102.3                           |
|                   | 標準偏差      | 151.3                        | 127.3                           |
|                   | 中央値       | 86.6                         | 54.6                            |
|                   | 最小値-最大値   | 5.8 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後2週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 141.5                        | 92.0                            |
|                   | 標準偏差      | 171.2                        | 145.4                           |
|                   | 中央値       | 60.0                         | 32.5                            |
|                   | 最小値-最大値   | 1.0 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後3週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 125.8                        | 82.1                            |
|                   | 標準偏差      | 168.7                        | 132.9                           |
|                   | 中央値       | 45.0                         | 30.0                            |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後4週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 124.8                        | 81.6                            |
|                   | 標準偏差      | 164.2                        | 131.7                           |
|                   | 中央値       | 60.0                         | 30.0                            |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後6週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 115.4                        | 83.4                            |
|                   | 標準偏差      | 161.3                        | 139.1                           |
|                   | 中央値       | 45.0                         | 30.0                            |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後8週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 112.1                        | 79.2                            |
|                   | 標準偏差      | 153.9                        | 126.0                           |
|                   | 中央値       | 47.5                         | 30.0                            |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 – 540.0                  | 0.0 – 540.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p=0.0002                        |

外れ値 (>540 分) は除外して算出した。

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-375 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|----------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 261                          | 253                             |
|          | 平均値       | 128.0                        | 86.7                            |
|          | 標準偏差      | 141.5                        | 110.4                           |
|          | 中央値       | 66.9                         | 44.5                            |
|          | 最小値-最大値   | 6.5 – 540.0                  | 3.8 – 540.0                     |
|          | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |

外れ値 (>540 分) は除外して算出した。

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 11.4.1.1.2-1 から抜粋)

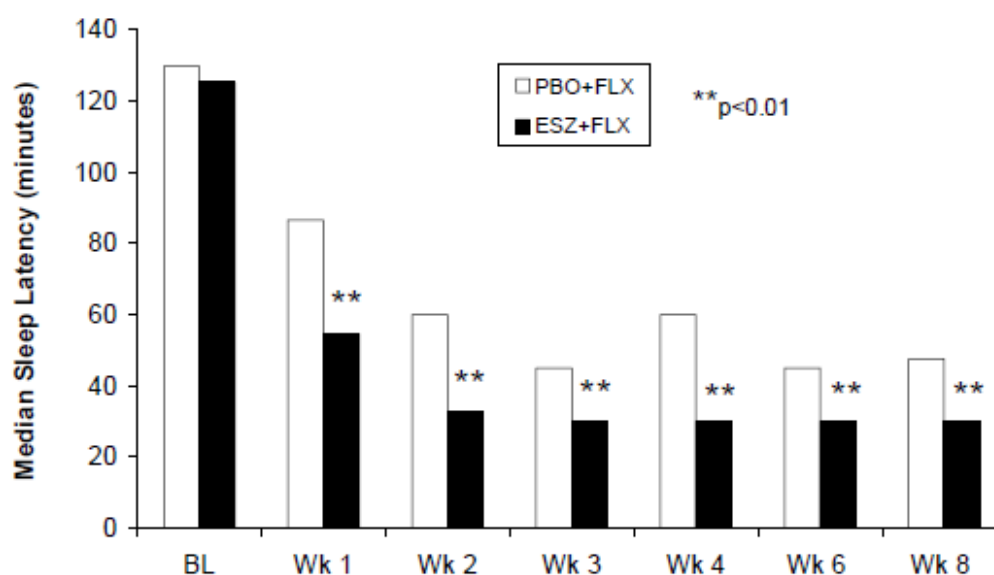


図 2.7.6-92 睡眠潜時 (中央値) の投与後 8 週までの長期経時変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

PBO+FLX : プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX : エスゾピクロン+フルオキセチン群  
外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.2-1)

## 2.7.6.32.4.3 総睡眠時間 (副次評価項目)

ITT-LOCF における総睡眠時間を表 2.7.6-376 に、総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-93 に示した。

すべての評価時期 (投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8 週, 二重盲検期の平均) において, エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して総睡眠時間を有意に延長し (いずれも  $p<0.0001$ ; 分散分析), 投与前からの総睡眠時間を有意に延長させた (投与後 3, 4, 6 週:  $p=0.0001$ , 投与後 8 週:  $p=0.0004$ , それ以外  $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。投与前からの中央値の変化量はエスゾピクロン+フルオキセチン群では 117.9 分, プラセボ+フルオキセチン群では 72.0 分であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-376 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期              | 総睡眠時間 (分) | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前               | 例数        | 274                          | 268                             |
|                   | 平均値       | 218.1                        | 228.8                           |
|                   | 標準偏差      | 117.9                        | 127.1                           |
|                   | 中央値       | 242.2                        | 254.2                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 457.5                  | 0.0 - 490.0                     |
| 投与後1週 (主要エンドポイント) | 例数        | 258                          | 252                             |
|                   | 平均値       | 278.2                        | 337.6                           |
|                   | 標準偏差      | 121.3                        | 116.9                           |
|                   | 中央値       | 292.5                        | 360.0                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 533.0                  | 0.0 - 630.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後2週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 292.7                        | 349.3                           |
|                   | 標準偏差      | 141.5                        | 141.0                           |
|                   | 中央値       | 315.0                        | 380.0                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 590.0                  | 0.0 - 636.5                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後3週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 316.4                        | 364.7                           |
|                   | 標準偏差      | 146.1                        | 129.5                           |
|                   | 中央値       | 345.0                        | 390.0                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 630.0                  | 0.0 - 636.5                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後4週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 314.2                        | 364.1                           |
|                   | 標準偏差      | 149.7                        | 134.5                           |
|                   | 中央値       | 334.3                        | 390.0                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 600.0                  | 0.0 - 652.5                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後6週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 320.8                        | 370.7                           |
|                   | 標準偏差      | 147.6                        | 135.4                           |
|                   | 中央値       | 360.0                        | 397.5                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 720.0                  | 0.0 - 630.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後8週             | 例数        | 261                          | 253                             |
|                   | 平均値       | 331.8                        | 376.1                           |
|                   | 標準偏差      | 141.5                        | 129.7                           |
|                   | 中央値       | 360.0                        | 405.0                           |
|                   | 最小値-最大値   | 0.0 - 600.0                  | 0.0 - 630.0                     |
|                   | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |

外れ値 (>840 分) は除外して算出した。

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-376 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 総睡眠時間 (分) | プラセボ+フルオキセチン群 (n=274) | エスゾピクロン+フルオキセチン群 (n=269) |
|----------|-----------|-----------------------|--------------------------|
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 261                   | 253                      |
|          | 平均値       | 309.3                 | 360.5                    |
|          | 標準偏差      | 119.8                 | 108.5                    |
|          | 中央値       | 332.3                 | 372.0                    |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 535.0           | 0.0 - 630.0              |
|          | プラセボ群との比較 |                       | p<0.0001                 |

外れ値 (>840 分) は除外して算出した。

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 11.4.1.1.3-1 から抜粋)

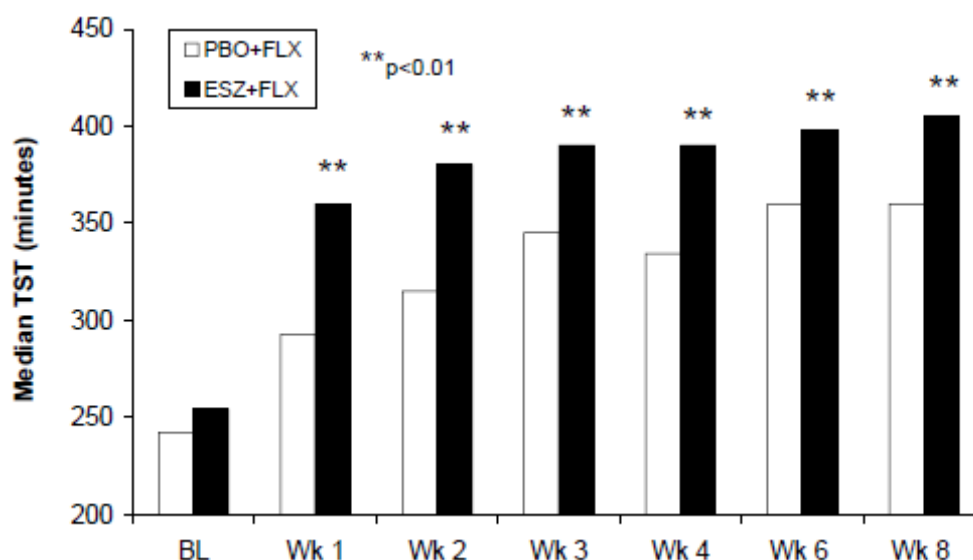


図 2.7.6-93 総睡眠時間 (中央値) の投与後 8 週までの長期経時変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

PBO+FLX: プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX: エスゾピクロン+フルオキセチン群

TST: 総睡眠時間

外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.3-1)

## 2.7.6.32.4.4 中途覚醒回数 (副次評価項目)

ITT-LOCF における中途覚醒回数を表 2.7.6-377 に、中途覚醒回数の中央値を図 2.7.6-94 に示した。

投与後 1, 3 週, 二重盲検期の平均において, エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して中途覚醒回数を有意に減少したが (投与後 1 週:  $p=0.0003$ , 3 週:  $p=0.0092$ , 二重盲検期の平均:  $p=0.0397$ ; 分散分析), 投与後 2, 4, 6, 8 週では有意差はみられなかった (投与後 2 週:  $p=0.2179$ , 4 週:  $p=0.0750$ , 6 週:  $p=0.1302$ , 8 週:  $p=0.0653$ ; 分散分析)。また, 投与後 1 週のみ投与前からの中途覚醒回数を有意に減少させた ( $p=0.0018$ ; 投与前

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

値をモデルに含めた共分散分析)。投与前からの中央値の変化量はエスゾピクロン+フルオキセチン群では-0.47回、プラセボ+フルオキセチン群では-0.42回であった。

表 2.7.6-377 中途覚醒回数 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期  | 中途覚醒回数    | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前   | 例数        | 238                          | 233                             |
|       | 平均値       | 2.49                         | 2.39                            |
|       | 標準偏差      | 1.25                         | 1.51                            |
|       | 中央値       | 2.27                         | 2.20                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.50 - 10.20                 | 0.50 - 20.00                    |
| 投与後1週 | 例数        | 218                          | 216                             |
|       | 平均値       | 2.28                         | 1.91                            |
|       | 標準偏差      | 1.37                         | 0.94                            |
|       | 中央値       | 2.00                         | 1.67                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 12.43                 | 0.50 - 7.43                     |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p=0.0003                        |
| 投与後2週 | 例数        | 230                          | 224                             |
|       | 平均値       | 2.10                         | 1.91                            |
|       | 標準偏差      | 1.37                         | 1.51                            |
|       | 中央値       | 2.00                         | 1.69                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.50                 | 1.00 - 20.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p=0.2179                        |
| 投与後3週 | 例数        | 233                          | 226                             |
|       | 平均値       | 2.12                         | 1.86                            |
|       | 標準偏差      | 1.32                         | 1.56                            |
|       | 中央値       | 2.00                         | 1.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.50                 | 0.00 - 20.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p=0.0092                        |
| 投与後4週 | 例数        | 233                          | 229                             |
|       | 平均値       | 2.04                         | 1.88                            |
|       | 標準偏差      | 1.32                         | 1.56                            |
|       | 中央値       | 2.00                         | 1.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.50                 | 0.00 - 20.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p=0.0750                        |
| 投与後6週 | 例数        | 238                          | 231                             |
|       | 平均値       | 1.99                         | 1.84                            |
|       | 標準偏差      | 1.38                         | 1.57                            |
|       | 中央値       | 2.00                         | 1.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.50                 | 0.00 - 20.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p=0.1302                        |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-377 中途覚醒回数 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 中途覚醒回数    | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|----------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与後8週    | 例数        | 240                          | 235                             |
|          | 平均値       | 1.95                         | 1.79                            |
|          | 標準偏差      | 1.19                         | 1.51                            |
|          | 中央値       | 1.85                         | 1.44                            |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 – 7.50                  | 0.00 – 20.00                    |
|          | プラセボ群との比較 | p=0.0653                     |                                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 240                          | 235                             |
|          | 平均値       | 2.06                         | 1.86                            |
|          | 標準偏差      | 1.19                         | 1.31                            |
|          | 中央値       | 1.83                         | 1.67                            |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 – 8.92                  | 0.47 – 17.90                    |
|          | プラセボ群との比較 | p=0.0397                     |                                 |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.1.4.1a, 表 14.2.1.4.2a から抜粋)

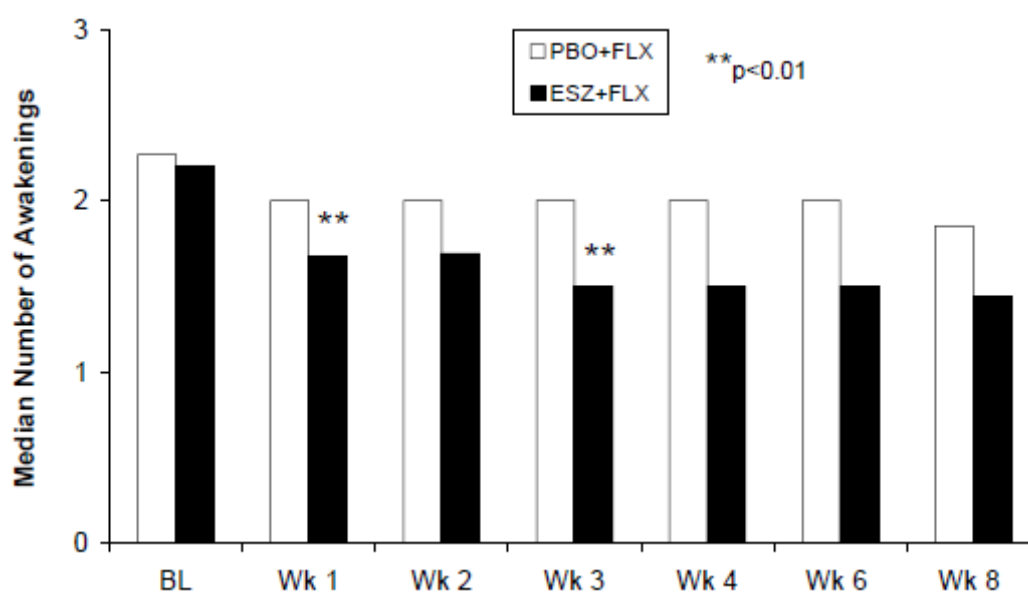


図 2.7.6-94 中途覚醒回数 (中央値) の投与後 8 週までの長期経時変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

PBO+FLX : プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX : エスゾピクロン+フルオキセチン群

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.4-1)

## 2.7.6.32.4.5 睡眠の深さ, 睡眠の質 (副次評価項目)

ITT-LOCF における睡眠の深さ, 睡眠の質をそれぞれ表 2.7.6-378, 表 2.7.6-379 に, 睡眠の深さ, 睡眠の質の中央値をそれぞれ図 2.7.6-95 に, 図 2.7.6-96 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

睡眠の深さは 0=非常に浅い (very light) から 10=非常に深い (very deep), 睡眠の質は 0=悪かった (poor) から 10=非常に良かった (excellent) の評価尺度 (整数値でのアナログスケール) により評価を行った。

エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して各週及び二重盲検期の平均における睡眠の深さ, 睡眠の質がより高かった (睡眠の深さ; 投与後 4 週  $p=0.0002$ , それ以外  $p<0.0001$ , 睡眠の質; いずれも  $p<0.0001$ ; 分散分析)。また, エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して各週及び二重盲検期の平均における投与前と比較した睡眠の深さ, 睡眠の質が有意に高かった (睡眠の深さ; 投与後 4 週  $p=0.0007$ , 8 週  $p=0.0003$ , それ以外  $p<0.0001$ , 睡眠の質; 投与後 3 週  $p=0.0002$ , それ以外  $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

表 2.7.6-378 睡眠の深さ (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期  | 睡眠の深さ     | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前   | 例数        | 248                          | 239                             |
|       | 平均値       | 4.18                         | 4.23                            |
|       | 標準偏差      | 1.72                         | 1.86                            |
|       | 中央値       | 4.06                         | 4.40                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.50                  | 0.00 - 10.00                    |
| 投与後1週 | 例数        | 244                          | 243                             |
|       | 平均値       | 5.05                         | 5.87                            |
|       | 標準偏差      | 1.83                         | 1.79                            |
|       | 中央値       | 5.00                         | 6.00                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 9.86                     |
| 投与後2週 | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$                   |                                 |
|       | 例数        | 249                          | 246                             |
|       | 平均値       | 5.19                         | 6.09                            |
|       | 標準偏差      | 1.96                         | 1.99                            |
|       | 中央値       | 5.00                         | 6.00                            |
| 投与後3週 | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$                   |                                 |
|       | 例数        | 250                          | 248                             |
|       | 平均値       | 5.46                         | 6.21                            |
|       | 標準偏差      | 1.97                         | 2.09                            |
| 投与後4週 | 中央値       | 5.00                         | 6.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 | $p<0.0001$                   |                                 |
|       | 例数        | 251                          | 248                             |
|       | 平均値       | 5.65                         | 6.31                            |
| 投与後5週 | 標準偏差      | 2.11                         | 2.10                            |
|       | 中央値       | 6.00                         | 6.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 | $p=0.0002$                   |                                 |
|       | 例数        | 251                          | 248                             |

群間比較は, 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-378 睡眠の深さ (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 睡眠の深さ     | プラセボ+フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+フルオキセチン群<br>(n=269) |
|----------|-----------|--------------------------|-----------------------------|
| 投与後6週    | 例数        | 254                      | 248                         |
|          | 平均値       | 5.63                     | 6.48                        |
|          | 標準偏差      | 2.17                     | 2.16                        |
|          | 中央値       | 5.50                     | 7.00                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00             | 0.00 - 10.00                |
|          | プラセボ群との比較 | p<0.0001                 |                             |
| 投与後8週    | 例数        | 255                      | 249                         |
|          | 平均値       | 5.88                     | 6.64                        |
|          | 標準偏差      | 2.06                     | 2.01                        |
|          | 中央値       | 6.00                     | 7.00                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00             | 0.00 - 10.00                |
|          | プラセボ群との比較 | p<0.0001                 |                             |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 255                      | 249                         |
|          | 平均値       | 5.46                     | 6.26                        |
|          | 標準偏差      | 1.74                     | 1.74                        |
|          | 中央値       | 5.44                     | 6.44                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.08 - 9.93              | 0.17 - 10.00                |
|          | プラセボ群との比較 | p<0.0001                 |                             |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.1.5.1a, 表 14.2.1.5.2a から抜粋)

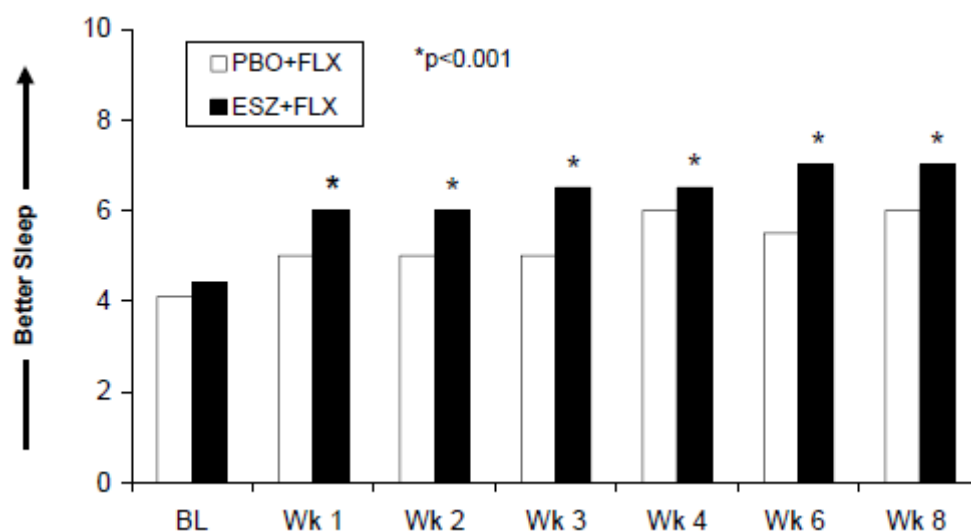


図 2.7.6-95 睡眠の深さ (中央値) の投与後 8 週までの長期経時変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

PBO+FLX : プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX : エスゾピクロン+フルオキセチン群  
(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.5-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-379 睡眠の質 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期  | 睡眠の質      | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前   | 例数        | 248                          | 239                             |
|       | 平均値       | 4.12                         | 4.17                            |
|       | 標準偏差      | 1.80                         | 1.71                            |
|       | 中央値       | 4.14                         | 4.14                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 8.14                     |
| 投与後1週 | 例数        | 244                          | 243                             |
|       | 平均値       | 5.06                         | 5.92                            |
|       | 標準偏差      | 1.74                         | 1.83                            |
|       | 中央値       | 5.17                         | 6.00                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.14                  | 0.00 - 9.86                     |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後2週 | 例数        | 249                          | 246                             |
|       | 平均値       | 5.22                         | 6.26                            |
|       | 標準偏差      | 2.04                         | 2.03                            |
|       | 中央値       | 5.00                         | 6.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後3週 | 例数        | 250                          | 248                             |
|       | 平均値       | 5.60                         | 6.30                            |
|       | 標準偏差      | 2.03                         | 2.16                            |
|       | 中央値       | 5.50                         | 6.50                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後4週 | 例数        | 251                          | 248                             |
|       | 平均値       | 5.66                         | 6.43                            |
|       | 標準偏差      | 2.12                         | 2.16                            |
|       | 中央値       | 6.00                         | 7.00                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後6週 | 例数        | 254                          | 248                             |
|       | 平均値       | 5.64                         | 6.62                            |
|       | 標準偏差      | 2.24                         | 2.20                            |
|       | 中央値       | 6.00                         | 7.00                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |
| 投与後8週 | 例数        | 255                          | 249                             |
|       | 平均値       | 5.91                         | 6.70                            |
|       | 標準偏差      | 2.09                         | 2.02                            |
|       | 中央値       | 6.00                         | 7.00                            |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|       | プラセボ群との比較 |                              | p<0.0001                        |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-379 睡眠の質 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価時期     | 睡眠の質      | プラセボ+フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+フルオキセチン群<br>(n=269) |
|----------|-----------|--------------------------|-----------------------------|
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 255                      | 249                         |
|          | 平均値       | 5.52                     | 6.37                        |
|          | 標準偏差      | 1.69                     | 1.77                        |
|          | 中央値       | 5.49                     | 6.63                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.86              | 0.00 - 10.00                |
|          | プラセボ群との比較 | p<0.0001                 |                             |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.1.6.1a, 表 14.2.1.6.2a から抜粋)

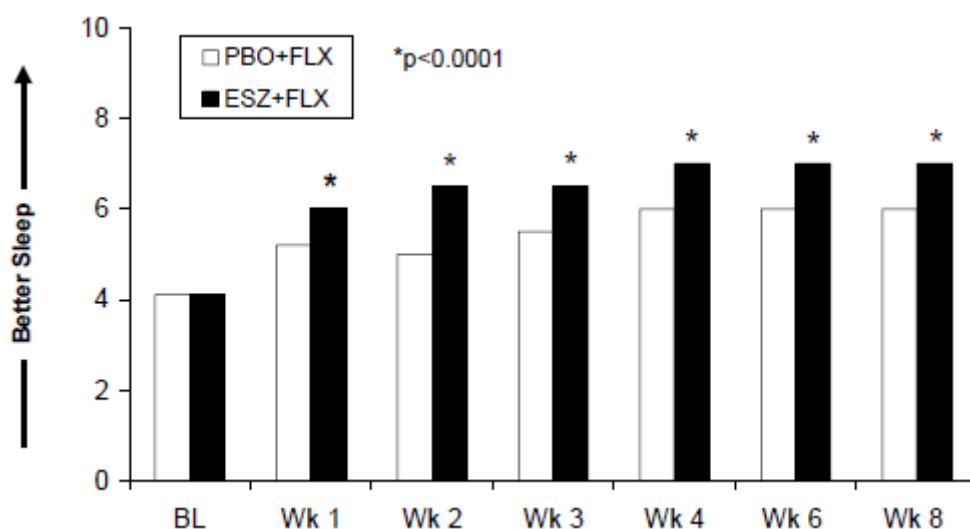


図 2.7.6-96 睡眠の質 (中央値) の投与後 8 週までの長期経時変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

PBO+FLX : プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX : エスゾピクロン+フルオキセチン群

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.5-2)

## 2.7.6.32.4.6 翌日の機能 (副次評価項目)

ITT-LOCF における二重盲検期の日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力を表 2.7.6-380, 図 2.7.6-97 に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群は投与後 1, 2, 4, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において, プラセボ+フルオキセチン群と比べて日中の集中力・思考力を有意に改善 (スコアを増加) した (投与後 1 週  $p=0.0108$ , 2 週  $p=0.0124$ , 4 週  $p=0.0332$ , 6 週  $p=0.0330$ , 8 週  $p=0.0419$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0071$ ; 分散分析)。また, 投与後 1, 2 週及び二重盲検期の平均において投与前からの日中の集中力・思考力のスコアを有意に増加させた (投与後 1 週  $p=0.0184$ , 2 週  $p=0.0441$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0340$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

エスゾピクロン+フルオキセチン群は投与後 2, 4, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において, プラセボ+フルオキセチン群と比べて集中力を有意に改善 (スコアを増加) した (投与後 2 週  $p=0.0389$ , 4 週  $p=0.0203$ , 6 週  $p=0.0023$ , 8 週  $p=0.0062$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0058$ ; 分散分

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

析)。また、投与後 4, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において投与前からの集中力のスコアを有意に増加させた（投与後 4 週  $p=0.0378$ , 6 週  $p=0.0075$ , 8 週  $p=0.0211$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0187$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

エスゾピクロン+フルオキセチン群は投与後 1, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において、プラセボ+フルオキセチン群と比べて身体健康感を有意に改善（スコアを増加）したが（投与後 1 週  $p=0.0268$ , 6 週  $p=0.0212$ , 8 週  $p=0.0283$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0387$ ; 分散分析），いずれの評価時期においても投与前からの身体健康感のスコアの有意な増加はみられなかった。

エスゾピクロン+フルオキセチン群は投与後 4, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において、プラセボ+フルオキセチン群と比べて日中の活動能力を有意に改善（スコアを増加）した（投与後 4 週  $p=0.0255$ , 6 週  $p=0.0013$ , 8 週  $p=0.0006$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0048$ ; 分散分析）。また、投与後 4, 6, 8 週及び二重盲検期の平均において投与前からの日中の活動能力のスコアを有意に増加させた（投与後 4 週  $p=0.0169$ , 6 週  $p=0.0021$ , 8 週  $p=0.0017$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0071$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

表 2.7.6-380 翌日の機能（ITT-LOCF）（外国 190-052 試験）

| 評価項目                         | 評価時期         | 要約統計量     | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|------------------------------|--------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>a)</sup> | 投与前          | 例数        | 274                          | 268                             |
|                              |              | 平均値       | 4.44                         | 4.61                            |
|                              |              | 標準偏差      | 1.77                         | 1.61                            |
|                              |              | 中央値       | 4.43                         | 4.67                            |
|                              |              | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 9.00                     |
|                              | 二重盲検期<br>の平均 | 例数        | 261                          | 253                             |
|                              |              | 平均値       | 5.50                         | 5.84                            |
|                              |              | 標準偏差      | 1.56                         | 1.57                            |
|                              |              | 中央値       | 5.51                         | 5.93                            |
|                              |              | 最小値-最大値   | 0.64 - 9.34                  | 0.00 - 9.72                     |
|                              |              | プラセボ群との比較 | $p=0.0071$                   |                                 |
| 集中力 <sup>b)</sup>            | 投与前          | 例数        | 274                          | 268                             |
|                              |              | 平均値       | 4.61                         | 4.73                            |
|                              |              | 標準偏差      | 1.69                         | 1.59                            |
|                              |              | 中央値       | 4.67                         | 4.83                            |
|                              |              | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.50                  | 0.00 - 9.00                     |
|                              | 二重盲検期<br>の平均 | 例数        | 261                          | 253                             |
|                              |              | 平均値       | 5.79                         | 6.15                            |
|                              |              | 標準偏差      | 1.68                         | 1.53                            |
|                              |              | 中央値       | 5.86                         | 6.28                            |
|                              |              | 最小値-最大値   | 0.28 - 9.83                  | 0.00 - 9.58                     |
|                              |              | プラセボ群との比較 | $p=0.0058$                   |                                 |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。

a) 0=非常に眠かった（very sleepy），10=十分に覚醒していた（wide awake and alert）とした整数値での評価

b) 0=悪かった（poor），10=非常によかった（excellent）とした整数値での評価

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-380 翌日の機能 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験) (続き)

| 評価項目                  | 評価時期     | 要約統計量     | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-----------------------|----------|-----------|------------------------------|---------------------------------|
| 身体健康感 <sup>b)</sup>   | 投与前      | 例数        | 274                          | 268                             |
|                       |          | 平均値       | 4.62                         | 4.68                            |
|                       |          | 標準偏差      | 1.58                         | 1.61                            |
|                       |          | 中央値       | 4.71                         | 5.00                            |
|                       |          | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.33                  | 0.00 - 10.00                    |
|                       | 二重盲検期の平均 | 例数        | 261                          | 253                             |
|                       |          | 平均値       | 5.81                         | 6.05                            |
|                       |          | 標準偏差      | 1.63                         | 1.53                            |
|                       |          | 中央値       | 5.85                         | 6.15                            |
|                       |          | 最小値-最大値   | 0.08 - 9.79                  | 0.00 - 10.00                    |
|                       |          | プラセボ群との比較 | p=0.0387                     |                                 |
| 日中の活動能力 <sup>b)</sup> | 投与前      | 例数        | 274                          | 268                             |
|                       |          | 平均値       | 4.84                         | 4.92                            |
|                       |          | 標準偏差      | 1.67                         | 1.65                            |
|                       |          | 中央値       | 5.00                         | 5.00                            |
|                       |          | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|                       | 二重盲検期の平均 | 例数        | 261                          | 253                             |
|                       |          | 平均値       | 5.92                         | 6.30                            |
|                       |          | 標準偏差      | 1.70                         | 1.49                            |
|                       |          | 中央値       | 5.96                         | 6.45                            |
|                       |          | 最小値-最大値   | 0.28 - 10.00                 | 0.00 - 10.00                    |
|                       |          | プラセボ群との比較 | p=0.0048                     |                                 |

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a) 0=非常に眠かった (very sleepy), 10=十分に覚醒していた (wide awake and alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.1.7.1a, 表 14.2.1.7.2a, 表 14.2.1.8.1a, 表 14.2.1.8.2a, 表 14.2.1.9.1a, 表 14.2.1.9.2a, 表 14.2.1.10.1a, 表 14.2.1.10.2a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

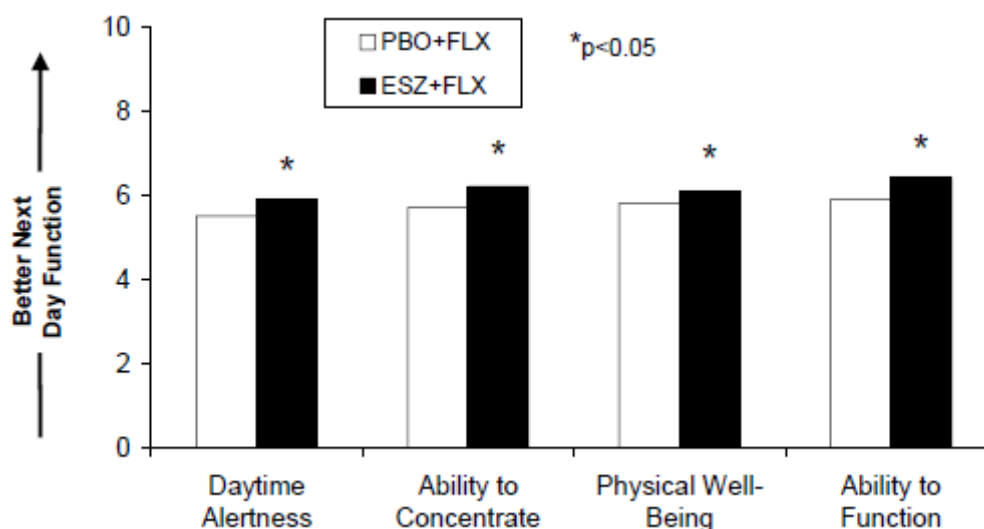


図 2.7.6-97 翌日の機能の二重盲検期における中央値 (ITT-LOCF)  
(外国 190-052 試験)

PBO+FLX : プラセボ+フルオキセチン群, ESZ+FLX : エスゾピクロン+フルオキセチン群

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.1.6-1)

#### 2.7.6.32.4.7 不眠重症度 (ISI) (副次評価項目)

不眠の重症度の評価は投与前, 投与後 2, 4, 8 週, 治験終了時及び二重盲検期に不眠重症度 (ISI) を用いて評価した。ISI の合計スコアは, 0~7=臨床的に問題とならない不眠 (No clinically meaningful insomnia), 8~14=やや問題となる境界域の不眠 (Sub-threshold insomnia), 15~21=中等度の不眠 (Moderate clinical insomnia), 22~28=高度の不眠 (Severe clinical insomnia) のスコアにより分類した。

投与前, 投与後 2, 4, 8 週, 治験終了時及び二重盲検期の平均の ISI の合計スコアを表 2.7.6-381 に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較してすべての評価時期において ISI に関する合計スコアを有意に改善し (いずれも  $p < 0.0001$ ; 分散分析), 投与前と比較した合計スコアを有意に改善した (いずれも  $p < 0.0001$ ; 分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-381 不眠重症度 (ISI) (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期                | 不眠重症度 (ISI)<br>合計スコア | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|---------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 投与前                 | 例数                   | 273                          | 269                             |
|                     | 平均値                  | 19.79                        | 19.69                           |
|                     | 標準偏差                 | 4.28                         | 4.29                            |
|                     | 中央値                  | 20.00                        | 20.00                           |
|                     | 最小値-最大値              | 3.00 - 28.00                 | 7.00 - 28.00                    |
| 投与後2週               | 例数                   | 252                          | 250                             |
|                     | 平均値                  | 14.65                        | 11.60                           |
|                     | 標準偏差                 | 5.87                         | 6.51                            |
|                     | 中央値                  | 15.00                        | 12.00                           |
|                     | 最小値-最大値              | 0.00 - 28.00                 | 0.00 - 28.00                    |
|                     | プラセボ群との比較            |                              | p<0.0001                        |
| 投与後4週               | 例数                   | 252                          | 250                             |
|                     | 平均値                  | 12.39                        | 9.84                            |
|                     | 標準偏差                 | 6.24                         | 6.47                            |
|                     | 中央値                  | 12.30                        | 10.00                           |
|                     | 最小値-最大値              | 0.00 - 28.00                 | 0.00 - 28.00                    |
|                     | プラセボ群との比較            |                              | p<0.0001                        |
| 投与後8週               | 例数                   | 252                          | 250                             |
|                     | 平均値                  | 11.34                        | 8.47                            |
|                     | 標準偏差                 | 6.76                         | 6.51                            |
|                     | 中央値                  | 11.00                        | 8.00                            |
|                     | 最小値-最大値              | 0.00 - 28.00                 | 0.00 - 28.00                    |
|                     | プラセボ群との比較            |                              | p<0.0001                        |
| 治験終了時<br>(Visit 10) | 例数                   | 191                          | 191                             |
|                     | 平均値                  | 10.31                        | 7.68                            |
|                     | 標準偏差                 | 7.06                         | 6.38                            |
|                     | 中央値                  | 10.00                        | 6.00                            |
|                     | 最小値-最大値              | 0.00 - 27.00                 | 0.00 - 28.00                    |
|                     | プラセボ群との比較            |                              | p<0.0001                        |
| 二重盲検期の平均            | 例数                   | 252                          | 250                             |
|                     | 平均値                  | 12.80                        | 9.97                            |
|                     | 標準偏差                 | 5.74                         | 5.90                            |
|                     | 中央値                  | 13.00                        | 9.33                            |
|                     | 最小値-最大値              | 0.00 - 28.00                 | 0.00 - 28.00                    |
|                     | プラセボ群との比較            |                              | p<0.0001                        |

群間比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.3.2.1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.4.8 HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下するまでの期間 (主な副次評価項目)

投与前からの HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下 (30%反応率) した時点までの期間から算出した累積反応率を表 2.7.6-382 に, その図を図 2.7.6-98 に示した。HAM-D-6 (Bech) スコアの 30%反応率までの期間に投与群間で有意差はみられなかった ( $p=0.6130$ )。

表 2.7.6-382 累積反応率 (HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%低下するまでの期間)  
(ITT) (外国 190-052 試験)

| 評価時期  | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) |        | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 (n=269) |        | p 値 <sup>a)</sup> |
|-------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|-------------------|
|       | At risk                      | 累積反応率  | At risk                      | 累積反応率  |                   |
| 投与前   | 256                          | 0.0000 | 255                          | 0.0000 | p=0.6130          |
| 投与後1週 | 244                          | 0.0163 | 243                          | 0.0121 |                   |
| 投与後2週 | 174                          | 0.2367 | 187                          | 0.2049 |                   |
| 投与後3週 | 121                          | 0.4254 | 133                          | 0.3805 |                   |
| 投与後4週 | 98                           | 0.4999 | 100                          | 0.4972 |                   |
| 投与後6週 | 71                           | 0.6091 | 77                           | 0.5909 |                   |
| 投与後8週 | 39                           | 0.6850 | 45                           | 0.6686 |                   |

累積反応率 (初めてHAM-D-6 (Bech) スコアが30%以上低下するまでの期間) は, Kaplan-Meier推定値を1から引いた値である。

a) 投与群間の生存曲線について均一性を検討するログランク検定のp値

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 11.4.1.2.1-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

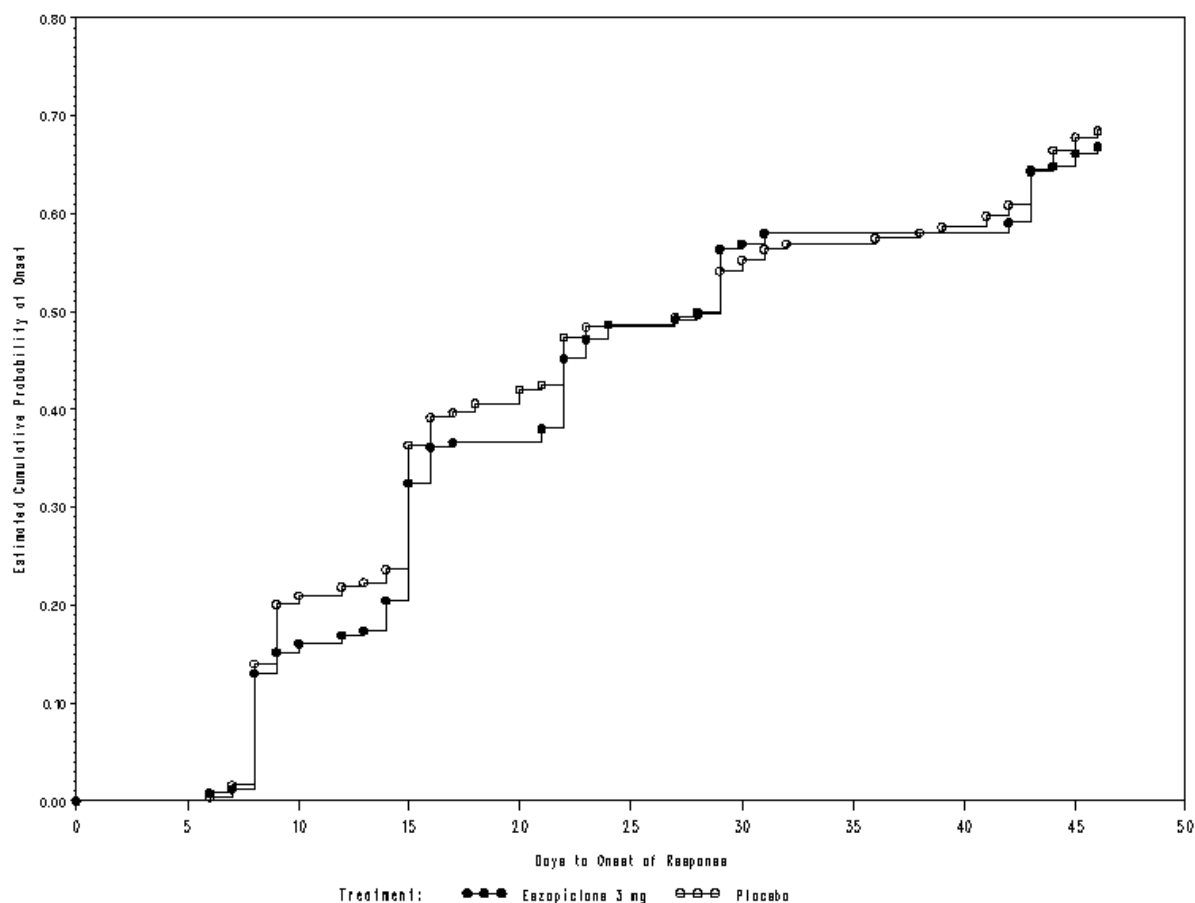


図 2.7.6-98 HAM-D-6 (Bech) スコアの 30%反応率までの期間  
(ITT) (外国 190-052 試験)

○-○-○ : プラセボ+フルオキセチン群

●-●-● : エスゾピクロン+フルオキセチン群

(添付資料 5.3.5.1.10 の図 11.4.1.2.1-1)

#### 2.7.6.32.4.9 HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下した被験者の割合 (主な副次評価項目)

投与前からの HAM-D-6 (Bech) スコアが 30%以上低下 (30%反応率) した被験者はプラセボ+フルオキセチン群で 56.3% (144/256 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群で 56.1% (143/255 例) であり, 投与群間で有意差はみられなかった。

#### 2.7.6.32.4.10 投与後 4 週にフルオキセチン 40 mg に増量した被験者の割合 (副次評価項目)

フルオキセチン 40 mg に増量した被験者の割合を評価時期ごとに表 2.7.6-383 に示した。

投与後 4 週にフルオキセチン 40 mg に増量した被験者はプラセボ+フルオキセチン群で 53.7% (117/218 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群で 44.7% (96/215 例) であり, エスゾピクロン+フルオキセチン群の方が少なかった ( $p=0.0390$ ; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-383 フルオキセチン 40 mg に増量した被験者 (ITT) (外国 190-052 試験)

| 評価時期  | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) |            | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |           | p 値 <sup>a)</sup> |
|-------|------------------------------|------------|---------------------------------|-----------|-------------------|
|       | 解析対象<br>例数                   | 被験者数 (%)   | 解析対象<br>例数                      | 被験者数 (%)  |                   |
| 投与前   | 263                          | 0 (0.0)    | 257                             | 0 (0.0)   |                   |
| 投与後1週 | 246                          | 0 (0.0)    | 247                             | 0 (0.0)   |                   |
| 投与後2週 | 241                          | 0 (0.0)    | 237                             | 0 (0.0)   |                   |
| 投与後3週 | 228                          | 0 (0.0)    | 225                             | 0 (0.0)   |                   |
| 投与後4週 | 218                          | 117 (53.7) | 215                             | 96 (44.7) | p=0.0390          |
| 投与後6週 | 201                          | 113 (56.2) | 201                             | 93 (46.3) |                   |
| 投与後8週 | 190                          | 104 (54.7) | 185                             | 87 (47.0) |                   |

a) Cochran-Mantel-Haenzel 検定

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.1.7 から抜粋)

## 2.7.6.32.4.11 HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化 (副次評価項目)

ITT-LOCF における 1) HAM-D-17 (No. 1~17) の合計スコアの投与前からの変化, 2) 睡眠に関する項目 (No.4: 入眠障害, No.5: 熟眠障害, No.6: 早朝睡眠障害, 以下同様) を除いた HAM-D 合計スコアの投与前からの変化, 3) 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) のみの HAM-D 合計スコアの投与前からの変化を表 2.7.6-384 に示した。

本試験では大うつ病による不眠症患者を対象としており, エスゾピクロンは睡眠薬であるため, 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) の改善が HAM-D-17 合計スコアに影響することが考えられる。したがって, HAM-D-17 合計スコアに加え, 上記 2) 及び 3) の HAM-D 合計スコアを算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-384 HAM-D 合計スコアの投与前からの変化 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価項目                                   | 投与群              | 評価時期     | 解析対象例数 | HAM-D 合計スコアの投与前からの変化 |               |        |               | プラセボ+フルオキセチン群との比較 |
|----------------------------------------|------------------|----------|--------|----------------------|---------------|--------|---------------|-------------------|
|                                        |                  |          |        | 平均値±標準偏差             | 最小二乗平均値±標準誤差  | 中央値    | 最小値, 最大値      |                   |
| HAM-D-17 合計スコア                         | プラセボ+フルオキセチン群    | 投与後 4 週  | 228    | -8.40 ± 6.82         | -7.98 ± 0.47  | -8.00  | -29.00, 8.00  |                   |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 231    | -11.49 ± 7.11        | -10.91 ± 0.46 | -12.00 | -27.00, 8.00  |                   |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 231    | -9.95 ± 6.45         | -9.45 ± 0.42  | -10.00 | -25.00, 8.00  |                   |
|                                        | エスゾピクロン+フルオキセチン群 | 投与後 4 週  | 218    | -10.00 ± 7.56        | -9.59 ± 0.49  | -10.00 | -34.00, 12.00 | p=0.0118          |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 227    | -13.57 ± 7.70        | -12.88 ± 0.47 | -15.00 | -34.00, 12.00 | p=0.0015          |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 227    | -11.91 ± 7.17        | -11.33 ± 0.43 | -11.50 | -34.00, 12.00 | p=0.0010          |
| 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) を除いた HAM-D 合計スコア | プラセボ+フルオキセチン群    | 投与後 4 週  | 229    | -6.37 ± 5.58         | -5.98 ± 0.38  | -6.00  | -26.00, 8.00  |                   |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 232    | -8.95 ± 5.96         | -8.44 ± 0.37  | -9.00  | -21.00, 8.00  |                   |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 232    | -7.66 ± 5.32         | -7.22 ± 0.34  | -7.50  | -20.50, 8.00  |                   |
|                                        | エスゾピクロン+フルオキセチン群 | 投与後 4 週  | 219    | -7.00 ± 6.29         | -6.71 ± 0.39  | -6.00  | -28.00, 12.00 | p=0.1555          |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 227    | -9.98 ± 6.39         | -9.46 ± 0.38  | -11.00 | -28.00, 12.00 | p=0.0421          |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 227    | -8.58 ± 5.91         | -8.16 ± 0.35  | -8.50  | -28.00, 12.00 | p=0.0419          |
| 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) のみの HAM-D 合計スコア  | プラセボ+フルオキセチン群    | 投与後 4 週  | 234    | -2.06 ± 2.00         | -2.01 ± 0.14  | -2.00  | -6.00, 2.00   |                   |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 235    | -2.57 ± 2.01         | -2.49 ± 0.13  | -2.00  | -6.00, 2.00   |                   |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 235    | -2.31 ± 1.85         | -2.25 ± 0.12  | -2.00  | -6.00, 1.50   |                   |
|                                        | エスゾピクロン+フルオキセチン群 | 投与後 4 週  | 233    | -2.99 ± 2.03         | -2.84 ± 0.14  | -3.00  | -6.00, 3.00   | p<0.0001          |
|                                        |                  | 投与後 8 週  | 234    | -3.59 ± 2.04         | -3.40 ± 0.13  | -4.00  | -6.00, 1.00   | p<0.0001          |
|                                        |                  | 二重盲検期の平均 | 234    | -3.29 ± 1.90         | -3.12 ± 0.12  | -3.50  | -6.00, 1.00   | p<0.0001          |

群間比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.2.9.1b, 表 14.2.2.9.4a, 表 14.2.2.9.11a から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して投与後 4, 8 週, 二重盲検期の平均の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化を有意に改善した [それぞれ最小二乗平均値で投与後 4 週: エスゾピクロン+フルオキセチン群-9.59, プラセボ+フルオキセチン群-7.98 ( $p=0.0118$ ), 8 週: -12.88, -10.91 ( $p=0.0015$ ), 二重盲検期の平均: -11.33, -9.45 ( $p=0.0010$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様]。

HAM-D-17 合計スコアから睡眠に関する項目 (No.4: 入眠障害, No.5: 熟眠障害, No.6: 早朝睡眠障害) を除いた場合, HAM-D-17 合計スコアと同様にエスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して投与後 8 週, 二重盲検期の平均の HAM-D 合計スコアの投与前からの変化を有意に改善したが [それぞれ最小二乗平均で投与後 8 週: -9.46, -8.44 ( $p=0.0421$ ), 二重盲検期の平均: -8.16, -7.22 ( $p=0.0419$ )], 投与後 4 週では有意差はみられなかった [それぞれ-6.71, -5.98 ( $p=0.1555$ )]。

睡眠に関する項目 (No.4, No.5, No.6) の HAM-D 合計スコアでは, エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して投与後 4, 8 週, 二重盲検期の平均の HAM-D 合計スコアの投与前からの変化を有意に改善した [それぞれ最小二乗平均値で投与後 4 週: -2.84, -2.01, 8 週: -3.04, -2.49, 二重盲検期の平均: -3.12, -2.25 (いずれも  $p<0.0001$ )]。

## 2.7.6.32.4.12 HAM-D-17 反応率 (副次評価項目)

HAM-D-17 の投与前の合計スコアから 50%低下した被験者の割合 (HAM-D-17 反応率) を表 2.7.6-385 に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して投与後 8 週, 4 週又は 8 週の HAM-D-17 反応率が有意に高かった [それぞれ投与後 8 週: エスゾピクロン+フルオキセチン群 59.2% (155/262 例), プラセボ+フルオキセチン群 47.8% (128/268 例) ( $p=0.0086$ ), 4 週又は 8 週: 61.1% (160/262 例), 50.0% (134/268 例) ( $p=0.0104$ ); Cochran-Mantel-Haenzel 検定]。

表 2.7.6-385 HAM-D-17 反応率 (ITT-LOCF) (外国 190-052 試験)

| 評価時期      | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) |             | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |             | p 値        |
|-----------|------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|------------|
|           | 解析対象<br>例数                   | 被験者数 (%) a) | 解析対象<br>例数                      | 被験者数 (%) a) |            |
| 投与後4週     | 268                          | 80 (29.9)   | 262                             | 94 (35.9)   | $p=0.1400$ |
| 投与後8週     | 268                          | 128 (47.8)  | 262                             | 155 (59.2)  | $p=0.0086$ |
| 投与後4週又は8週 | 268                          | 134 (50.0)  | 262                             | 160 (61.1)  | $p=0.0104$ |

Cochran-Mantel-Haenzel 検定

a)被験者数 (%) は投与前値が存在する解析対象例 (ITT) により算出した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.2.2.9.6a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5 安全性の結果

## 2.7.6.32.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-386 に示した。

二重盲検期における全体の有害事象の発現率は、プラセボ+フルオキセチン群 71.5% (196/274 例)、エスゾピクロン+フルオキセチン群 76.2% (205/269 例)、因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率は、プラセボ+フルオキセチン群 52.9% (145/274 例)、エスゾピクロン+フルオキセチン群 65.1% (175/269 例)であり、二重盲検期における全体の有害事象の発現率はエスゾピクロン+フルオキセチン群の方がプラセボ+フルオキセチン群よりもわずかに高かった。重症度が高度の有害事象発現率は、エスゾピクロン+フルオキセチン群の方がプラセボ+フルオキセチン群よりも高かった[それぞれ 13.8% (37/269 例)、8.0% (22/274 例)]。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現率は、エスゾピクロン+フルオキセチン群、プラセボ+フルオキセチン群で同様に低かった[それぞれ 1.5% (4/269 例)、1.1% (3/274 例)]。中止に至った有害事象の発現率は、エスゾピクロン+フルオキセチン群、プラセボ+フルオキセチン群で同様であった[それぞれ 6.3% (17/269 例)、7.7% (21/274 例)]。

表 2.7.6-386 有害事象の要約(外国 190-052 試験; 二重盲検期)

|                                     | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 有害事象発現件数                            | 671                          | 780                             |
| 有害事象が発現した被験者数                       | 196 (71.5)                   | 205 (76.2)                      |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数              | 429                          | 530                             |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数         | 145 (52.9)                   | 175 (65.1)                      |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数                | 22 (8.0)                     | 37 (13.8)                       |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数 <sup>b)</sup>      | 3 (1.1)                      | 4 (1.5)                         |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 <sup>c)</sup> | 21 (7.7)                     | 17 (6.3)                        |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

b) 二重盲検期に発現した重篤な有害事象はプラセボ群 1例, エスゾピクロン 3 mg 群 1例であり, その他の症例は二重盲検期終了後の単盲検期の休薬期間中又は治験終了後に発現した。

c) 二重盲検期に発現した有害事象により治験を中止した被験者はプラセボ群 19例, エスゾピクロン 3 mg 群 16例であり, その他の症例は二重盲検期の治験薬投与前又は二重盲検期終了後の単盲検期の休薬期間中に発現した。

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-93 から抜粋し改変)

単盲検期の休薬期間において、プラセボ+フルオキセチン群及びエスゾピクロン+フルオキセチン群の全体の有害事象発現率は、それぞれ 15.9% (31/195 例)、20.3% (39/192 例)であった。各々の有害事象の発現率は投与群間で同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

二重盲検期における主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用を表2.7.6-387に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群で発現率が2%以上、かつ、プラセボ+フルオキセチン群より高い有害事象は、味覚異常（不快な味）[プラセボ+フルオキセチン群 0.7% (2/274 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群 22.7% (61/269 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く、次いで、頭痛 [14.6% (40/274 例), 16.7% (45/269 例)], 悪心 [12.8% (35/274 例), 13.0% (35/269 例)], 口内乾燥 [8.8% (24/274 例), 9.3% (25/269 例)] であった。なお、プラセボ+フルオキセチン群で発現率が高かった有害事象は頭痛 14.6% (40/274 例), 悪心 12.8% (35/274 例), 口内乾燥 8.8% (24/274 例) であった。

また、エスゾピクロン+フルオキセチン群でプラセボ+フルオキセチン群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[0.7% (2/274 例), 22.3% (60/269 例)] が最も多く、次いで、悪心 [10.9% (30/274 例), 12.3% (33/269 例)], 口内乾燥 [8.8% (24/274 例), 9.3% (25/269 例)] であった。なお、プラセボ+フルオキセチン群で最も多くみられた副作用は、頭痛 12.8% (35/274 例), 悪心 10.9% (30/274 例), 口内乾燥 8.8% (24/274 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-93 に示し、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-94 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-95 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-387 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-052 試験；二重盲検期）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |            | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |            |
|------------------------------------------|-------------------|------------|----------------------|------------|
|                                          | 有害事象              | 副作用        | 有害事象                 | 副作用        |
| 解析対象例数                                   | 274               |            | 269                  |            |
| 合計                                       | 196 (71.5)        | 145 (52.9) | 205 (76.2)           | 175 (65.1) |
| 頭痛（Headache）                             | 40 (14.6)         | 35 (12.8)  | 45 (16.7)            | 33 (12.3)  |
| 無力症（Asthenia）                            | 15 (5.5)          | 15 (5.5)   | 20 (7.4)             | 19 (7.1)   |
| 疼痛（Pain）                                 | 15 (5.5)          | 3 (1.1)    | 13 (4.8)             | 4 (1.5)    |
| 腹痛（Abdominal pain）                       | 17 (6.2)          | 15 (5.5)   | 10 (3.7)             | 6 (2.2)    |
| 事故による外傷（Accidental injury）               | 14 (5.1)          | 0 (0.0)    | 10 (3.7)             | 0 (0.0)    |
| 背部痛（Back pain）                           | 13 (4.7)          | 6 (2.2)    | 12 (4.5)             | 5 (1.9)    |
| ウイルス感染（Viral infection）                  | 9 (3.3)           | 0 (0.0)    | 3 (1.1)              | 1 (0.4)    |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）                 | 5 (1.8)           | 3 (1.1)    | 7 (2.6)              | 1 (0.4)    |
| 悪心（Nausea）                               | 35 (12.8)         | 30 (10.9)  | 35 (13.0)            | 33 (12.3)  |
| 下痢（Diarrhea）                             | 23 (8.4)          | 16 (5.8)   | 22 (8.2)             | 17 (6.3)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                          | 24 (8.8)          | 24 (8.8)   | 25 (9.3)             | 25 (9.3)   |
| 呼吸困難（Dyspnea）                            | 15 (5.5)          | 12 (4.4)   | 19 (7.1)             | 15 (5.6)   |
| 食欲不振（Anorexia）                           | 15 (5.5)          | 14 (5.1)   | 20 (7.4)             | 19 (7.1)   |
| 便秘（Constipation）                         | 5 (1.8)           | 3 (1.1)    | 10 (3.7)             | 10 (3.7)   |
| 嘔吐（Vomiting）                             | 6 (2.2)           | 4 (1.5)    | 5 (1.9)              | 3 (1.1)    |
| 体重減少（Weight loss）                        | 6 (2.2)           | 4 (1.5)    | 8 (3.0)              | 8 (3.0)    |
| 関節痛（Arthralgia）                          | 9 (3.3)           | 0 (0.0)    | 9 (3.3)              | 0 (0.0)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                             | 11 (4.0)          | 3 (1.1)    | 9 (3.3)              | 4 (1.5)    |
| 傾眠（Somnolence）                           | 20 (7.3)          | 20 (7.3)   | 23 (8.6)             | 22 (8.2)   |
| 神経過敏（Nervousness）                        | 15 (5.5)          | 13 (4.7)   | 22 (8.2)             | 22 (8.2)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                        | 9 (3.3)           | 8 (2.9)    | 23 (8.6)             | 20 (7.4)   |
| 不安（Anxiety）                              | 7 (2.6)           | 5 (1.8)    | 9 (3.3)              | 6 (2.2)    |
| リビドー減退（Libido decreased）                 | 9 (3.3)           | 8 (2.9)    | 8 (3.0)              | 6 (2.2)    |
| 激越（Agitation）                            | 4 (1.5)           | 4 (1.5)    | 8 (3.0)              | 6 (2.2)    |
| 記憶障害（Memory impairment）                  | 2 (0.7)           | 2 (0.7)    | 6 (2.2)              | 5 (1.9)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 11 (4.0)          | 4 (1.5)    | 17 (6.3)             | 4 (1.5)    |
| 感染（Infection）                            | 14 (5.1)          | 2 (0.7)    | 12 (4.5)             | 2 (0.7)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                             | 9 (3.3)           | 2 (0.7)    | 3 (1.1)              | 1 (0.4)    |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                          | 6 (2.2)           | 1 (0.4)    | 3 (1.1)              | 1 (0.4)    |
| 発疹（Rash）                                 | 2 (0.7)           | 0 (0.0)    | 7 (2.6)              | 1 (0.4)    |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 2 (0.7)           | 2 (0.7)    | 61 (22.7)            | 60 (22.3)  |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>c)</sup>        | 3 (1.6)           | 0 (0.0)    | 5 (2.8)              | 0 (0.0)    |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 1 (0.5)           | 1 (0.5)    | 4 (2.2)              | 1 (0.6)    |
| インポテンス（Impotence） <sup>c)</sup>          | 2 (2.2)           | 2 (2.2)    | 2 (2.2)              | 1 (1.1)    |
| 射精異常（Abnormal ejaculation） <sup>c)</sup> | 2 (2.2)           | 2 (2.2)    | 0 (0.0)              | 0 (0.0)    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

（付表 2.7.6-93 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-388 に示した。

エスゾピクロン+フルオキセチン群で有害事象の発現率が最も高かった器官分類は、消化器系 [プラセボ+フルオキセチン群 35.4% (97/274 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群 36.8% (99/269 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 全身系 [35.8% (98/274 例), 35.7% (96/269 例)], 神経系 [24.5% (67/274 例), 32.7% (88/269 例)] であった。なお, プラセボ+フルオキセチン群では, 全身系 35.8% (98/274 例), 消化器系 35.4% (97/274 例), 神経系 24.5% (67/274 例) の順に多くみられた。

表 2.7.6-388 器官分類別の有害事象及び副作用 (外国 190-052 試験; 二重盲検期)

| 器官分類 (COSTART) <sup>a)</sup>                       | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |            | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |            |
|----------------------------------------------------|-------------------|------------|----------------------|------------|
|                                                    | 有害事象              | 副作用        | 有害事象                 | 副作用        |
| 解析対象例数                                             | 274               |            | 269                  |            |
| 合計                                                 | 196 (71.5)        | 145 (52.9) | 205 (76.2)           | 175 (65.1) |
| 全身系 (Body as a Whole)                              | 98 (35.8)         | 61 (22.3)  | 96 (35.7)            | 58 (21.6)  |
| 心臓血管系 (Cardiovascular)                             | 13 (4.7)          | 8 (2.9)    | 11 (4.1)             | 9 (3.3)    |
| 消化器系 (Digestive)                                   | 97 (35.4)         | 82 (29.9)  | 99 (36.8)            | 89 (33.1)  |
| 血液およびリンパ系 (Hemic and Lymphatic)                    | 4 (1.5)           | 2 (0.7)    | 5 (1.9)              | 0 (0.0)    |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 21 (7.7)          | 11 (4.0)   | 26 (9.7)             | 23 (8.6)   |
| 筋骨格系 (Musculoskeletal)                             | 26 (9.5)          | 6 (2.2)    | 20 (7.4)             | 6 (2.2)    |
| 神経系 (Nervous)                                      | 67 (24.5)         | 55 (20.1)  | 88 (32.7)            | 76 (28.3)  |
| 呼吸器系 (Respiratory)                                 | 45 (16.4)         | 12 (4.4)   | 41 (15.2)            | 13 (4.8)   |
| 皮膚および感覚器官 (Skin and Appendages)                    | 16 (5.8)          | 8 (2.9)    | 20 (7.4)             | 7 (2.6)    |
| 特殊感覚 (Special Senses)                              | 10 (3.6)          | 6 (2.2)    | 70 (26.0)            | 66 (24.5)  |
| 泌尿器系 (Urogenital)                                  | 23 (8.4)          | 17 (6.2)   | 34 (12.6)            | 14 (5.2)   |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(付表 2.7.6-93 から抜粋)

## 2.7.6.32.5.4 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象

単盲検休薬期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-389 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象は, 疼痛 [プラセボ群 1.1% (3/274 例), エスゾピクロン 3 mg 群 1.5% (4/269 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 副鼻腔炎 [0.0% (0/274 例), 1.1% (3/269 例)], 事故による外傷, 咽頭炎 [0.4% (1/274 例), 1.1% (3/269 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 疼痛, 頭痛, 筋肉痛, 浮動性めまい 1.1% (3/274 例) であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-389 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-052 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                                     | 274       | 269               |
| 合計                                                         | 35 (12.8) | 37 (13.8)         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                | 11 (4.0)  | 14 (5.2)          |
| 疼痛（Pain）                                                   | 3 (1.1)   | 4 (1.5)           |
| 頭痛（Headache）                                               | 3 (1.1)   | 3 (1.1)           |
| 事故による外傷（Accidental injury）                                 | 1 (0.4)   | 3 (1.1)           |
| ウイルス感染（Viral infection）                                    | 1 (0.4)   | 2 (0.7)           |
| 背部痛（Back pain）                                             | 0 (0.0)   | 2 (0.7)           |
| 胸痛（Chest pain）                                             | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 腹痛（Abdominal pain）                                         | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 膿瘍（Abscess）                                                | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）                                   | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 頸部痛（Neck pain）                                             | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>                               | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 高血圧（Hypertension）                                          | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                     | 8 (2.9)   | 6 (2.2)           |
| 下痢（Diarrhea）                                               | 1 (0.4)   | 2 (0.7)           |
| 悪心（Nausea）                                                 | 2 (0.7)   | 1 (0.4)           |
| 嘔吐（Vomiting）                                               | 2 (0.7)   | 1 (0.4)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                            | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                                            | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 異常便（Abnormal stools）                                       | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 胆石症（Cholelithiasis）                                        | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 胃腸出血（Gastrointestinal hemorrhage）                          | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 食欲亢進（Increased appetite）                                   | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| メレナ（Melena）                                                | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                      | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 貧血（Anemia）                                                 | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                           | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 4 (1.5)   | 2 (0.7)           |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                        | 2 (0.7)   | 0 (0.0)           |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）                                     | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 脱水（Dehydration）                                            | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                         | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 乳酸脱水素酵素増加<br>（Lactic dehydrogenase increased）              | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 5 (1.8)   | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 3 (1.1)   | 0 (0.0)           |
| 関節痛（Arthralgia）                                            | 2 (0.7)   | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-389 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-052 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                | 274       | 269               |
| 合計                                    | 35 (12.8) | 37 (13.8)         |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 8 (2.9)   | 4 (1.5)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 3 (1.1)   | 1 (0.4)           |
| 不安（Anxiety）                           | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 不眠症（Insomnia）                         | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 神経過敏（Nervousness）                     | 2 (0.7)   | 0 (0.0)           |
| うつ病（Depression）                       | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 敵意（Hostility）                         | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 記憶障害（Memory impairment）               | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 人格障害（Personality disorder）            | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 4 (1.5)   | 10 (3.7)          |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 1 (0.4)   | 3 (1.1)           |
| 感染（Infection）                         | 1 (0.4)   | 2 (0.7)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                       | 0 (0.0)   | 3 (1.1)           |
| 喘息（Asthma）                            | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）                 | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 低酸素症（Hypoxia）                         | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 肺炎（Pneumonia）                         | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 中耳炎（Otitis media）                     | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>               | 4 (1.5)   | 3 (1.1)           |
| 血尿（Hematuria）                         | 1 (0.4)   | 1 (0.4)           |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>b)</sup>    | 0 (0.0)   | 1 (0.6)           |
| 腎機能異常（Kidney function abnormal）       | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 腎臓痛（Kidney pain）                      | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |
| 尿路感染（Urinary tract infection）         | 0 (0.0)   | 1 (0.4)           |
| 尿異常（Urine abnormality）                | 1 (0.4)   | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。  
（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.5 から抜粋し改変）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.32.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.32.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-390 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 7 例 11 件〔プラセボ+フルオキセチン群 3 例 6 件 (1.1%, 3/274 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群 4 例 5 件 (1.5%, 4/269 例)〕であり, このうち 3 例 6 件は二重盲検期の終了後, 単盲検の休薬期間中に, 2 例 2 件は治験終了後に発現した有害事象であった。4 例 8 件〔胃腸出血 1 例 1 件, 胆石症・下痢・嘔吐・浮動性めまい 1 例 1 件 (プラセボ+フルオキセチン群), 不安・錯乱 1 例 1 件, うつ病 1 例 1 件 (エスゾピクロン+フルオキセチン群)〕は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

エスゾピクロン+フルオキセチン群でみられた死亡を除くその他の重篤な有害事象の転帰について, 乳癌 (治験薬との因果関係は「関連なし」) は治験終了時に未回復であったが, その他はいずれも回復した。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-390 死亡以外の重篤な有害事象 (外国 190-052 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----------|----------------|
| 0353005   | 21<br>男  | プラセボ群<br>12 日後                         | うつ病                    | 高度  | 回復<br>21 日後             | 中止        | 関連なし           |
| 1037010   | 63<br>女  | プラセボ群<br>59 日後 <sup>c)</sup>           | 胃腸出血                   | 高度  | 回復<br>65 日後             | 中止        | 関連あるか<br>もしれない |
| 1079004   | 64<br>女  | プラセボ群<br>66 日後 <sup>c)</sup>           | 胆石症                    | 高度  | 回復<br>70 日後             | 中止        | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>66 日後 <sup>c)</sup>           | 下痢                     | 高度  | 回復<br>80 日後             | 継続        | 不明             |
|           |          | プラセボ群<br>66 日後 <sup>c)</sup>           | 嘔吐                     | 高度  | 回復<br>70 日後             | 継続        | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>66 日後 <sup>c)</sup>           | 浮動性めまい                 | 高度  | 回復<br>80 日後             | 継続        | 関連あるか<br>もしれない |
| 0359021   | 58<br>女  | 3 mg 群<br>88 日後 <sup>d)</sup>          | 乳癌                     | 高度  | 未回復<br>(終了時)<br>—       | 継続        | 関連なし           |
| 0359027   | 26<br>女  | 3mg 群<br>76 日後 <sup>d)</sup>           | 妊娠時障害                  | 中等度 | 回復<br>77 日後             | 継続        | 関連なし           |
| 1068003   | 21<br>男  | 3 mg 群<br>65 日後 <sup>c)</sup>          | うつ病                    | 高度  | 回復<br>73 日後             | 継続        | 関連あるか<br>もしれない |
| 1080006   | 62<br>男  | 3 mg 群<br>15 日後                        | 不安                     | 中等度 | 回復<br>18 日後             | 中止        | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>15 日後                        | 錯乱                     | 中等度 | 回復<br>18 日後             | その他       | 関連あるか<br>もしれない |

a) プラセボ群: プラセボ+フルオキセチン群, 3 mg 群: エスゾピクロン+フルオキセチン群

b) 二重盲検期の治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

c) 単盲検期の休薬期間中に発現した。

d) 治験終了後に発現した。

(添付資料5.3.5.1.10の付表16.2.12.1から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-391 に示した。

中止に至った有害事象は、38 例 43 件 [プラセボ+フルオキセチン群 21 例 22 件 (7.7%, 21/274 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群 17 例 21 件 (6.3%, 17/269 例)] であり、このうち 1 例 2 件 [エスゾピクロン+フルオキセチン群 (協調運動障害・傾眠)] は二重盲検期の治験薬投与前に、2 例 2 件 [いずれもプラセボ+フルオキセチン群 (胃腸出血, 胆石症)] は単盲検期の休薬期間中に発現した有害事象であった。

中止に至った有害事象のうち、プラセボ+フルオキセチン群 16 例 17 件 (5.8%, 16/274 例), エスゾピクロン+フルオキセチン群 13 例 16 件 (4.8%, 13/269 例) は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6-391 中止に至った有害事象 (外国 190-052 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0340002   | 27<br>女  | プラセボ群<br>49 日後                         | 人格障害                   | 中等度 | 未回復<br>(終了時)<br>—       | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0345025   | 45<br>男  | プラセボ群<br>10 日後                         | 性機能異常                  | 高度  | 未回復<br>(終了時)<br>—       | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0345026   | 31<br>女  | プラセボ群<br>36 日後                         | 幻覚                     | 中等度 | 回復<br>36 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0352019   | 38<br>女  | プラセボ群<br>1 日後                          | 倦怠感                    | 高度  | 回復<br>7 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0353005   | 21<br>男  | プラセボ群<br>12 日後                         | うつ病                    | 高度  | 回復<br>21 日後             | 重篤  | 関連なし           |
| 0359018   | 30<br>女  | プラセボ群<br>0 日後                          | 肝機能検査異常                | 中等度 | 終了時<br>未回復              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0467005   | 47<br>男  | プラセボ群<br>1 日後                          | 激越                     | 中等度 | 終了時<br>未回復              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0801006   | 37<br>男  | プラセボ群<br>2 日後                          | 神経過敏                   | 中等度 | 回復<br>32 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1037010   | 63<br>女  | プラセボ群<br>59 日後 <sup>c)</sup>           | 胃腸出血                   | 高度  | 回復<br>65 日後             | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 1064001   | 55<br>男  | プラセボ群<br>28 日後                         | 不眠症                    | 高度  | 回復<br>41 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 1070001   | 37<br>男  | プラセボ群<br>4 日後                          | 性機能異常                  | 高度  | 未回復<br>(終了時)<br>—       | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1074014   | 27<br>男  | プラセボ群<br>8 日後                          | 激越                     | 中等度 | 未回復<br>(終了時)<br>—       | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) プラセボ群：プラセボ+フルオキセチン群, 3 mg 群：エスゾピクロン+フルオキセチン群

b) 二重盲検期の治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

c) 単盲検期の休薬期間中に発現した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-391 中止に至った有害事象（外国 190-052 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 1074019   | 36<br>女  | プラセボ群<br>2日後                           | 頭痛                     | 軽度  | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | プラセボ群<br>2日後                           | 悪心                     | 軽度  | 回復<br>7日後               | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1079003   | 55<br>女  | プラセボ群<br>8日後                           | 不眠症                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1079004   | 64<br>女  | プラセボ群<br>66日後 <sup>c)</sup>            | 胆石症                    | 高度  | 回復<br>70日後              | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 1079013   | 51<br>女  | プラセボ群<br>0日後                           | 悪心・嘔吐                  | 中等度 | 回復<br>19日後              | 非重篤 | 関連なし           |
| 1081008   | 58<br>女  | プラセボ群<br>0日後                           | 不安                     | 高度  | 回復<br>4日後               | 非重篤 | 関連なし           |
| 1089002   | 37<br>女  | プラセボ群<br>16日後                          | 背部痛                    | 中等度 | 回復<br>41日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1092002   | 50<br>女  | プラセボ群<br>28日後                          | 高血圧                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1095014   | 23<br>男  | プラセボ群<br>26日後                          | 失神                     | 中等度 | 回復<br>26日後              | 非重篤 | 関連なし           |
| 1178002   | 57<br>女  | プラセボ群<br>19日後                          | 事故による外傷                | 高度  | 回復<br>19日後              | 非重篤 | 関連なし           |
| 0334006   | 48<br>男  | 3 mg 群<br>29日後                         | 血清 GPT 増加              | 中等度 | 回復<br>36日後              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0352022   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0日後                          | うつ病                    | 高度  | 回復<br>5日後               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0452028   | 21<br>男  | 3 mg 群<br>0日後                          | 血清 GOT 増加              | 高度  | 回復<br>4日後               | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>0日後                          | 血清 GPT 増加              | 中等度 | 回復<br>18日後              | 非重篤 | 関連なし           |
| 0467010   | 30<br>女  | 3 mg 群<br>22日後                         | 攣縮                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あり           |
| 1064005   | 54<br>女  | 3 mg 群<br>22日後                         | ウイルス感染                 | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 1064008   | 55<br>女  | 3 mg 群<br>15日後                         | 神経過敏                   | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1067002   | 45<br>女  | 3 mg 群<br>22日後                         | 乳房新生物                  | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 1067020   | 23<br>女  | 3 mg 群<br>1日後                          | 嘔吐                     | 中等度 | 回復<br>3日後               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) プラセボ群：プラセボ+フルオキセチン群，3 mg 群：エスゾピクロン+フルオキセチン群

b) 二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

c) 単盲検期の休薬期間中に発現した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-391 中止に至った有害事象（外国 190-052 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 1067021   | 44<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後                         | 味覚異常<br>(不快な味)         | 高度  | 回復<br>6 日後              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1074013   | 41<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後                         | 消化不良                   | 軽度  | 回復<br>5 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1076005   | 46<br>男  | 3 mg 群<br>3 日後                         | リビドー減退                 | 高度  | 回復<br>10 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後                         | 神経過敏                   | 中等度 | 回復<br>10 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後                         | 性機能異常                  | 高度  | 回復<br>10 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1077002   | 32<br>男  | 3 mg 群<br>投与前 <sup>d)</sup>            | 協調運動障害                 | 中等度 | 回復                      | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>投与前 <sup>d)</sup>            | 傾眠                     | 中等度 | 回復                      | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1080006   | 62<br>男  | 3 mg 群<br>15 日後                        | 不安                     | 中等度 | 回復<br>18 日後             | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 1097013   | 48<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後                         | 激越                     | 高度  | 回復<br>35 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1105007   | 40<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後                         | インポテンス                 | 軽度  | 回復<br>15 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1124010   | 25<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後                         | 血小板血症                  | 中等度 | 回復<br>14 日後             | 非重篤 | 関連なし           |
| 1124027   | 36<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後                        | 傾眠                     | 軽度  | 回復<br>36 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

a) プラセボ群：プラセボ+フルオキセチン群, 3 mg 群：エスゾピクロン+フルオキセチン群

b) 二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

c) 単盲検期の休薬期間中に発現した。

d) 二重盲検期間の治験薬投与前に発現した。

(添付資料5.3.5.1.10の付表16.2.13.1から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.32.5.7 臨床検査値

血液学的検査項目, 血液生化学検査項目の平均値はプラセボ+フルオキセチン群, エスゾピクロン+フルオキセチン群で同様であり, 測定時期についても同様の結果であった。

## 2.7.6.32.5.8 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン（呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重）の投与前から投与終了時の変化を表 2.7.6-392 に示した。

呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重の投与前からの平均変化量は小さく, プラセボ+フルオキセチン群, エスゾピクロン+フルオキセチン群で同様であった。

表 2.7.6-392 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-052 試験）

| 項目              |                | プラセボ+<br>フルオキセチン群<br>(n=274) | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群<br>(n=269) |
|-----------------|----------------|------------------------------|---------------------------------|
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値           | 16.79                        | 16.94                           |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.43                         | -0.00                           |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値           | 73.78                        | 74.50                           |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.65                        | -2.52                           |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 121.15                       | 122.31                          |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.21                         | -1.13                           |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 77.70                        | 77.55                           |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.58                        | -0.55                           |
| 体温 (°C)         | 投与前値           | 36.63                        | 36.60                           |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.03                        | 0.03                            |
| 体重 (kg)         | 投与前値           | 85.41                        | 87.40                           |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.87                        | -1.01                           |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.4 から抜粋）

PR 間隔, RR 間隔, 心拍数, QRS 期, QT 間隔, QTcB 値及び QTcF 値の投与前からの平均値及び変化量はプラセボ+フルオキセチン群, エスゾピクロン+フルオキセチン群で同様であった。いずれの投与群においても QTcB 値又は QTcF 値が 500 ms を超えた被験者はいなかった。QTcB 値が 450 ms を超えた被験者はプラセボ+フルオキセチン群 1 例, エスゾピクロン+フルオキセチン群で 2 例にみられた。

## 2.7.6.32.5.9 反跳性不眠

単盲検の休薬期間中, 中途覚醒時間, 睡眠潜時, 総睡眠時間, HAM-D17 の評価項目は投与前と比べて改善がみられたため, エスゾピクロン+フルオキセチン群ではこれらの評価項目に対する反跳性はみられないと考えられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.32.6 結論**

エスゾピクロンはフルオキセチンとの併用療法により、主観的な睡眠評価（中途覚醒時間、睡眠潜時、総睡眠時間、睡眠の質を含む）、翌日の不眠症評価、その他の副次的なうつ病評価項目において有意な改善がみられた。エスゾピクロン+フルオキセチンの治療終了後に、中途覚醒時間、睡眠潜時、総睡眠時間、HAM-D-17 への反跳性はみられなかった。また、投与終了後の単盲検期のフォローアップ期間中に発現した試験中止に至った有害事象はみられなかった。エスゾピクロン+フルオキセチン群はプラセボ+フルオキセチン群と比較して忍容性が良好であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.33 外国 190-055 試験 [関節リウマチによる不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.12)

**2.7.6.33.1 試験方法**

関節リウマチによる不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-393 に示した。

表 2.7.6-393 試験方法の概略 (外国 190-055 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-055                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 目的        | <p>主目的：<br/>関節リウマチによる不眠症患者にエスゾピクロン 3 mg を投与し、不眠症に対する有効性を主観的に評価する。</p> <p>副次目的：<br/>(1)関節リウマチによる不眠症患者に対する抗リウマチ薬の補助的療法としてエスゾピクロン 3 mg の影響を調査する。<br/>(2)エスゾピクロン 3 mg を関節リウマチによる不眠症患者に夜投与することで QOL の改善について評価する。<br/>(3)関節リウマチによる不眠症患者にエスゾピクロン 3 mg を投与した際の安全性を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象        | 関節リウマチによる不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 選択基準      | <p>(1)治験参加前に適切な同意文書及び被験者の秘密保全に関する同意を取得した者。女性は妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。</p> <p>(2)治験の目的を理解し、治験実施計画書に規定された治験スケジュール及び治験手順を遵守できる者</p> <p>(3)同意取得日の年齢が 25 歳以上 64 歳以下の者</p> <p>(4)アメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology, ACR) により定義された関節リウマチと診断された者</p> <p>(5)Visit 2 の来院前の 90 日間、用法を変更せずに関節リウマチの治療を行った者。関節リウマチの治療は治験実施計画書で規定された薬剤の範囲内で許容される。</p> <p>(6)1 ヶ月以上にわたり中途覚醒時間が 45 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間以下であることが 1 週間に 3 回以上あり、不眠症の症状が関節リウマチの発症時よりも後である者</p> <p>(7)スクリーニング時の身体所見において臨床上問題となる異常所見（関節リウマチに関連した所見は除く）がみられない者</p> <p>(8)スクリーニング時の臨床検査において臨床上問題となる臨床検査値の異常（関節リウマチに関連した異常は除く）がみられない者</p> <p>(9)スクリーニング時に臨床上問題となる心電図の異常がみられない者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)線維筋痛又は若年性関節リウマチと診断された者</p> <p>(2)概日リズム障害の既往を有する者、又は標準時間帯より 3 時間帯を越えて旅行した者</p> <p>(3)妊婦、授乳中、又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(4)過去 2 年以内に薬物、もしくはアルコール乱用歴又は依存症がある者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-393 試験方法の概略（外国 190-055 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(5)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，又は重度の心血管系，肝臓・腎臓，呼吸器系，発作性障害等のコントロール不良の慢性疾患（不眠症，関節リウマチを除く）を有する者</p> <p>(6)スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加した者，又は本治験期間中に治験に参加する予定のある者</p> <p>(7)本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者，又は併用禁止薬剤の休薬期間を満たしていない者</p> <p>(8)薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(9)過去 5 年以内に悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者</p> <p>(10)DSM-IV 第 I 軸により以下のいずれかの原発性疾患又は精神障害を有する者<br/>         認知症，せん妄，統合失調症，精神病，その他の精神障害，気分変調性障害，大うつ病性障害，双極性障害，気分循環性障害，その他の気分障害，原発性不安障害，原発性パニック障害，夜行性パニック障害，又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他の DSM-IV 第 I 軸により診断される精神障害<br/>         注：性同一性障害，DSM-IV 第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。関節リウマチによる不安又はうつ病の症状のある患者でうつ病や不安の原発性診断の基準に合致しない者，あるいは季節性情感障害の患者は許容する。</p> <p>(11)以下のいずれかのパーソナリティ障害が DSM-IV 第 II 軸により診断された者<br/>         失調型パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，境界性パーソナリティ障害，又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他のパーソナリティ障害</p> <p>(12)睡眠開始，睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸等）を有する者，診断されたが無治療のむずむず脚症候群又は周期性四肢運動障害を有する者（注：Visit 1 の来院前にむずむず脚症候群又は周期性四肢運動障害と診断された者は少なくとも 3 ヶ月は症状が安定していること），又は睡眠に影響を及ぼす可能性のある関節リウマチ以外の障害（良性前立腺肥大症，尿失禁等）を有する者</p> <p>(13)肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(14)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上，1 週間に 14 回以上，又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(15)交代勤務従事者又は夜間勤務従事者</p> <p>(16)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 被験者は 240 mL の水とともに経口投与を行った。<br>エスゾピクロン 3 mg を 4 週間就寝時投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-393 試験方法の概略（外国 190-055 試験）（続き）

| 項 目                                                                                           | 内 容                                                                                                                                                                           |                 |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| 併用薬剤<br>併用療法                                                                                  | 以下に示す薬剤は一定期間、併用禁止とし、少なくとも Visit 2 前までは休薬期間を設定した。                                                                                                                              |                 |                  |
|                                                                                               | 薬剤の種類                                                                                                                                                                         | Visit 2 までの休薬期間 | 併用禁止期間           |
|                                                                                               | 10 mg を超えるプレドニゾン（又は同等量）                                                                                                                                                       | 30 日間           | 治験期間中            |
|                                                                                               | MAO 阻害薬                                                                                                                                                                       | 14 日間           | 治験期間中            |
|                                                                                               | 三環系抗うつ薬                                                                                                                                                                       | 14 日間           | Visit 2 前まで      |
|                                                                                               | セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬                                                                                                                                                        | 14 日間           | Visit 2 前まで      |
|                                                                                               | その他の抗うつ薬（トラゾドン，ネファゾドン，ブプロピオン，ミルタザピン）                                                                                                                                          | 14 日間           | 治験期間中            |
|                                                                                               | Ultram, Neurontin, 抗痙攣薬                                                                                                                                                       | 14 日間           | Visit 2 前まで      |
|                                                                                               | ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬                                                                                                                                                          | 14 日間           | 治験期間中            |
|                                                                                               | 睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤（医療用医薬品又は一般用医薬品）又はハーブ系サプリメント                                                                                                                        | 14 日間           | 治験期間中            |
|                                                                                               | 上記以外の救済的な治療に使用される麻薬又は中枢神経系に作用する疼痛治療薬                                                                                                                                          | 7 日間            | 救済的な治療でなければ治験期間中 |
|                                                                                               | 慢性疾患に対する医薬品（下記参照）は Visit 2 の問診前までに、用量を変更せずに服薬していれば併用可能とした。これらの薬剤には以下の種類の薬剤が想定される。                                                                                             |                 |                  |
| 薬剤の種類                                                                                         | Visit 2 前の期間                                                                                                                                                                  |                 |                  |
| 疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）：メトトレキサート；硫酸ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン；金塩；D-ペニシラミン，アザチオプリン，抗 TNF（腫瘍壊死因子）薬剤（Enbrel） | 90 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| 非ステロイド性抗炎症薬                                                                                   | 90 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| 非麻薬性疼痛治療薬                                                                                     | 90 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| グルココルチコイド：1 日あたり 10 mg 以下（又は同等量）                                                              | 90 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| SSRI                                                                                          | 30 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| 上記以外の標準的な一般用医薬品（鎮痛薬，外用軟膏剤等）                                                                   | 30 日間                                                                                                                                                                         |                 |                  |
| 経口避妊薬やホルモン療法を行っているすべての女性被験者は治験期間中は各日の同一時刻に服用することとした。                                          |                                                                                                                                                                               |                 |                  |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール                                                                         | 表 2.7.6-394 参照                                                                                                                                                                |                 |                  |
| 評価項目                                                                                          | 有効性：<br>中途覚醒時間（主要評価項目），中途覚醒回数，総睡眠時間，睡眠効率，睡眠潜時，睡眠の質，睡眠の深さ，翌日の機能（日中の集中力・思考力，集中力，身体健康感，日中の活動能力），居眠りの頻度（エプワース眠気尺度，Epworth sleepiness scale, ESS），不眠重症度，健康関連 QOL の評価（SF-36），疼痛度評価， |                 |                  |
|                                                                                               | 安全性：<br>有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），身体所見，12 誘導心電図                                                                                                                        |                 |                  |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-393 試験方法の概略（外国 190-055 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法 | 有効性及び安全性の評価項目の解析はすべて ITT（無作為化され、二重盲検期に1回でも治験薬の投与を受けた全被験者）で実施した。単盲検期に投与を受けたが、二重盲検期には投与を受けなかった全被験者を単盲検集団とした。単盲検集団については、被験者背景、人口統計学、遵守状況、有害事象を評価した。無作為化され、二重盲検治療期を完了し、単盲検休薬期に少なくとも1回はプラセボの投与を受けた全被験者を単盲検休薬集団とした。反跳性、退薬症候の解析はすべて単盲検休薬集団を用いて実施した。検定は特に断りのない限り、有意水準片側5%とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|      | <p>有効性：</p> <p>中途覚醒時間、睡眠潜時の540分を越える値、総睡眠時間の840分を超える値は外れ値としてすべての解析から除外した。</p> <p>二重盲検期の第1週に得られた中途覚醒時間の平均スコアを有効性の主要評価項目とした。主要評価項目の解析は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を含めた分散分析（ANOVA）モデルにおいて実施した。</p> <p>有効性の副次評価項目は、投与後2, 3, 4週における中途覚醒時間の平均値、投与後1, 2, 3, 4週における睡眠潜時、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、睡眠の深さ、睡眠の質、日中の集中力・思考力、集中力、身体健康感、日中の活動能力の平均値とした。睡眠に関するすべての評価項目の二重盲検期の平均についても解析した。これらの解析は主要評価項目と同様の方法で行った。就寝後から翌朝まで覚醒しなかった被験者はその日の夜の中途覚醒回数、中途覚醒時間は0と見なした。夜就寝しなかった被験者は、その日の夜の睡眠潜時を540分、総睡眠時間を0分と見なし、中途覚醒回数、中途覚醒時間は欠測値と見なした。</p> <p>補足的な解析として、睡眠評価項目、翌日の機能の投与後1, 2, 3, 4週、二重盲検期の平均における投与前からの変化量についても検討した。投与群間の比較は固定効果として投与群、施設、共変量として投与前値を因子として含んだ共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。睡眠評価項目の投与前値は、自動音声応答システムで単盲検導入期（Visit 2 から Visit 3 までの間）に得られた日々の値の平均とした。睡眠潜時、中途覚醒時間は解析前、及び投与前からの変化量、二重盲検期の平均値を算出する前に対数変換した。その他すべての睡眠評価項目、翌日の機能の投与前からの変化量については無変換データを使用した。</p> <p>投与後1, 2, 3, 4週、二重盲検期の平均における朝のこわばり感の時間、疼痛度の週平均は、固定効果として投与群、施設を含んだ分散分析（ANOVA）モデルにおいて解析した。更に、朝のこわばり感、疼痛度の投与前から投与後1, 2, 3, 4週までの変化量についても補足的に解析した。投与群間の比較は、固定効果として投与群、施設、共変量として投与前値を含んだ共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。朝のこわばり感、疼痛度の投与前値は、自動音声応答システムによって Visit 2 から Visit 3 の間に得られた日々の値の平均と定義した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-393 試験方法の概略（外国 190-055 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>(続き) | <p>安全性：</p> <p>安全性の解析はすべて ITT で実施した。すべての有害事象を COSTART に基づき読み替えた。治験薬の投与開始後に発現した有害事象は、1) 二重盲検期における治験薬の投与開始以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象、2) 二重盲検期における治験薬の投与開始以降に発現し、発現日及び終了日が記録されていない有害事象、又は 3) 発現日及び終了日が記録されていない有害事象と定義した。治験薬の投与中止後 14 日以内に発現した有害事象は治験薬の投与開始後に発現した有害事象と見なした。以下に記す治験薬の投与開始後に発現した有害事象を集計し、投与群、COSTART 器官分類、基本語ごとに示した。</p> <p>(1)すべての有害事象（発現数、発現率を含む）</p> <p>(2)重症度別の有害事象（軽度、中等度、高度）</p> <p>(3)治験薬との因果関係別の有害事象〔関連なし（not related）、不明（unknown）、関連あるかもしれない（possible）、おそらく関連あり（probable）、関連あり（definite）〕</p>                                                                                                                                                                                                |
|              | <p>反跳性不眠：</p> <p>反跳性不眠の発現は単盲検休薬集団の中途覚醒時間、総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時をもとに評価した。各睡眠パラメータの各被験者の投与前値は自動音声応答システムで単盲検導入期（Visit 2 から Visit 3）に収集された値の平均とした。自動音声応答システム評価については、単盲検休薬期（Visit 5 から Visit 6）の各評価時期、単盲検休薬期の平均における投与前からの変化を被験者ごとに算出した。要約統計量は各評価時期、単盲検休薬期の平均の値を投与群ごとに算出した。各投与群における投与前からの変化の分布が 0 に近い値であるかの判断には、1 標本 Wilcoxon 検定を投与群ごとに実施した。更に、主要評価項目と同様の方法で投与前からの変化量をもとに投与群間を比較した。投与群間の比較は、固定効果として投与群、施設、共変量として投与前値を含めた共分散分析（ANCOVA）モデルで実施した。中途覚醒時間、睡眠潜時は解析前、及び投与前値からの変化量を算出する前に対数変換した。</p> <p>二重盲検期の終了時（二重盲検期後半 2 週間の全評価から求めた平均）から単盲検休薬期の各夜までの変化、二重盲検期の終了時から単盲検休薬期の全評価の平均までの変化について、同様に解析した。共分散分析（ANCOVA）モデルでは、固定効果として投与群、施設、共変量として投与前値を因子に含めた。更に、エプワース眠気尺度、不眠重症度、関節自己評価をもとに反跳性、中止時の影響を評価した。これらのパラメータの投与前値は Visit 3 の評価と定義した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-393 試験方法の概略（外国 190-055 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>当初、エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で約 440 例を無作為に割付けることを計画した。80%の被験者が治験薬を完了するとの想定で、約 352 例が 4 週間の投与期間を終えると推定した。主要評価項目は二重盲検期第 1 週における中途覚醒時間の平均であった。外国 190-049 試験で得られた主観的中途覚醒時間のデータに基づき、中途覚醒時間の平均の自然対数の標準偏差を約 0.534 と推定した。この推定では有意水準両側 5%のとき対数尺度で投与群間の差 0.185 を検出する確率が約 90%以上であった。この差が得られれば、プラセボ群に対しエスゾピクロン 3 mg 群の中途覚醒時間が 20%減少したことになる。</p> <p>しかし、被験者の登録遅延のため、二重盲検期は約 150 例をエスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で無作為化して終了し、パイロット試験に変更した。パイロット試験への変更を踏まえて有効性評価項目の有意性検定はすべて片側検定に変更した。約 140 例が 4 週間の投与期間を終えれば、有意水準片側 5%と設定し、約 65%以上の確率で対数尺度における投与群間の差 0.185 が検出できることになる。この差はプラセボ群に対しエスゾピクロン 3 mg 群の中途覚醒時間の平均が 20%短縮したことに相応する。</p> |
| 目標症例数        | 140 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 実施施設         | 50 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-394 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-055 試験）

| 観察・検査項目                                              | スクリーニング         | 投与前     |         | 二重盲検期   |                 | 休薬期     |
|------------------------------------------------------|-----------------|---------|---------|---------|-----------------|---------|
|                                                      | Visit 1         | Visit 2 | Visit 3 | Visit 4 | Visit 5         | Visit 6 |
| 次来院日までの日数                                            | 5～14            | 3～7     | 14±2    | 14±2    | 14±2            | 治験終了    |
| 同意取得                                                 | ○               |         |         |         |                 |         |
| 選択基準・除外基準の確認                                         | ○               | ○       |         |         |                 |         |
| 既往歴／睡眠歴<br>／リウマチ病歴                                   | ○               |         |         |         |                 |         |
| 身体所見                                                 | ○               |         |         |         | ○               |         |
| 適格性の確認                                               |                 |         | ○       |         |                 |         |
| バイタルサイン                                              | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 身長, 体重                                               | ○ <sup>a)</sup> |         |         |         | ○ <sup>a)</sup> |         |
| 臨床検査 <sup>b)</sup>                                   | ○               |         | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 12誘導心電図                                              | ○               |         |         |         | ○               |         |
| アクチグラフ測定開始                                           |                 | ○       |         |         |                 |         |
| アクチグラフ記録回収                                           |                 |         | ○       |         |                 |         |
| 自動音声応答システムのトレーニング／確認                                 |                 | ○       | ○       | ○       | ○               |         |
| 関節リウマチの関節部位評価                                        |                 |         | ○       |         | ○               |         |
| 被験者の概括評価                                             |                 |         | ○       |         | ○               |         |
| 医師の概括評価                                              |                 |         | ○       |         | ○               |         |
| 疼痛の重症度評価                                             |                 |         | ○       |         | ○               |         |
| Health Assessment<br>Questionnaire Disability Index. |                 |         | ○       |         | ○               |         |
| 不眠重症度 (ISI)                                          |                 |         | ○       | ○       | ○               | ○       |
| エプワース眠気尺度                                            |                 |         | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 関節自己評価                                               |                 |         | ○       |         | ○               | ○       |
| SF-36                                                |                 |         | ○       |         | ○               | ○       |
| 無作為化                                                 |                 |         | ○       |         |                 |         |
| 治験薬の処方／回収                                            |                 | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 医学的事象調査票                                             | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 併用薬剤                                                 | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 有害事象                                                 |                 | ○       | ○       | ○       | ○               | ○       |
| 制限規定の確認                                              | ○               | ○       | ○       | ○       | ○               |         |

a)身長は Visit 1 のみ測定。体重は Visit 1 及び Visit 5 に測定。

b)各来院時に治験実施計画書で規定された臨床検査項目を測定

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.33.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-99 に示した。スクリーニングされた症例は 210 例であった。このうちスクリーニングの脱落例は 55 例であった。無作為割付けされた 153 例が治験薬を服用したため、153 例（プラセボ群 76 例, エスゾピクロン 3 mg 群 77 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-395 に示した。ITT（153 例）のうち中止例はプラセボ群 7 例（9.2%）、エスゾピクロン 3 mg 群 4 例（5.2%）であり、主な中止例の内訳は「有害事象」がプラセボ群 3 例（3.9%）、エスゾピクロン 3 mg 群 2 例（2.6%）であった。

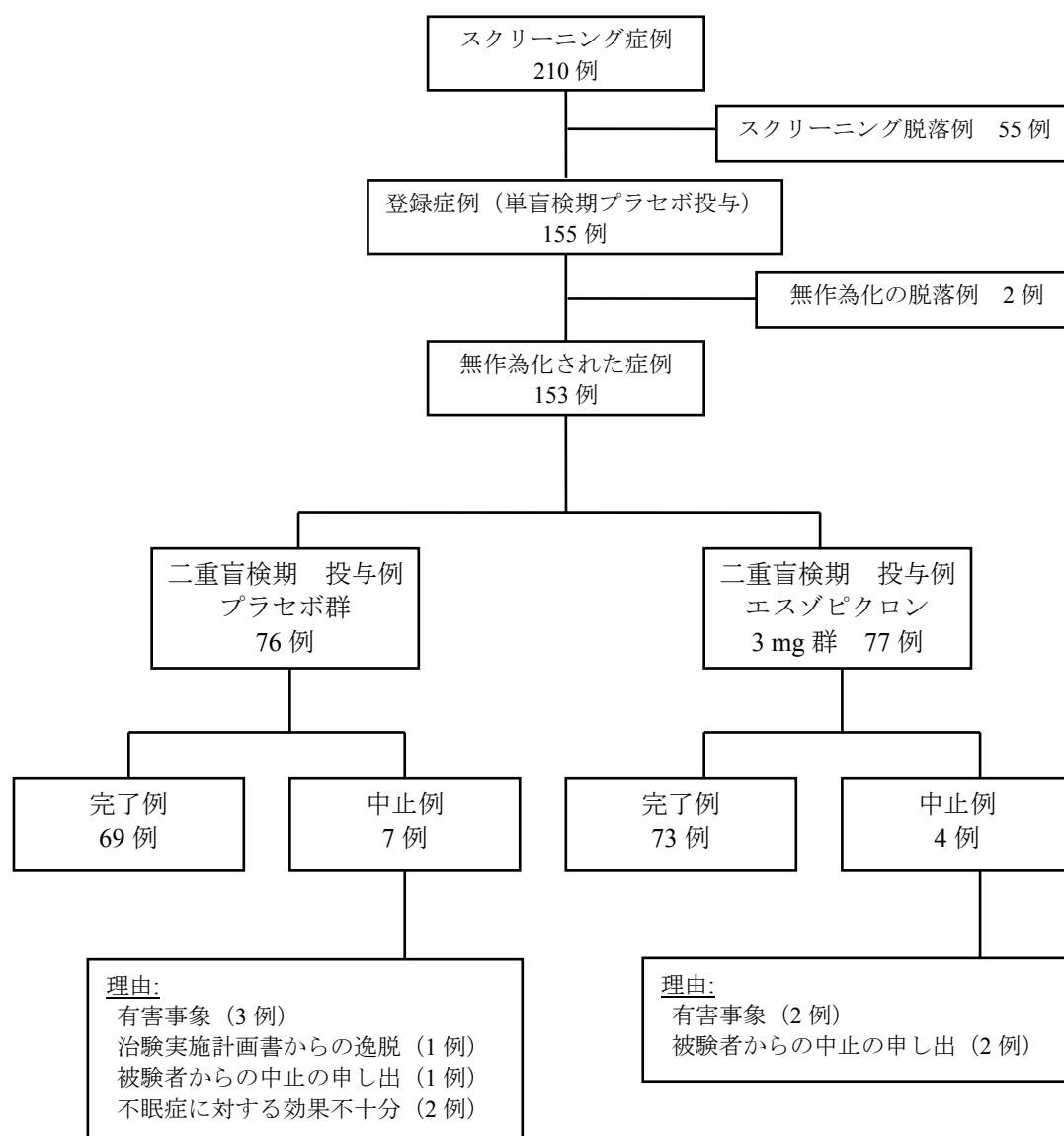


図 2.7.6-99 症例の内訳（外国 190-055 試験）

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 10.1-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-395 中止例の内訳（外国 190-055 試験）

|               | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | 合計         |
|---------------|-----------|-------------------|------------|
| 無作為割付された症例 合計 | 76        | 77                | 153        |
| 完了例           | 69 (90.8) | 73 (94.8)         | 142 (92.8) |
| 中止例           | 7 (9.2)   | 4 (5.2)           | 11 (7.2)   |
| 中止理由          |           |                   |            |
| 有害事象          | 3 (3.9)   | 2 (2.6)           | 5 (3.3)    |
| 治験実施計画書からの逸脱  | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 1 (0.7)    |
| 被験者からの中止の申し出  | 1 (1.3)   | 2 (2.6)           | 3 (2.0)    |
| 不眠症に対する効果不十分  | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 2 (1.3)    |

数値は例数, ( ) 内は無作為割付された症例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 10.1-1 から抜粋)

**2.7.6.33.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 153 例における被験者背景を表 2.7.6-396 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-396 被験者背景（外国 190-055 試験）

| 項目             |                         | 分類                                                                                         | プラセボ群<br>(n=76)                                                                  | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=77)                                                     |
|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢（歳）          |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 51.86 ± 9.48<br>27 - 64                                                          | 52.29 ± 8.11<br>27 - 64                                                         |
| 性別             |                         | 男<br>女                                                                                     | 14 (18.4)<br>62 (81.6)                                                           | 6 (7.8)<br>71 (92.2)                                                            |
| 男              | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 178.24 ± 6.90<br>162.31 - 187.96                                                 | 176.74 ± 6.24<br>168.91 - 185.42                                                |
|                | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 98.01 ± 18.22<br>76.20 - 141.52                                                  | 86.03 ± 15.50<br>66.68 - 108.86                                                 |
|                | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 30.79 ± 4.85<br>24.82 - 40.06                                                    | 27.39 ± 3.55<br>22.89 - 21.66                                                   |
| 女              | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 164.39 ± 7.24<br>143.51 - 187.96                                                 | 162.30 ± 7.97<br>134.62 - 180.34                                                |
|                | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 83.10 ± 20.23<br>50.80 - 135.17                                                  | 80.92 ± 21.99<br>41.19 - 140.62                                                 |
|                | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 30.65 ± 6.60<br>20.60 - 44.75                                                    | 30.96 ± 9.60<br>14.66 - 77.59                                                   |
| 通常の睡眠潜時        |                         | 10 分未満<br>10 分以上 14 分以下<br>15 分以上 29 分以下<br>30 分以上 44 分以下<br>45 分以上 59 分以下<br>60 分以上<br>不明 | 0 (0.0)<br>4 (5.3)<br>8 (10.5)<br>26 (34.2)<br>25 (32.9)<br>13 (17.1)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (2.6)<br>7 (9.1)<br>29 (37.7)<br>15 (19.5)<br>23 (29.9)<br>1 (1.3) |
| 通常の総睡眠時間       |                         | 5 時間以下<br>5～6 時間以下<br>6～6.5 時間以下<br>6.5～7 時間以下<br>7～8 時間以下<br>8 時間～<br>不明                  | 28 (36.8)<br>31 (40.8)<br>15 (19.7)<br>2 (2.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 39 (50.6)<br>27 (35.1)<br>10 (13.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 通常の中途覚醒回数      |                         | 0 回<br>1～2 回<br>3～5 回<br>6 回以上<br>不明                                                       | 0 (0.0)<br>19 (25.0)<br>52 (68.4)<br>5 (6.6)<br>0 (0.0)                          | 0 (0.0)<br>16 (20.8)<br>52 (67.5)<br>9 (11.7)<br>0 (0.0)                        |
| 通常の間<br>夜間覚醒時間 |                         | 0 分<br>45 分未満<br>45 分以上 1.5 時間以下<br>1.5 時間～<br>不明                                          | 0 (0.0)<br>4 (5.3)<br>57 (75.0)<br>15 (19.7)<br>0 (0.0)                          | 0 (0.0)<br>7 (9.1)<br>53 (68.8)<br>16 (20.8)<br>1 (1.3)                         |

性別、通常の睡眠潜時、通常の総睡眠時間、通常の中途覚醒回数、通常の間  
夜間覚醒時間の数値は例数（%）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.1.3.2、表 14.1.4 から抜粋し改変）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.33.4 有効性の結果****2.7.6.33.4.1 中途覚醒時間（主要評価項目）**

ITT における中途覚醒時間を表 2.7.6-397 に示し、中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-100 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における中途覚醒時間の中央値はそれぞれ [プラセボ群 40.0 分, エスゾピクロン 3 mg 群 20.0 分 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [40.0 分, 22.9 分 (投与後 2 週)], [38.6 分, 20.0 分 (投与後 3 週)], [27.9 分, 15.0 分 (投与後 4 週)], [40.7 分, 23.9 分 (二重盲検期の平均)] であり, 投与 4 週後を除くすべての評価時期においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒時間を有意に短縮した (投与後 1 週:  $p=0.0001$ , 2 週:  $p=0.0186$ , 3 週:  $p=0.0297$ , 二重盲検期の平均:  $p=0.0020$ ; 分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-397 中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期                  | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|-----------------------|------------|-----------------|--------------------------|
| 投与前                   | 例数         | 76              | 76                       |
|                       | 平均値        | 72.9            | 77.2                     |
|                       | 標準偏差       | 56.9            | 59.6                     |
|                       | 中央値        | 54.8            | 58.0                     |
|                       | 最小値-最大値    | 1.7 – 322.5     | 0.0 – 232.5              |
| 投与後1週 (主要<br>エンドポイント) | 例数         | 74              | 77                       |
|                       | 平均値        | 56.8            | 33.9                     |
|                       | 標準偏差       | 50.9            | 40.6                     |
|                       | 中央値        | 40.0            | 20.0                     |
|                       | 最小値-最大値    | 0.0 – 287.3     | 0.0 – 215.7              |
|                       | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0001                 |
| 投与後2週                 | 例数         | 71              | 74                       |
|                       | 平均値        | 49.6            | 42.7                     |
|                       | 標準偏差       | 41.9            | 49.8                     |
|                       | 中央値        | 40.0            | 22.9                     |
|                       | 最小値-最大値    | 0.0 – 207.9     | 0.0 – 227.1              |
|                       | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0186                 |
| 投与後3週                 | 例数         | 70              | 75                       |
|                       | 平均値        | 49.4            | 38.6                     |
|                       | 標準偏差       | 42.3            | 43.2                     |
|                       | 中央値        | 38.6            | 20.0                     |
|                       | 最小値-最大値    | 0.0 – 195.0     | 0.0 – 184.3              |
|                       | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0297                 |
| 投与後4週                 | 例数         | 67              | 76                       |
|                       | 平均値        | 39.5            | 31.3                     |
|                       | 標準偏差       | 37.7            | 37.9                     |
|                       | 中央値        | 27.9            | 15.0                     |
|                       | 最小値-最大値    | 0.0 – 180.0     | 0.0 – 150.0              |
|                       | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0517                 |
| 二重盲検期の平均              | 例数         | 75              | 77                       |
|                       | 平均値        | 50.8            | 37.3                     |
|                       | 標準偏差       | 39.4            | 36.8                     |
|                       | 中央値        | 40.7            | 23.9                     |
|                       | 最小値-最大値    | 3.9 – 187.2     | 0.0 – 172.9              |
|                       | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0020                 |

外れ値 (>540分) は除外した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。(添付資料5.3.5.1.12の表11.4.1-1から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

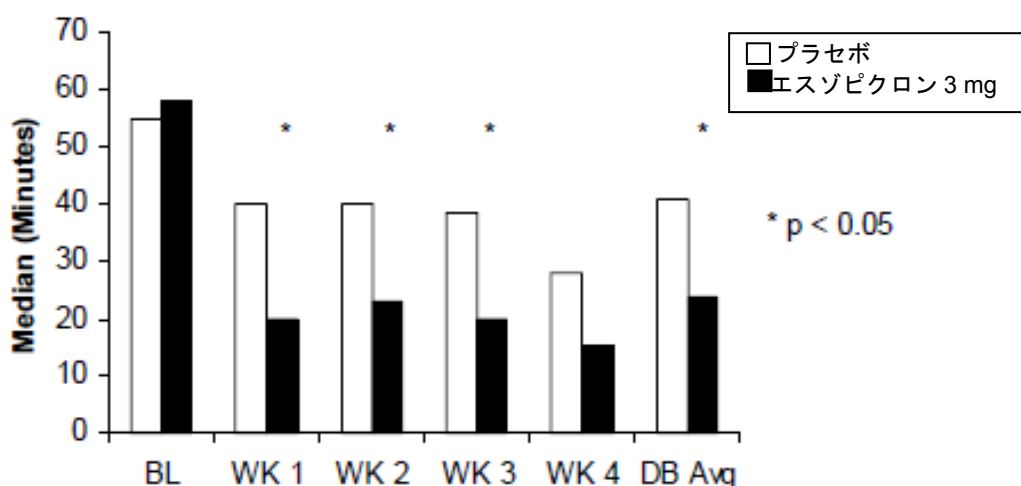


図 2.7.6-100 中途覚醒時間（中央値）の投与後4週までの経時変化  
(ITT) (外国 190-055 試験)

外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.1-1)

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週 :  $p < 0.0001$ , 2 週 :  $p = 0.0017$ , 3 週 :  $p = 0.0055$ , 4 週 :  $p = 0.0078$ , 二重盲検期の平均 :  $p = 0.0002$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から投与後 1 週（主要エンドポイント）の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では-42.9 分, プラセボ群では-16.1 分であった。

#### 2.7.6.33.4.2 中途覚醒回数（副次評価項目）

ITT における中途覚醒回数を表 2.7.6-398 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における中途覚醒回数の中央値はそれぞれ [プラセボ群 2.0 回, エスゾピクロン 3 mg 群 1.2 回 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [1.7 回, 1.1 回 (投与後 2 週)], [1.8 回, 1.1 回 (投与後 3 週)], [1.7 回, 1.0 回 (投与後 4 週)], [1.8 回, 1.2 回 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒回数を有意に減少させた（投与後 1 週 :  $p = 0.0002$ , 2 週 :  $p = 0.0007$ , 3 週 :  $p = 0.0201$ , 4 週 :  $p = 0.0283$ , 二重盲検期の平均 :  $p = 0.0021$ ; 分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-398 中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 中途覚醒回数 (回) | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|------------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数         | 76              | 76                       |
|          | 平均値        | 2.7             | 2.4                      |
|          | 標準偏差       | 1.4             | 1.3                      |
|          | 中央値        | 2.5             | 2.4                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.3 - 7.3       | 0.0 - 6.0                |
| 投与後1週    | 例数         | 74              | 77                       |
|          | 平均値        | 2.1             | 1.4                      |
|          | 標準偏差       | 1.3             | 1.1                      |
|          | 中央値        | 2.0             | 1.2                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 - 7.3       | 0.0 - 6.6                |
|          | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0002                 |
| 投与後2週    | 例数         | 71              | 74                       |
|          | 平均値        | 1.9             | 1.3                      |
|          | 標準偏差       | 1.4             | 1.1                      |
|          | 中央値        | 1.7             | 1.1                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 - 6.1       | 0.0 - 4.7                |
|          | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0007                 |
| 投与後3週    | 例数         | 70              | 75                       |
|          | 平均値        | 1.8             | 1.4                      |
|          | 標準偏差       | 1.3             | 1.2                      |
|          | 中央値        | 1.8             | 1.1                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 - 6.9       | 0.0 - 5.2                |
|          | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0201                 |
| 投与後4週    | 例数         | 67              | 76                       |
|          | 平均値        | 1.6             | 1.3                      |
|          | 標準偏差       | 1.2             | 1.1                      |
|          | 中央値        | 1.7             | 1.0                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.0 - 5.3       | 0.0 - 4.0                |
|          | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0283                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数         | 75              | 77                       |
|          | 平均値        | 1.9             | 1.4                      |
|          | 標準偏差       | 1.2             | 1.1                      |
|          | 中央値        | 1.8             | 1.2                      |
|          | 最小値-最大値    | 0.2 - 6.4       | 0.0 - 4.6                |
|          | プラセボ群との比較  |                 | p=0.0021                 |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料5.3.5.1.12の表11.4.2.1-1から抜粋)

投与後 1, 2 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒回数の変化量に有意差がみられた (投与後 1 週 : p=0.0009, 2 週 : p=0.0016, 二重盲検期の平均 : p=0.0065 ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。投与前から投与後 1 週, 2 週, 二重盲検期の平均の平均変化量はそれぞれ [エスゾピクロン 3 mg 群-1.0 回, プラセボ群-0.6 回 (以下, 同様の順序で記載)], (-1.1 回, -0.8 回), (-1.0 回, -0.8 回)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

であった。

**2.7.6.33.4.3 総睡眠時間（副次評価項目）**

ITT における総睡眠時間を表 2.7.6-399 に示し、総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-101 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における総睡眠時間の中央値はそれぞれ [プラセボ群 364.7 分, エスゾピクロン 3 mg 群 402.0 分 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [380.0 分, 400.5 分 (投与後 2 週)], [378.8 分, 407.1 分 (投与後 3 週)], [383.5 分, 400.8 分 (投与後 4 週)], [380.7 分, 410.5 分 (二重盲検期の平均)] であり, 投与後 1, 3 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して総睡眠時間を有意に延長させた (投与後 1 週:  $p=0.0003$ , 3 週:  $p=0.0029$ , 二重盲検期の平均:  $p=0.0009$ ; 分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-399 総睡眠時間 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数        | 76              | 76                       |
|          | 平均値       | 329.7           | 328.2                    |
|          | 標準偏差      | 85.8            | 84.5                     |
|          | 中央値       | 349.6           | 329.0                    |
|          | 最小値-最大値   | 60.0 – 550.0    | 75.0 – 535.0             |
| 投与後1週    | 例数        | 74              | 77                       |
|          | 平均値       | 350.1           | 397.2                    |
|          | 標準偏差      | 87.2            | 63.1                     |
|          | 中央値       | 364.7           | 402.0                    |
|          | 最小値-最大値   | 51.4 – 501.4    | 145.7 – 520.0            |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0003                 |
| 投与後2週    | 例数        | 71              | 75                       |
|          | 平均値       | 372.7           | 390.2                    |
|          | 標準偏差      | 89.7            | 84.1                     |
|          | 中央値       | 380.0           | 400.5                    |
|          | 最小値-最大値   | 60.0 – 574.3    | 0.0 – 530.0              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0626                 |
| 投与後3週    | 例数        | 70              | 75                       |
|          | 平均値       | 360.2           | 402.2                    |
|          | 標準偏差      | 91.5            | 66.8                     |
|          | 中央値       | 378.8           | 407.1                    |
|          | 最小値-最大値   | 84.0 – 547.5    | 187.9 – 525.3            |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0029                 |
| 投与後4週    | 例数        | 68              | 76                       |
|          | 平均値       | 370.8           | 394.9                    |
|          | 標準偏差      | 88.8            | 67.3                     |
|          | 中央値       | 383.5           | 400.8                    |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 497.1     | 130.0 – 516.9            |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0793                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 75              | 77                       |
|          | 平均値       | 361.3           | 397.4                    |
|          | 標準偏差      | 79.3            | 61.7                     |
|          | 中央値       | 380.7           | 410.5                    |
|          | 最小値-最大値   | 49.6 – 523.3    | 165.4 – 521.4            |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0009                 |

外れ値 (>840 分) は除外した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.2.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

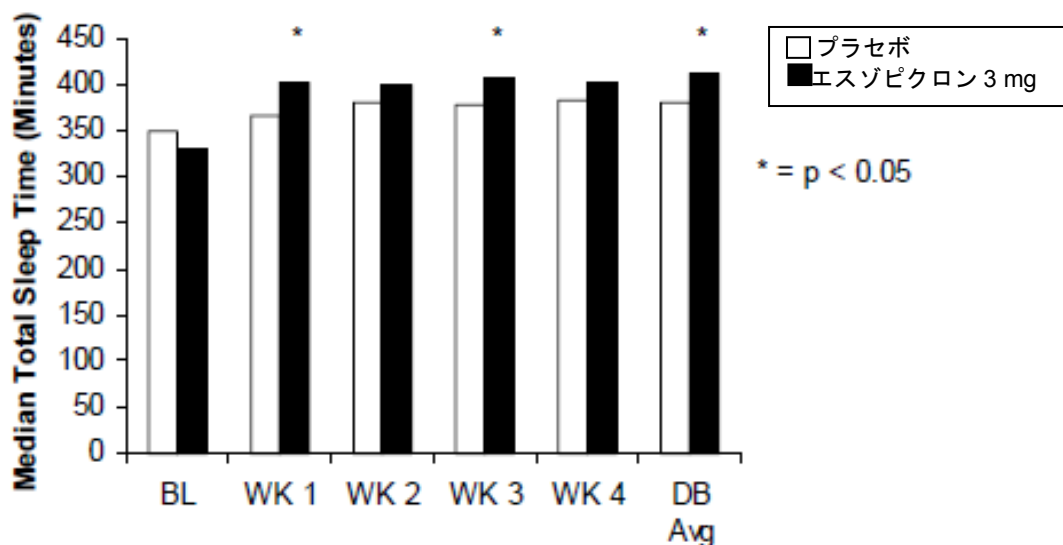


図 2.7.6-101 総睡眠時間（中央値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）  
（外国 190-055 試験）

外れ値（>840 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.2.2-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの総睡眠時間の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週：p<0.0001, 2 週：p=0.0232, 3 週：p<0.0001, 4 週：p=0.0137, 二重盲検期の平均：p<0.0001；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では 69.0 分, プラセボ群では 31.2 分であった。

#### 2.7.6.33.4.4 睡眠効率（副次評価項目）

ITT における睡眠効率を表 2.7.6-400 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠効率の中央値はそれぞれ [プラセボ群 82.4%, エスゾピクロン 3 mg 群 86.8% (投与後 1 週；以下同様の順序で記載)], [87.2%, 88.0% (投与後 2 週)], [83.2%, 87.9% (投与後 3 週)], [85.1%, 87.2% (投与後 4 週)], [83.9%, 86.9% (二重盲検期の平均)] であり, 投与後 1, 3 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠効率を有意に増加させた（投与後 1 週：p=0.0059, 3 週：p=0.0201, 二重盲検期の平均：p=0.0203；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-400 睡眠効率 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 睡眠効率 (%)  | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数        | 75              | 75                       |
|          | 平均値       | 76.9            | 76.0                     |
|          | 標準偏差      | 12.9            | 13.3                     |
|          | 中央値       | 78.9            | 76.3                     |
|          | 最小値-最大値   | 46.7 – 97.7     | 48.1 – 100.0             |
| 投与後1週    | 例数        | 74              | 76                       |
|          | 平均値       | 78.8            | 84.7                     |
|          | 標準偏差      | 14.4            | 11.5                     |
|          | 中央値       | 82.4            | 86.8                     |
|          | 最小値-最大値   | 36.7 – 100.0    | 55.3 – 100.0             |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0059                 |
| 投与後2週    | 例数        | 71              | 74                       |
|          | 平均値       | 83.0            | 85.3                     |
|          | 標準偏差      | 12.2            | 11.9                     |
|          | 中央値       | 87.2            | 88.0                     |
|          | 最小値-最大値   | 43.3 – 100.0    | 49.8 – 100.0             |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0862                 |
| 投与後3週    | 例数        | 69              | 74                       |
|          | 平均値       | 80.5            | 85.9                     |
|          | 標準偏差      | 14.0            | 9.9                      |
|          | 中央値       | 83.2            | 87.9                     |
|          | 最小値-最大値   | 22.4 – 100.0    | 58.6 – 99.6              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0201                 |
| 投与後4週    | 例数        | 67              | 75                       |
|          | 平均値       | 83.0            | 85.2                     |
|          | 標準偏差      | 12.3            | 11.0                     |
|          | 中央値       | 85.1            | 87.2                     |
|          | 最小値-最大値   | 45.4 – 100.0    | 59.3 – 100.0             |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.1526                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 75              | 77                       |
|          | 平均値       | 81.1            | 85.3                     |
|          | 標準偏差      | 12.2            | 9.4                      |
|          | 中央値       | 83.9            | 86.9                     |
|          | 最小値-最大値   | 38.4 – 97.2     | 61.8 – 100.0             |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0203                 |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.2.3-1 から抜粋)

投与後 1, 2, 3 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠効率の変化量を有意に増加させた (投与後 1 週:  $p=0.0004$ , 2 週:  $p=0.0384$ , 3 週:  $p=0.0011$ , 二重盲検期の平均:  $p=0.0025$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では 9.0%, プラセボ群では



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

4.2%であった。

**2.7.6.33.4.5 睡眠潜時（副次評価項目）**

ITT のうちスクリーニング時の睡眠潜時が 30 分以上の被験者における睡眠潜時を表 2.7.6-401 に、睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-102 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠潜時の中央値はそれぞれ [プラセボ群 43.8 分, エスゾピクロン 3 mg 群 27.0 分 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [31.7 分, 30.8 分 (投与後 2 週)], [36.1 分, 23.6 分 (投与後 3 週)], [32.7 分, 22.2 分 (投与後 4 週)], [46.6 分, 33.4 分 (二重盲検期の平均)] であり, 投与後 1, 3, 4 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠潜時を有意に短縮させた (投与後 1 週:  $p=0.0005$ , 3 週:  $p=0.0064$ , 4 週:  $p=0.0036$ , 二重盲検期の平均:  $p=0.0016$ ; 分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-401 睡眠潜時 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数        | 64              | 66                       |
|          | 平均値       | 88.3            | 99.0                     |
|          | 標準偏差      | 84.5            | 89.2                     |
|          | 中央値       | 53.8            | 63.8                     |
|          | 最小値-最大値   | 19.0 - 460.8    | 5.0 - 464.0              |
| 投与後1週    | 例数        | 62              | 67                       |
|          | 平均値       | 68.3            | 42.2                     |
|          | 標準偏差      | 68.8            | 49.7                     |
|          | 中央値       | 43.8            | 27.0                     |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 360.3     | 0.0 - 265.7              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0005                 |
| 投与後2週    | 例数        | 59              | 65                       |
|          | 平均値       | 56.0            | 50.4                     |
|          | 標準偏差      | 68.7            | 74.4                     |
|          | 中央値       | 31.7            | 30.8                     |
|          | 最小値-最大値   | 8.6 - 366.0     | 0.43 - 540.0             |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0586                 |
| 投与後3週    | 例数        | 58              | 65                       |
|          | 平均値       | 66.0            | 36.9                     |
|          | 標準偏差      | 81.0            | 38.7                     |
|          | 中央値       | 36.1            | 23.6                     |
|          | 最小値-最大値   | 0.0-444.0       | 0.0 - 196.7              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0064                 |
| 投与後4週    | 例数        | 56              | 66                       |
|          | 平均値       | 63.0            | 39.4                     |
|          | 標準偏差      | 81.9            | 48.3                     |
|          | 中央値       | 32.7            | 22.2                     |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 - 441.0     | 0.0 - 292.5              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0036                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 63              | 67                       |
|          | 平均値       | 64.8            | 41.8                     |
|          | 標準偏差      | 66.3            | 43.4                     |
|          | 中央値       | 46.6            | 33.4                     |
|          | 最小値-最大値   | 2.3 - 399.0     | 0.1 - 265.3              |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0016                 |

外れ値 (>540 分) は除外した。スクリーニング時の睡眠潜時が 30 分以上の被験者を対象に解析した。プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.2.4-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

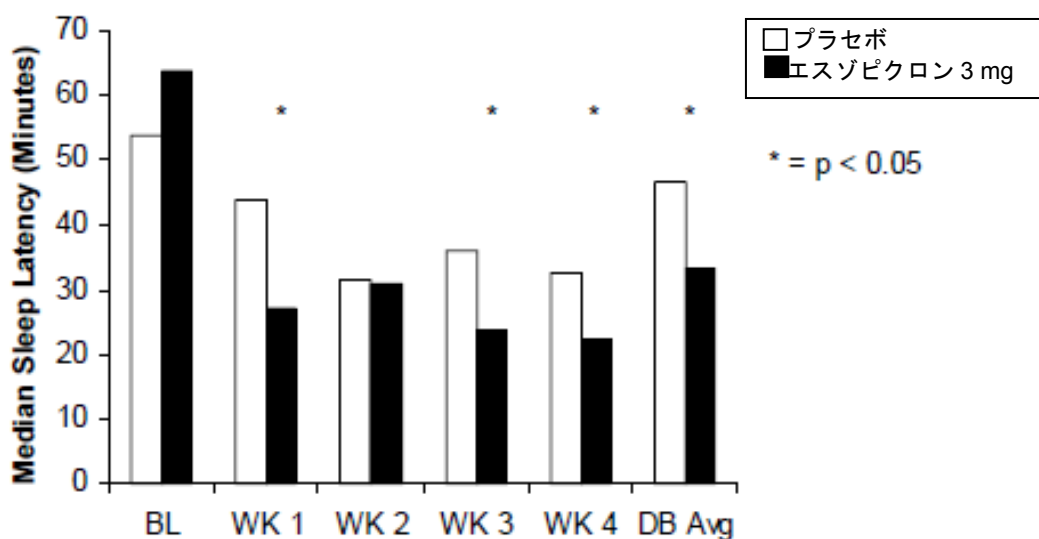


図 2.7.6-102 睡眠潜時（中央値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）  
（外国 190-055 試験）

外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.2.4-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠潜時の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週：p=0.0003, 2 週：p=0.0071, 3 週：p=0.0010, 4 週：p=0.0005, 二重盲検期の平均：p<0.0001；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では-57.3 分, プラセボ群では-23.7 分であり, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて 33.6 分の短縮がみられた。

#### 2.7.6.33.4.6 睡眠の質（副次評価項目）

ITT における睡眠の質を表 2.7.6-402 に, 睡眠の質の中央値を図 2.7.6-103 に示した。睡眠の質は 0（悪かった）から 10（非常によかった）とした整数値（スコア）の評価で行った。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠の質の中央値はそれぞれ [プラセボ群 5.9, エスゾピクロン 3 mg 群 7.5（投与後 1 週；以下同様の順序で記載）], [6.5, 7.5（投与後 2 週）], [6.0, 7.4（投与後 3 週）], [6.7, 7.6（投与後 4 週）], [6.4, 7.5（二重盲検期の平均）] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠の質のスコアが有意に高かった（投与後 1 週：p<0.0001, 2 週：p<0.0001, 3 週：p=0.0003, 4 週：p=0.0027, 二重盲検期の平均：p<0.0001；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-402 睡眠の質 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 睡眠の質      | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数        | 76              | 76                       |
|          | 平均値       | 5.2             | 5.5                      |
|          | 標準偏差      | 1.6             | 1.7                      |
|          | 中央値       | 5.5             | 5.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 0.3 – 8.9       | 0.8 – 9.3                |
| 投与後1週    | 例数        | 74              | 77                       |
|          | 平均値       | 5.7             | 7.3                      |
|          | 標準偏差      | 1.7             | 1.6                      |
|          | 中央値       | 5.9             | 7.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.0 – 9.3       | 2.8 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |
| 投与後2週    | 例数        | 71              | 74                       |
|          | 平均値       | 6.1             | 7.2                      |
|          | 標準偏差      | 1.8             | 1.9                      |
|          | 中央値       | 6.5             | 7.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.1 – 10.0      | 1.8 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |
| 投与後3週    | 例数        | 70              | 75                       |
|          | 平均値       | 6.0             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 2.1             | 1.9                      |
|          | 中央値       | 6.0             | 7.4                      |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 10.0      | 1.4 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0003                 |
| 投与後4週    | 例数        | 67              | 76                       |
|          | 平均値       | 6.4             | 7.2                      |
|          | 標準偏差      | 1.9             | 2.1                      |
|          | 中央値       | 6.7             | 7.6                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.4 – 10.0      | 1.2 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0027                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 75              | 77                       |
|          | 平均値       | 6.0             | 7.2                      |
|          | 標準偏差      | 1.7             | 1.7                      |
|          | 中央値       | 6.4             | 7.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.2 – 9.0       | 2.0 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.2.5-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

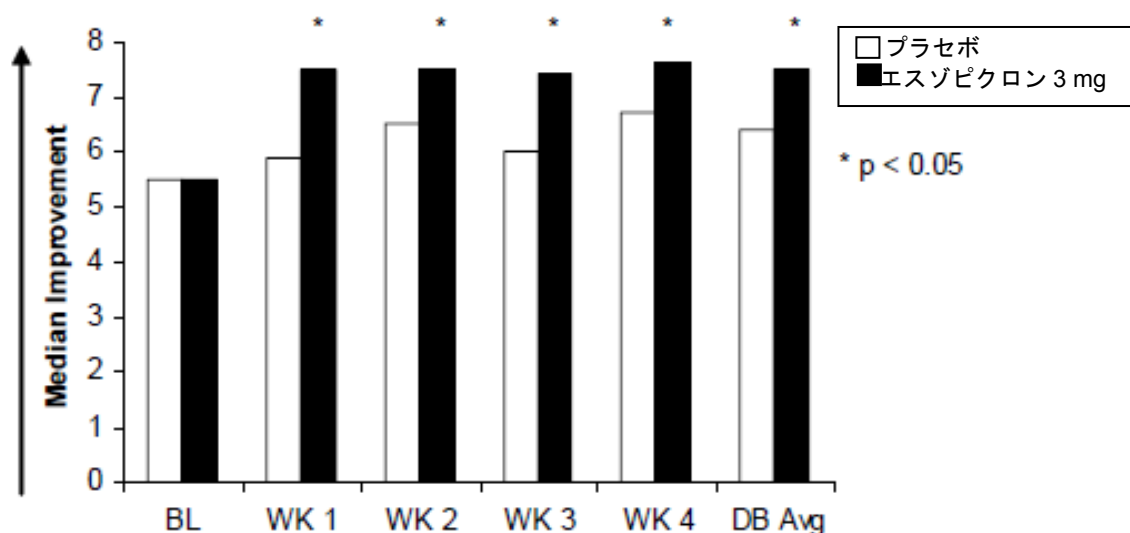


図 2.7.6-103 睡眠の質（中央値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）  
（外国 190-055 試験）

（添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.2.5-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠の質の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0009$ , 3 週： $p=0.0008$ , 4 週： $p=0.0104$ , 二重盲検期の平均： $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前からの各評価時期の平均変化量は同様であった。

#### 2.7.6.33.4.7 睡眠の深さ（副次評価項目）

ITT における睡眠の深さを表 2.7.6-403 に、睡眠の深さの中央値を図 2.7.6-104 に示した。睡眠の深さは 0（非常に浅い）から 10（非常に深い）とした整数値（スコア）の評価で行った。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠の深さの中央値はそれぞれ [プラセボ群 5.8, エスゾピクロン 3 mg 群 7.3（投与後 1 週；以下同様の順序で記載）], [6.2, 7.5（投与後 2 週）], [6.2, 7.4（投与後 3 週）], [6.5, 7.5（投与後 4 週）], [6.3, 7.3（二重盲検期の平均）] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠の深さのスコアを有意に高かった（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p<0.0001$ , 3 週： $p<0.0001$ , 4 週： $p=0.0045$ , 二重盲検期の平均： $p<0.0001$ ；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-403 睡眠の深さ (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期     | 睡眠の深さ     | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前      | 例数        | 76              | 76                       |
|          | 平均値       | 5.0             | 5.5                      |
|          | 標準偏差      | 1.8             | 1.9                      |
|          | 中央値       | 5.1             | 5.6                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.0 – 8.6       | 0.0 – 10.0               |
| 投与後1週    | 例数        | 74              | 77                       |
|          | 平均値       | 5.8             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 1.8             | 1.6                      |
|          | 中央値       | 5.8             | 7.3                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.0 – 9.5       | 2.0 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |
| 投与後2週    | 例数        | 71              | 74                       |
|          | 平均値       | 6.0             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 1.9             | 2.0                      |
|          | 中央値       | 6.2             | 7.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.1 – 10.0      | 1.8 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |
| 投与後3週    | 例数        | 70              | 75                       |
|          | 平均値       | 5.9             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 2.0             | 2.0                      |
|          | 中央値       | 6.2             | 7.4                      |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 10.0      | 1.4 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |
| 投与後4週    | 例数        | 67              | 76                       |
|          | 平均値       | 6.4             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 2.0             | 1.9                      |
|          | 中央値       | 6.5             | 7.5                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.4 – 10.0      | 1.2 – 10.0               |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p=0.0045                 |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 75              | 77                       |
|          | 平均値       | 6.0             | 7.1                      |
|          | 標準偏差      | 1.8             | 1.7                      |
|          | 中央値       | 6.3             | 7.3                      |
|          | 最小値-最大値   | 1.2 – 9.2       | 2.1 – 9.8                |
|          | プラセボ群との比較 |                 | p<0.0001                 |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.2.6-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

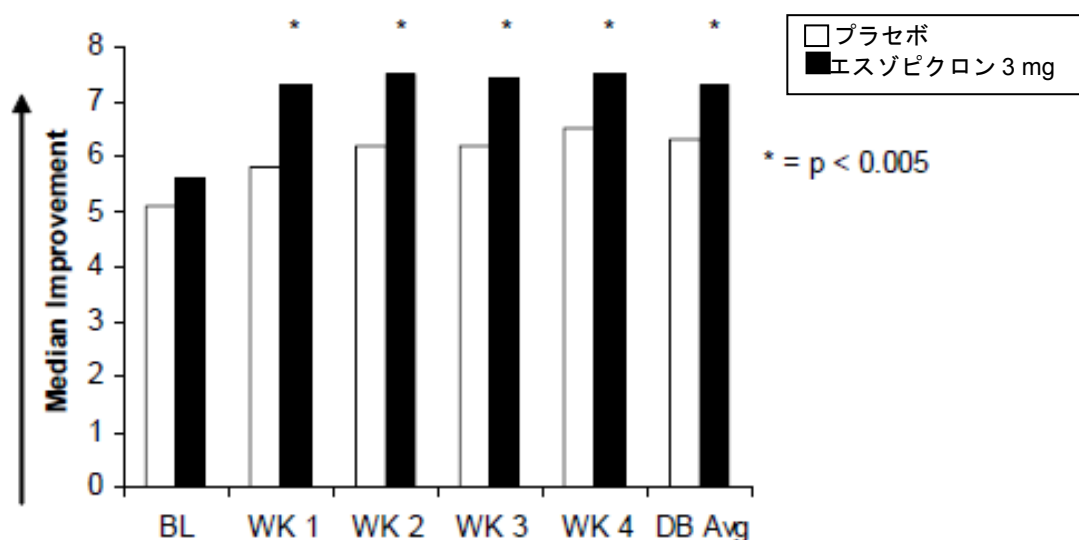


図 2.7.6-104 睡眠の深さ（中央値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）  
（外国 190-055 試験）

（添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.2.6-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠の深さの変化量に有意差がみられた（投与後 1 週：p<0.0001, 2 週：p=0.0009, 3 週：p=0.0008, 4 週：p=0.0104, 二重盲検期の平均：p<0.0001；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前からの各評価時期の平均変化量は同様であった。

#### 2.7.6.33.4.8 翌日の機能（副次評価項目）

翌日の機能（日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力）は 10 ポイントのスケールにより評価した。スコアが高いほど翌日の機能が良いことを示す。

ITT における二重盲検期の平均の評価結果を表 2.7.6-404 に、その中央値を図 2.7.6-105 に示した。

二重盲検期の平均におけるすべての評価項目（日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力）の中央値において、エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較してスコアが有意に高かった（すべて p<0.005；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-404 翌日の機能 (ITT) (外国 190-055 試験 ; 二重盲検期の平均)

| 評価項目                         | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|------------------------------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>a)</sup> | 例数        | 75              | 77                       |
|                              | 平均値       | 6.36            | 7.00                     |
|                              | 標準偏差      | 1.70            | 1.71                     |
|                              | 中央値       | 6.31            | 7.32                     |
|                              | 最小値-最大値   | 1.46 – 10.00    | 2.13 – 9.95              |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0050        |                          |
| 集中力 <sup>b)</sup>            | 例数        | 75              | 77                       |
|                              | 平均値       | 6.94            | 7.36                     |
|                              | 標準偏差      | 1.61            | 1.66                     |
|                              | 中央値       | 7.21            | 7.68                     |
|                              | 最小値-最大値   | 1.60 – 10.00    | 2.29 – 10.00             |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0331        |                          |
| 身体健康感 <sup>b)</sup>          | 例数        | 75              | 77                       |
|                              | 平均値       | 6.50            | 6.92                     |
|                              | 標準偏差      | 1.52            | 1.55                     |
|                              | 中央値       | 6.54            | 7.22                     |
|                              | 最小値-最大値   | 1.60 – 9.42     | 3.04 – 9.46              |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0295        |                          |
| 日中の活動能力 <sup>b)</sup>        | 例数        | 75              | 77                       |
|                              | 平均値       | 6.66            | 7.17                     |
|                              | 標準偏差      | 1.50            | 1.53                     |
|                              | 中央値       | 6.69            | 7.41                     |
|                              | 最小値-最大値   | 1.64 – 9.70     | 2.79 – 9.74              |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0078        |                          |

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

a) 0=非常に眠かった (very sleepy), 10=十分に覚醒していた (wide awake and alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.2.1.8, 表 14.2.1.9, 表 14.2.1.10, 表 14.2.1.11 から抜粋し改変)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

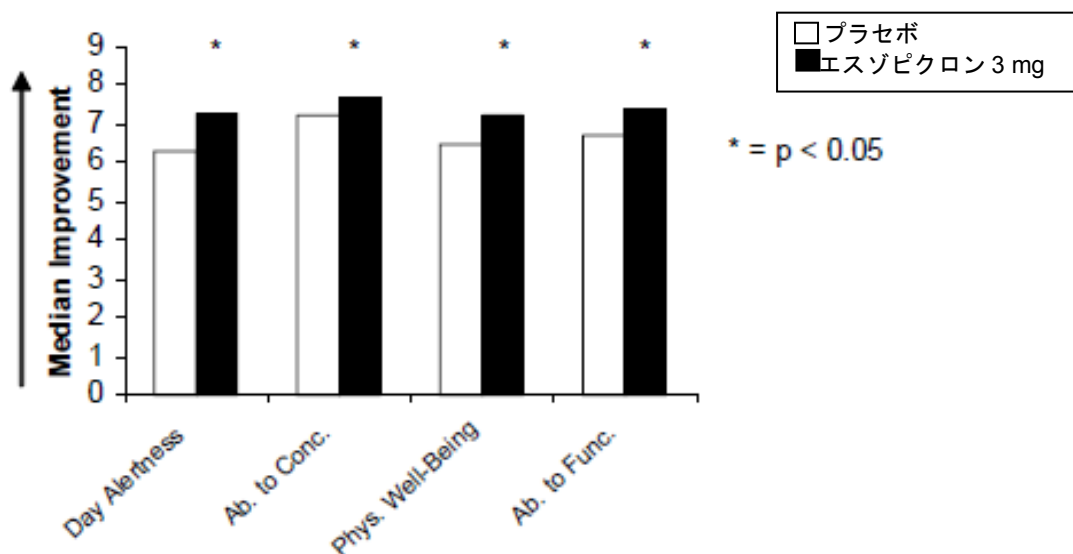


図 2.7.6-105 翌日の機能（中央値）の二重盲検期の平均（ITT）  
（外国 190-055 試験）

（添付資料 5.3.5.1.12 の図 11.4.2.7-1）

## 2.7.6.33.4.9 居眠りの頻度（ESS）（副次評価項目）

居眠りの頻度は投与前, 投与後 2, 4 週, 治験終了時にエプワース眠気尺度（ESS）を用いて 0=全く居眠りしない（Would never doze）, 1=数回居眠りした（Slight chance of dozing）, 2=中等度の頻度で居眠りした（Moderate chance of dozing）, 3=高頻度で居眠りした（High chance of dozing）の 4 段階の評価スケールで行った。

ITT における各評価時期の ESS スコアを表 2.7.6-405 に示した。

すべての評価時期（投与後 2, 4 週, 治験終了時）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して ESS スコア（表 2.7.6-405）及び投与前からの ESS スコアの変化量に有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-405 居眠りの頻度 (ESS) (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期  | 居眠りの頻度    | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|-------|-----------|-----------------|--------------------------|
| 投与前   | 例数        | 76              | 76                       |
|       | 平均値       | 9.54            | 9.93                     |
|       | 標準偏差      | 4.72            | 5.07                     |
|       | 中央値       | 9.50            | 9.07                     |
|       | 最小値-最大値   | 1.00 – 20.00    | 1.00 – 23.00             |
| 投与後2週 | 例数        | 71              | 75                       |
|       | 平均値       | 8.61            | 8.03                     |
|       | 標準偏差      | 5.04            | 4.75                     |
|       | 中央値       | 9.00            | 7.00                     |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 – 21.00    | 1.00 – 20.00             |
|       | プラセボ群との比較 | p=0.2238        |                          |
| 投与後4週 | 例数        | 76              | 77                       |
|       | 平均値       | 7.61            | 7.74                     |
|       | 標準偏差      | 4.75            | 4.57                     |
|       | 中央値       | 8.00            | 7.00                     |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 – 19.00    | 1.00 – 20.00             |
|       | プラセボ群との比較 | p=0.5080        |                          |
| 治験終了時 | 例数        | 69              | 74                       |
|       | 平均値       | 7.75            | 8.45                     |
|       | 標準偏差      | 5.04            | 4.76                     |
|       | 中央値       | 7.00            | 8.00                     |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 – 21.00    | 0.00 – 22.00             |
|       | プラセボ群との比較 | p=0.8023        |                          |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.2.3.2 から抜粋)

## 2.7.6.33.4.10 不眠重症度 (ISI) (副次評価項目)

不眠の重症度の評価は投与前, 投与後 2, 4 週, 治験終了時に不眠重症度 (ISI) を用いて評価した。ISI の合計スコアは, 0~7=臨床的に問題とならない不眠 (No clinically meaningful insomnia), 8~14=やや問題となる境界域の不眠 (Sub-threshold insomnia), 15~21=中等度の不眠 (Moderate clinical insomnia), 22~28=高度の不眠 (Severe clinical insomnia) のスコアにより分類される。

ITT における各評価時期の ISI スコアを表 2.7.6-406 に示した。

重症度の区分では, エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群はともに投与前では「中等度の不眠」であったが投与後 2, 4 週では「やや問題となる境界域の不眠」に移行した。エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて投与後 2, 4 週ともに不眠重症度の合計平均スコアを有意に改善 (減少) し [それぞれ投与後 2 週: 8.54, 12.51 ( $p<0.0001$ ), 投与後 4 週: 8.48, 11.86 ( $p=0.0009$ ); 分散分析] (表 2.7.6-406), 投与前からの不眠重症度の合計スコアの平均変化量についても有意差がみられた [それぞれ投与後 2 週: -7.42, -2.65 ( $p<0.0001$ ), 4 週: -7.44, -3.46 ( $p<0.0001$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析]。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-406 不眠重症度 (ISI) (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価時期  | 不眠重症度 (ISI)<br>合計スコア | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=77) |
|-------|----------------------|-----------------|--------------------------|
| 投与前   | 例数                   | 76              | 77                       |
|       | 平均値                  | 15.33           | 15.92                    |
|       | 標準偏差                 | 4.71            | 5.44                     |
|       | 中央値                  | 16.00           | 16.00                    |
|       | 最小値-最大値              | 3.00 - 24.00    | 3.00 - 25.00             |
| 投与後2週 | 例数                   | 71              | 75                       |
|       | 平均値                  | 12.51           | 8.54                     |
|       | 標準偏差                 | 5.33            | 6.04                     |
|       | 中央値                  | 12.00           | 8.00                     |
|       | 最小値-最大値              | 2.00 - 23.00    | 0.00 - 24.50             |
|       | プラセボ群との比較            | p<0.0001        |                          |
| 投与後4週 | 例数                   | 76              | 77                       |
|       | 平均値                  | 11.86           | 8.48                     |
|       | 標準偏差                 | 6.32            | 6.15                     |
|       | 中央値                  | 12.00           | 8.00                     |
|       | 最小値-最大値              | 0.00 - 25.00    | 0.00 - 25.00             |
|       | プラセボ群との比較            | p=0.0009        |                          |
| 治験終了時 | 例数                   | 69              | 74                       |
|       | 平均値                  | 11.45           | 13.47                    |
|       | 標準偏差                 | 6.12            | 7.01                     |
|       | 中央値                  | 11.00           | 14.50                    |
|       | 最小値-最大値              | 0.00 - 24.00    | 0.00 - 28.00             |
|       | プラセボ群との比較            | p=0.9736        |                          |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.2.3.1.1 から抜粋)

## 2.7.6.33.4.11 健康関連 QOL の評価 (SF-36) (副次評価項目)

健康関連 QOL に関する評価は投与後 4 週に SF-36 (Acute Healthy Survey) を用いて被験者が調査票に回答する方法で行った。調査票で得られた 36 項目の回答から領域別のスコアを算出した。スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。

ITT における投与後 4 週の SF-36 の領域別スコアを表 2.7.6-407 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて身体の痛みのスコアを有意に改善し [それぞれ 53.4, 47.2 ( $p=0.0322$ ) ; 分散分析], 投与前からの日常役割機能 (身体) のスコアの平均変化, 体の痛みのスコアの平均変化についても有意差がみられた [それぞれ日常役割機能 (身体) : 2.6, -9.8 ( $p=0.0328$ ), 身体の痛み : 4.8, -0.9 ( $p=0.0111$ ) ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析]。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-407 投与後 4 週の SF-36 領域別スコア (ITT)  
(外国 190-055 試験)

| 評価尺度                            | スコア                     |                         |                   | 投与前からの平均変化              |                         |                   |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                 | PBO                     | ESZ                     | p 値 <sup>a)</sup> | PBO                     | ESZ                     | p 値 <sup>b)</sup> |
| 全体的健康感<br>(General health)      | n=74<br>52.3<br>± 21.57 | n=75<br>54.1<br>± 22.57 | 0.3085            | n=72<br>0.8<br>± 11.94  | n=72<br>2.4<br>± 12.94  | 0.2009            |
| 健康状態の変化<br>(Health transition)  | n=75<br>2.9<br>± 0.96   | n=77<br>2.7<br>± 1.02   | 0.9351            | n=75<br>0.1<br>± 0.84   | n=77<br>-0.3<br>± 0.78  | 0.9946            |
| 身体機能<br>(Physical functioning)  | n=75<br>48.5<br>± 26.67 | n=77<br>51.6<br>± 26.88 | 0.2446            | n=75<br>-0.9<br>± 11.24 | n=77<br>1.0<br>± 13.27  | 0.1423            |
| 日常役割機能 (身体)<br>(Role-physical)  | n=74<br>37.2<br>± 39.96 | n=77<br>44.2<br>± 39.09 | 0.1268            | n=74<br>-9.8<br>± 41.75 | n=77<br>2.6<br>± 35.49  | 0.0328            |
| 日常役割機能 (精神)<br>(Role-emotional) | n=74<br>69.8<br>± 41.72 | n=77<br>64.5<br>± 39.86 | 0.7878            | n=74<br>1.8<br>± 38.58  | n=77<br>-4.3<br>± 42.01 | 0.8496            |
| 社会生活機能<br>(Social functioning)  | n=75<br>69.7<br>± 24.59 | n=77<br>74.8<br>± 26.24 | 0.1113            | n=75<br>0.2<br>± 21.31  | n=77<br>3.6<br>± 20.86  | 0.1052            |
| 身体の痛み (Bodily pain)             | n=74<br>47.2<br>± 20.72 | n=75<br>53.4<br>± 20.92 | 0.0322            | n=72<br>-0.9<br>± 15.76 | n=72<br>4.8<br>± 17.53  | 0.0111            |
| 活力 (Vitality)                   | n=74<br>40.8<br>± 21.45 | n=75<br>46.9<br>± 24.30 | 0.0545            | n=72<br>5.6<br>± 19.58  | n=72<br>6.6<br>± 20.53  | 0.1613            |
| 心の健康 (Mental health)            | n=74<br>72.3<br>± 18.17 | n=75<br>71.2<br>± 18.46 | 0.6727            | n=72<br>0.8<br>± 15.63  | n=72<br>-3.4<br>± 15.56 | 0.8989            |

PBO：プラセボ群，ESZ：エスゾピクロン 3 mg 群，数値は平均値±標準偏差，p 値はプラセボ群との比較（片側）

a) プラセボ群との比較は，固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

b) プラセボ群との比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.3.3-1）

## 2.7.6.33.4.12 疼痛度評価（副次評価項目）

疼痛度評価は投与後 4 週，治験終了時に主観的及び客観的評価手法〔関節自己評価，自動音声応答システム，ACR 改善基準（腫脹又は圧痛関節数，被験者及び医師による全般的評価，被験者の疼痛度の評価等）〕により行った。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて多くの疼痛評価項目について臨床的に有意な改善がみられた。関節自己評価はスコアが高いほど，ACR 改善基準はスコアが低いほど良好であることを示す。

ITT における投与後 4 週の関節評価の結果を表 2.7.6-408 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-408 投与後4週の疼痛度評価 (ITT) (外国 190-055 試験)

| 評価項目                  | PBO                   | ESZ                 | PBO                | ESZ       | プラセボ群<br>との比較 <sup>a)</sup> | PBO                      | ESZ                 | プラセボ群<br>との比較 <sup>b)</sup> |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                       | 投与前<br>平均値±標準偏差（例数）   |                     | 投与後 4 週<br>中央値（例数） |           |                             | 投与前からの変化<br>平均値±標準偏差（例数） |                     |                             |
| 関節自己評価                |                       |                     |                    |           |                             |                          |                     |                             |
| 全般                    | 6.2 ± 1.9 (73)        | 6.0 ± 2.0 (75)      | 6.6 (74)           | 6.6 (75)  | p=0.1972                    | 0.2 ± 1.5 (71)           | 0.6 ± 1.4 (73)      | p=0.0459                    |
| 疼痛                    | 5.3 ± 1.9 (76)        | 5.2 ± 2.3 (77)      | 5.2 (76)           | 5.6 (76)  | p=0.0212                    | -0.1 ± 2.1 (76)          | 0.7 ± 2.1 (76)      | p=0.0064                    |
| 機能                    | 6.7 ± 2.4 (73)        | 6.4 ± 2.5 (75)      | 7.4 (74)           | 6.8 (74)  | p=0.3908                    | 0.3 ± 1.6 (71)           | 0.6 ± 1.7 (72)      | p=0.1675                    |
| その他の症状                | 6.1 ± 2.1 (73)        | 6.0 ± 2.3 (75)      | 6.4 (74)           | 6.7 (76)  | p=0.2434                    | 0.2 ± 1.9 (71)           | 0.6 ± 1.8 (74)      | p=0.1081                    |
| 疼痛及びその他の症状            | 5.8 ± 1.9 (73)        | 5.7 ± 2.1 (75)      | 5.9 (74)           | 6.4 (75)  | p=0.0870                    | 0.1 ± 1.8 (71)           | 0.6 ± 1.5 (73)      | p=0.0188                    |
| ACR 改善基準              |                       |                     |                    |           |                             |                          |                     |                             |
| 被験者の疼痛度の評価            | 4.9 ± 2.5 (74)        | 5.1 ± 2.3 (76)      | 6.0 (75)           | 5.0 (76)  | p=0.1320                    | 0.3 ± 2.0 (74)           | -0.5 ± 2.6 (76)     | p=0.0227                    |
| 腫脹関節数                 | 6.9 ± 6.6 (76)        | 6.6 ± 5.9 (76)      | 4.0 (75)           | 4.0 (76)  | p=0.2136                    | -0.7 ± 5.5 (75)          | -1.0 ± 5.9 (76)     | p=0.2402                    |
| 圧痛関節数                 | 9.2 ± 8.3 (76)        | 8.0 ± 7.3 (76)      | 6.0 (75)           | 4.5 (76)  | p=0.0180                    | -0.4 ± 6.6 (75)          | -1.5 ± 4.4 (76)     | p=0.0349                    |
| 被験者の全般的評価             | 2.9 ± 0.8 (76)        | 2.9 ± 0.9 (75)      | 3.0 (75)           | 3.0 (77)  | p=0.2134                    | 0.0 ± 0.5 (75)           | -0.2 ± 0.7 (75)     | p=0.0721                    |
| 医師の概括評価               | 2.6 ± 0.8 (75)        | 2.5 ± 0.7 (77)      | 2.0 (75)           | 2.0 (76)  | p=0.7223                    | -0.2 ± 0.7 (74)          | -0.1 ± 0.7 (76)     | p=0.7989                    |
| 自動音声応答システム            |                       |                     |                    |           |                             |                          |                     |                             |
| 朝のこわばり感の時間<br>（分）     | 110.8 ± 105.0<br>（76） | 82.9 ± 82.4<br>（76） | 60.1 (68)          | 40.2 (76) | p=0.0478                    | -17.9 ± 69.1<br>（68）     | -0.3 ± 92.2<br>（75） | p=0.8024                    |
| 疼痛度（前日） <sup>c)</sup> | 1.8 ± 0.9 (76)        | 1.8 ± 0.9 (76)      | 1.4 (68)           | 1.5 (76)  | p=0.2038                    | -0.1 ± 0.7 (68)          | -0.2 ± 0.7 (75)     | p=0.0895                    |
| 疼痛度（現在） <sup>c)</sup> | 1.7 ± 0.9 (76)        | 1.6 ± 0.9 (76)      | 1.3 (68)           | 1.3 (76)  | p=0.1978                    | -0.1 ± 0.7 (68)          | -0.2 ± 0.7 (75)     | p=0.2959                    |

PBO : プラセボ群, ESZ : エスゾピクロン 3 mg 群

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 11.4.3.4-1)

a) 順位変換したデータに対して固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した (片側検定)。

b) 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した (片側検定)。

c) 疼痛度は 0=なし (none), 1=軽度 (mild), 2=不快感 (discomforting), 3=妨げになる疼痛 (distressing), 4=ひどい疼痛 (horrible), 5=耐え難い疼痛 (excruciating) により評価した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

関節自己評価についてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて全般の投与前からの平均変化量に有意な改善がみられた（それぞれ 0.6, 0.2 ;  $p=0.0459$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。また、エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて疼痛の中央値、投与前からの疼痛の平均変化量、投与前からの疼痛及びその他の症状の平均変化量について有意な改善がみられた〔それぞれ疼痛（中央値）：5.6, 5.2 ( $p=0.0212$  ; 分散分析), 疼痛（投与前からの平均変化量）：0.7, -0.1 ( $p=0.0064$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析), 疼痛及びその他の症状（投与前からの平均変化量）：0.6, 0.1 ( $p=0.0188$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)〕（表 2.7.6-408）。

ACR 改善基準についてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて圧痛関節数の中央値、投与前からの圧痛関節数の平均変化量、投与前からの被験者の疼痛度の評価の平均変化量について有意な改善がみられた〔それぞれ圧痛関節数（中央値）：4.5, 6.0 ( $p=0.0180$  ; 分散分析), 圧痛関節数（投与前からの平均変化量）：-1.5, -0.4 ( $p=0.0349$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析), 被験者の疼痛度の評価（投与前からの平均変化量）：-0.5, 0.3 ( $p=0.0227$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)〕（表 2.7.6-408）。

自動音声応答システムについてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて朝のこわばり感の時間を有意に短縮したが（それぞれ 40.2 分, 60.1 分 ;  $p=0.0478$  ; 分散分析）、臨床的に意味のある差ではなかった。その他の自動音声応答システムの評価項目における各評価時期の中央値、投与前からの平均変化量について両投与群に有意差はみられなかった（表 2.7.6-408）。

被験者の全般的評価、医師の概括評価、C-反応蛋白、健康評価に関する調査票（活動を除く）については各評価時期の中央値、投与前からの平均変化量について両投与群に有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.33.5 安全性の結果

## 2.7.6.33.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-409 に示した。

有害事象の発現率はプラセボ群 60.5% (46/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 67.5% (52/77 例), 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率はプラセボ群 27.6% (21/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 46.8% (36/77 例) であった。

有害事象により治験を中止した被験者はプラセボ群 3.9% (3/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 1.3% (1/77 例) であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であったが, 高度の有害事象がプラセボ群 3.9% (3/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 7.8% (6/77 例) にみられた。

死亡例はなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1.3% (1/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 1.3% (1/77 例) にみられた。

表 2.7.6-409 有害事象の要約 (外国 190-055 試験; 二重盲検期)

|                             | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=77) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 83              | 126                         |
| 有害事象が発現した被験者数               | 46 (60.5)       | 52 (67.5)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 30              | 73                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 21 (27.6)       | 36 (46.8)                   |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 3 (3.9)         | 6 (7.8)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 1 (1.3)         | 1 (1.3) <sup>b)</sup>       |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 3 (3.9)         | 1 (1.3)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

b) 単盲検休薬期間に発現した症例 (2.7.6.33.5.2 参照)

(添付資料5.3.5.1.12の表12.2.1-1, 付表2.7.6-96から抜粋し改変)

## 2.7.6.33.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-410 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 0.0% (0/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 27.3% (21/77 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 関節リウマチ [9.2% (7/76 例), 18.2% (14/77 例)], 頭痛 [7.9% (6/76 例), 10.4% (8/77 例)], 咽頭炎 [2.6% (2/76 例), 10.4% (8/77 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は関節リウマチ, 感染 [ともに 9.2% (7/76 例)], であった。

また, エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味) [0.0% (0/76 例), 27.3% (21/77 例)], 頭痛 [3.9% (3/76 例), 7.8% (6/77 例)], 無力症 [1.3% (1/76 例), 6.5% (5/77 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった副作用は, 頭痛 3.9% (3/76 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-96 に, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-97 に, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-98 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-410 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-055 試験；二重盲検期）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|-------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>        | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                        | 76        |                   | 77                |                   |
| 合計                            | 46 (60.5) | 21 (27.6)         | 52 (67.5)         | 36 (46.8)         |
| 頭痛（Headache）                  | 6 (7.9)   | 3 (3.9)           | 8 (10.4)          | 6 (7.8)           |
| ウイルス感染（Viral infection）       | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 5 (6.5)           | 1 (1.3)           |
| 無力症（Asthenia）                 | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 5 (6.5)           | 5 (6.5)           |
| 事故による外傷（Accidental injury）    | 4 (5.3)   | 2 (2.6)           | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           |
| 背部痛（Back pain）                | 3 (3.9)   | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           |
| 腹痛（Abdominal pain）            | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           |
| 疼痛（Pain）                      | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 2 (2.6)           |
| 下痢（Diarrhea）                  | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 1 (1.3)           |
| 便秘（Constipation）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 1 (1.3)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）               | 2 (2.6)   | 2 (2.6)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）  | 7 (9.2)   | 0 (0.0)           | 14 (18.2)         | 2 (2.6)           |
| 傾眠（Somnolence）                | 2 (2.6)   | 2 (2.6)           | 3 (3.9)           | 3 (3.9)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）             | 2 (2.6)   | 2 (2.6)           | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           |
| 思考異常（Thinking abnormal）       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 2 (2.6)           |
| 感染（Infection）                 | 7 (9.2)   | 1 (1.3)           | 3 (3.9)           | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）              | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           | 8 (10.4)          | 4 (5.2)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）         | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 3 (3.9)           | 2 (2.6)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                  | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 1 (1.3)           |
| 発疹（Rash）                      | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 2 (2.6)           |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 21 (27.3)         | 21 (27.3)         |
| 尿路感染（Urinary tract infection） | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-96 から抜粋）

## 2.7.6.33.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-411 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は，特殊感覚 [プラセボ群 0.0% (0/76 例)，エスゾピクロン 3 mg 群 31.2% (24/77 例)，以下同様の順序で記載] であり，次いで，全身系 [26.3% (20/76 例)，20.8% (16/77 例)]，筋骨格系 [11.8% (9/76 例)，19.5% (15/77 例)] であった。なお，プラセボ群では，全身系 26.3% (20/76 例)，呼吸器系 14.5% (11/76 例)，筋骨格系 11.8% (9/76 例) の順に多くみられた。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-411 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-055 試験；二重盲検期）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                    | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                             | 76        |                   | 77                |                   |
| 合計                                                 | 46 (60.5) | 21 (27.6)         | 52 (67.5)         | 36 (46.8)         |
| 全身系（Body as a Whole）                               | 20 (26.3) | 9 (11.8)          | 16 (20.8)         | 9 (11.7)          |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                              | 2 (2.6)   | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           | 1 (1.3)           |
| 消化器系（Digestive）                                    | 6 (7.9)   | 4 (5.3)           | 9 (11.7)          | 7 (9.1)           |
| 内分泌系（Endocrine）                                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           | 0 (0.0)           |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 3 (3.9)   | 1 (1.3)           | 2 (2.6)           | 0 (0.0)           |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (2.6)           | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 9 (11.8)  | 0 (0.0)           | 15 (19.5)         | 2 (2.6)           |
| 神経系（Nervous）                                       | 8 (10.5)  | 7 (9.2)           | 10 (13.0)         | 8 (10.4)          |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 11 (14.5) | 1 (1.3)           | 11 (14.3)         | 4 (5.2)           |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）                     | 4 (5.3)   | 1 (1.3)           | 2 (2.6)           | 2 (2.6)           |
| 特殊感覚（Special Senses）                               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 24 (31.2)         | 24 (31.2)         |
| 泌尿器系（Urogenital）                                   | 5 (6.6)   | 2 (2.6)           | 2 (2.6)           | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-96 から抜粋）

## 2.7.6.33.5.4 単盲検休業期に新たに発現した有害事象

単盲検休業期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-412 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象は，関節リウマチ［プラセボ群 1.3%（1/76 例），エスゾピクロン 3 mg 群 3.9%（3/77 例）］であり，次いで，振戦［プラセボ群 0.0%（0/76 例），エスゾピクロン 3 mg 群 2.6%（2/77 例）］であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-412 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-055 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                   | 76        | 77                |
| 合計                                       | 10 (13.2) | 15 (19.5)         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>              | 3 (3.9)   | 4 (5.2)           |
| 頭痛（Headache）                             | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           |
| 感染（Infection）                            | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           |
| 腹痛（Abdominal pain）                       | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 胸痛（Chest pain）                           | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 疼痛（Pain）                                 | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                   | 1 (1.3)   | 3 (3.9)           |
| 下痢（Diarrhea）                             | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                          | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 食欲亢進（Increased appetite）                 | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 歯の障害（Tooth disorder）                     | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>    | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                         | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>             | 1 (1.3)   | 3 (3.9)           |
| 関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）             | 1 (1.3)   | 3 (3.9)           |
| <u>神経系（Nervous）</u>                      | 0 (0.0)   | 3 (3.9)           |
| 振戦（Tremor）                               | 0 (0.0)   | 2 (2.6)           |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                    | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 情動不安定（Emotional lability）                | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 不眠症（Insomnia）                            | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                 | 2 (2.6)   | 4 (5.2)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 1 (1.3)   | 1 (1.3)           |
| 喘息（Asthma）                               | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |
| 感染（Infection）                            | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                             | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>              | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| 耳鳴（Tinnitus）                             | 0 (0.0)   | 1 (1.3)           |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                  | 2 (2.6)   | 0 (0.0)           |
| 膺モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>b)</sup> | 1 (1.6)   | 0 (0.0)           |
| 尿路感染（Urinary tract infection）            | 1 (1.3)   | 0 (0.0)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.6 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.33.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.33.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.33.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-413 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は二重盲検期, 単盲検期の休薬期間中にそれぞれ 1 例 1 件に発現した。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-413 死亡以外の重篤な有害事象 (外国 190-055 試験)

| 被験者<br>番号             | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----------|---------------|
| 1107012               | 56<br>女  | プラセボ群<br>5 日後            | 膀胱癌                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 中止        | 関連なし          |
| 0664009 <sup>b)</sup> | 60<br>女  | 3 mg 群<br>32 日後          | 胸痛                     | 高度  | 回復<br>35 日後             | 継続        | 関連なし          |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

b)単盲検期の休薬期間に発現した。

(添付資料5.3.5.1.12の付表16.2.13から抜粋)

## 2.7.6.33.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-414 に示した。

中止に至った有害事象は 4 例 4 件 [プラセボ群 3 例 3 件 (3.9%, 3/76 例), エスゾピクロン 3 mg 群 1 例 1 件 (1.3%, 1/77 例)] であった。

中止に至った有害事象のうち, プラセボ群 1 例 1 件, エスゾピクロン 3 mg 群 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6-414 中止に至った有害事象 (外国 190-055 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|---------------|
| 0011007   | 48<br>女  | プラセボ群<br>20 日後           | LE 症候群                 | 高度  | 終了時<br>未回復              | 非重篤 | 関連なし          |
| 1107012   | 56<br>女  | プラセボ群<br>5 日後            | 膀胱癌                    | 中等度 | 終了時<br>未回復              | 重篤  | 関連なし          |
| 1141003   | 55<br>女  | プラセボ群<br>0 日後            | 動悸                     | 中等度 | 回復<br>3 日後              | 非重篤 | 関連あり          |
| 1145006   | 27<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 高度  | 回復<br>6 日後              | 非重篤 | おそらく関連あり      |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

(添付資料5.3.5.1.12の付表16.2.14から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.33.5.7 臨床検査値

二重盲検期に 9 例の被験者に臨床的に重要な臨床検査値異常がみられた。これらの被験者の臨床検査値を表 2.7.6-415 に示した。

グルコース及び尿中グルコースの増加（被験者番号 1119001）は当該被験者が糖尿病の既往を有していたため予測できない有害事象ではないと判断された。ALT 及び AST 増加（被験者番号 1151003）はメトトレキサートを含む関節リウマチの治療に起因していると考えられた。

臨床的に意義のある治験薬投与による影響はみられなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常により治験中止に至った被験者はなかった。

表 2.7.6-415 臨床的に重要な臨床検査値異常がみられた被験者（外国 190-055 試験）

| 被験者番号   | 投与群            | 項目                 | 測定結果                    | 正常域         |
|---------|----------------|--------------------|-------------------------|-------------|
| 0117001 | エスゾピクロン 3 mg 群 | カリウム               | 2.9 mEq/L               | 3.6 – 5.2   |
| 0664008 | エスゾピクロン 3 mg 群 | 尿潜血                | 1+                      | 0           |
| 1116001 | プラセボ群          | 尿潜血                | 2+                      | 0           |
| 1119001 | エスゾピクロン 3 mg 群 | C 反応性蛋白            | 6.2 mg/dL               | 0.07 – 4.94 |
|         |                | グルコース              | 311 mg/dL               | 70 – 141    |
|         |                | 尿中グルコース            | 1000 mg/dL              | 0           |
| 1126005 | プラセボ群          | 好酸球                | 8.3%                    | 0 – 7       |
| 1135001 | エスゾピクロン 3 mg 群 | グルコース              | 199 mg/dL               | 70 – 141    |
|         |                | 好中球                | 89%                     | 40 – 74     |
|         |                | 白血球数               | $21.43 \times 10^9/L$   | 3.5 – 11.1  |
| 1137002 | エスゾピクロン 3 mg 群 | ヘマトクリット            | 34.9%                   | 40 – 54     |
|         |                | ヘモグロビン             | 11.5 g/dL               | 13.2 – 17.0 |
|         |                | 赤血球数               | $3.73 \times 10^{12}/L$ | 4.2 – 5.8   |
| 1145007 | プラセボ群          | 好中球                | 29%                     | 40 – 74     |
|         |                | 尿潜血（Visit 4）       | 3+                      | 0           |
|         |                | 尿潜血（Visit 5）       | 2+                      | 0           |
| 1151003 | エスゾピクロン 3 mg 群 | アルカリホスファターゼ        | 157 U/L                 | 40 – 135    |
|         |                | SGPT（ALT）（Visit 4） | 92 U/L                  | 0 – 47      |
|         |                | SGPT（ALT）（Visit 5） | 305 U/L                 | 0 – 47      |
|         |                | SGOT（AST）（Visit 4） | 75 U/L                  | 0 – 37      |
|         |                | SGOT（AST）（Visit 5） | 219 U/L                 | 0 – 37      |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 12.4.2.3-1）

## 2.7.6.33.5.8 血圧、心拍数及び心電図

バイタルサイン（呼吸数、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、体温、体重）は投与前、二重盲検期（Visit 4, Visit 5）及び休薬期（Visit 6）に測定した（体重は Visit 1 及び Visit 5 のみ）。バイタルサインの投与前から休薬期の変化を表 2.7.6-416 に示した。

心拍数、血圧、呼吸数、体温、体重の投与前からの平均変化量は小さく、プラセボ群、エスゾピクロン 3 mg 群で同様であった。

いずれのバイタルサインにおいても臨床上問題となる異常はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-416 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-055 試験）

| 項目              |                            | プラセボ群<br>(n=76) | エスゾピクロ<br>ン 3 mg 群<br>(n=77) |
|-----------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値                       | 16.18           | 16.32                        |
|                 | 投与前から単盲検休薬期 (Visit 6) の変化量 | 0.54            | -0.07                        |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値                       | 75.20           | 72.83                        |
|                 | 投与前から単盲検休薬期 (Visit 6) の変化量 | -0.88           | 2.19                         |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                       | 122.18          | 124.26                       |
|                 | 投与前から単盲検休薬期 (Visit 6) の変化量 | -0.65           | -0.65                        |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                       | 75.79           | 75.97                        |
|                 | 投与前から単盲検休薬期 (Visit 6) の変化量 | 0.51            | -0.35                        |
| 体温 (°C)         | 投与前値                       | 36.52           | 36.55                        |
|                 | 投与前から単盲検休薬期 (Visit 6) の変化量 | -0.02           | -0.01                        |
| 体重 (kg)         | 投与前値                       | 85.85           | 81.31                        |
|                 | 投与前から二重盲検期 (Visit 5) の変化量  | 0.36            | -0.17                        |

(添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.4 から抜粋)

Visit 5 における投与前からの心電図の平均変化量は各投与群で同様であった [PR 間隔 (154.3 ~ 160.2 ms), RR 間隔 (867.7 ~ 881.3 ms), 心拍数 (ventricular heart rate) (69.7 ~ 71.0 回/分), QRS 期 (85.6 ~ 86.5 ms), QT 間隔 (383.2 ~ 392.9 ms), QTcB (413.2 ~ 419.9 ms), QTcF (402.7 ~ 410.3 ms)]。

プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群ともに臨床上問題となる心電図異常はみられなかった。

## 2.7.6.33.5.9 反跳性不眠

中途覚醒時間, 睡眠潜時に対する反跳性はみられなかった。エスゾピクロン 3 mg を投与中止した日の夜, 総睡眠時間及び睡眠効率に一時的な反跳性がみられた。ESS, ISI, 関節自己評価に対する反跳性はみられなかった。

## 2.7.6.33.6 結論

エスゾピクロン 3 mg は関節リウマチによる不眠症に対して, プラセボ群と比較して睡眠効率を有意に改善した。また, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して関節リウマチに起因する疼痛や機能パラメータを投与前から有意に改善した。エスゾピクロン 3 mg は良好な忍容性を示した。エスゾピクロン 3 mg を投与中止した日の夜, 総睡眠時間及び睡眠効率に一時的な反跳性がみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.34 外国 190-025 試験 [不眠症患者を対象とした初期臨床第Ⅱ相試験]

(添付資料番号 5.3.4.2.1)

## 2.7.6.34.1 試験方法

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロン単回投与の翌日の機能への影響の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-417 に示した。

表 2.7.6-417 試験方法の概略（外国 190-025 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目的        | 原発性不眠症患者にエスゾピクロン、フルラゼパムを単回投与し、翌日の機能に及ぼす影響をプラセボと比較し、評価する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 治験デザイン    | 単施設、無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 選択基準      | (1)年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女<br>(2)DSM-IV で原発性不眠症の基準をすべて満たし、1 ヶ月以上にわたり総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者<br>(3)同意文書に署名した者<br>(4)妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。妊娠の可能性のない女性とは、不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）した者。<br>(5)BMI が $16 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 以下の者<br>(6)スクリーニング時（Visit 1）の身体所見（簡便な神経学的検査を含む）において、臨床上問題となる異常がみられない者<br>(7)スクリーニング時（Visit 1）に臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられない者<br>(8)治験参加中に活発な運動を行わないことに同意した者<br>(9)スクリーニング時（Visit 1）及び投与期間中の試験 1 日（Visit 2～5）の尿中薬物検査が陰性である者 |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患、悪性腫瘍、高度な慢性閉塞性肺疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者<br>(2)睡眠中に睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、又は周期性四肢運動障害を有する者<br>(3)交代勤務従事者<br>(4)治験薬投与開始前の 10 日以内に急性疾患を有する者<br>(5)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害のある又は既往を有する者、又は薬物の代謝に影響を及ぼす肝又は腎機能の臨床上問題となる異常のある者、吸収不良、消化管手術の既往のある者<br>(6)臨床上問題となる精神障害（精神病、認知症、大うつ病、双極性障害、精神遅滞、薬物／アルコールの乱用歴又は依存症等）があると医学的に診断された者、又は既往のある者                                                                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-417 試験方法の概略（外国 190-025 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(7)治験薬投与開始前の 30 日以内に重大な出血（500 mL を超える）又は献血を行った者</p> <p>(8)スクリーニング時（Visit 1）の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者</p> <p>(9)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(10)妊婦、授乳中、又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(11)エスゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者</p> <p>(12)肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤を治験開始前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(13)治験薬投与開始前の 14 日以内に医療用医薬品、一般用医薬品（アセトアミノフェン、経口避妊薬を除く）、治験実施計画書で制限された薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験参加中に服用する必要があると予想される者</p> <p>(14)治験薬投与開始前の 14 日以内に GABA 受容体の神経系に作用することが知られている薬剤を服用した者</p> <p>(15)治験薬投与開始前の 30 日以内に治験薬を服用した者</p> |
| 使用薬剤                  | <p>エスゾピクロン 1 mg, 1.5 mg, プラセボ（錠剤）</p> <p>フルラゼパム 30 mg, プラセボ（カプセル剤）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>4 期の二重盲検期における下記の投与パターンに分かれてプラセボ、エスゾピクロン 2 mg, 3 mg, フルラゼパム 30 mg を単回投与した。</p> <p>1)A→B→D→C, 2)B→C→A→D, 3)C→D→B→A, 4)D→A→C→B</p> <p>A：プラセボ, B：エスゾピクロン 2 mg, C：エスゾピクロン 3 mg, D：フルラゼパム 30 mg</p> <p>被験者は第 1 夜（Visit 2～5）につき、およそ 22 時に治験薬を投与し、各期の休薬期間は 14±2 日間とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 併用薬剤<br>併用療法          | <p>以下の被験者は治験の組み入れを不適格とした。</p> <p>1)治験薬投与開始前の 14 日以内に医療用医薬品又は一般用医薬品を服用</p> <p>2)治験薬投与開始前の 14 日以内に中枢神経系の GABA 受容体に作用する薬剤を服用</p> <p>3)治験薬投与開始前の 30 日以内に肝又は腎クリアランスに影響を及ぼす薬剤を服用</p> <p>4)治験薬投与開始前の 30 日以内に治験薬を服用</p> <p>治験薬投与開始 24 時間以内及び治験期間中においてカフェイン含有製品、キニン、アルコールの摂取は禁止した。各投与期の間は 1 週間に 5 回以上のアルコール飲料の摂取、1 日に 180 mg 以上のカフェインの摂取は禁止した。投与来院時（試験 1 日）の 1 週間前にグレープフルーツジュースやグレープフルーツ含有製品の摂取を禁止した。実施医療機関に滞在中は標準的な食事を摂取した。</p> <p>開発業務受託機関の医学専門家が適切と判断した場合、治験参加中にアセトアミノフェンや経口避妊薬を服用することは許容された。</p>                                   |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-418 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-417 試験方法の概略（外国 190-025 試験）（続き）

| 項 目      | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目     | 有効性：<br>翌日の機能に及ぼす影響〔投与後 9.5 時間の注意力（主要評価項目）、投与後 12.5 時間の注意力（副次評価項目）〕，DSST，記憶の早さ，記憶の質，二次的な記憶の質，注意力の持続                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|          | 安全性：<br>有害事象，臨床検査，身体所見（簡便な神経学的検査を含む），バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 解析方法     | 特に断りのない限り，有意水準 5%の両側検定を実施した。投与前値は原則として各 Visit における投与開始日前の最後の値と定義した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|          | 翌日の機能に及ぼす影響の解析：<br>主要評価項目である投与後 9.5 時間の注意力について，投与群，投与順序，投与期を固定効果，被験者を変量効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて，各投与群をプラセボ群と対比較した。<br>副次評価項目である投与後 12.5 時間の注意力の変化，投与後 9.5 時間，12.5 時間の副次的測定項目，投与後 9.5 時間，12.5 時間の DSST スコアは主要評価項目と同様の方法でプラセボ群と各投与群を比較した。また，主要評価項目の線形モデルに持越効果，投与前値と投与群の交互作用を含めて探索解析を行った。投与後 9.5 時間の注意力に及ぼす一次持越効果についても主要評価項目と同様の方法で検討した。投与前値と投与群の交互作用は，注意力，各副次的測定項目，投与後 9.5 時間の DSST スコアに対して，固定効果として投与群，投与順，期間，被験者を変量効果とし，共変量として投与前値，投与前値と投与群の交互作用を含めた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて検討した。<br>投与後 9.5 時間において有意水準 10%で有意差が得られた場合に投与後 12.5 時間でも比較した。 |
|          | 安全性：<br>有害事象の発現率は，投与群別，COSTART の器官分類別，基本語別，重症度別，治験薬との因果関係別に集計した。バイタルサインについては，要約統計量を算出した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 症例数の設定根拠 | 合計 12 例の被験者を 4 群のいずれかに無作為に割り付けた。この症例数は統計学的観点から算出したものではなく，翌日の機能の評価する試験で一般的に用いられる症例数である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 目標症例数    | 12 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 実施施設     | 1 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 実施期間     | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-418 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-025 試験）

| 観察・検査項目            | Visit 1 | Visit 2～5       |        |   |         |   |     |      |                 |
|--------------------|---------|-----------------|--------|---|---------|---|-----|------|-----------------|
| 時期                 | スクリーニング | 試験 1 日          |        |   | 試験 2 日  |   |     |      |                 |
|                    |         | 投与前             | 投与前（分） |   | 投与後（時間） |   |     |      |                 |
|                    |         |                 | 60     | 0 | 8.5     | 9 | 9.5 | 12.5 | 16              |
| 同意取得               | ○       |                 |        |   |         |   |     |      |                 |
| スクリーニング時の適格性確認     | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      |                 |
| 既往歴                | ○       |                 |        |   |         |   |     |      |                 |
| 精神医学的病歴            | ○       |                 |        |   |         |   |     |      |                 |
| 睡眠歴                | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      |                 |
| 身体所見               | ○       | ○ <sup>a)</sup> |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| 神経学的検査             | ○       | ○ <sup>a)</sup> |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| つま先・かかと歩き試験        | ○       | ○ <sup>a)</sup> |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| 12 誘導心電図           | ○       | ○ <sup>a)</sup> |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| 臨床検査               | ○       | ○ <sup>a)</sup> |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| B 型・C 型肝炎検査        | ○       |                 |        |   |         |   |     |      |                 |
| 妊娠検査 <sup>c)</sup> | 血清      | 尿               |        |   |         |   |     |      | 尿               |
| 尿中薬物検査             | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      |                 |
| 尿中コチニン検査           | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      |                 |
| 治験薬投与              |         |                 |        | ○ |         |   |     |      |                 |
| 起床                 |         |                 |        |   | ○       |   |     |      |                 |
| バイタルサイン            | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      | ○ <sup>b)</sup> |
| 併用薬剤               | ○       | ○               |        |   |         |   |     |      |                 |
| 有害事象               |         | ○               | ○      |   |         | ○ |     | ○    | ○               |
| 朝食                 |         |                 |        |   |         | ○ |     |      |                 |
| CDR トレーニング         | ○       |                 |        |   |         |   |     |      |                 |
| CDR 評価             |         |                 | ○      |   |         |   | ○   | ○    |                 |
| DSST               |         |                 |        |   |         |   | ○   | ○    |                 |
| 退院                 |         |                 |        |   |         |   |     |      | ○               |

a) Visit 2 のみ実施      b) Visit 5 の試験 2 日のみ実施

c) 血清中妊娠検査はすべての女性に対して実施する。尿中妊娠検査は妊娠の可能性のある女性を対象に Visit 2～Visit 5 の試験 1 日, Visit 5 の試験 2 日, 中止時に実施する。

## 2.7.6.34.2 症例の内訳

13 例が本治験に組み入れられ, 12 例が治験を完了した。1 例の被験者（被験者番号 169008）はプラセボを単回投与後に中止したが, 再び組み入れられ治験を完了した。治験を完了した 12 例を安全性解析対象例とした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.34.3 被験者背景

本治験に組み入れられた 13 例の被験者背景を表 2.7.6-419 に示した。

表 2.7.6-419 被験者背景（外国 190-025 試験）

| 被験者<br>(n=被験者数)             | 性別            | 年齢 (歳)                   | 身長 (cm)                     | 体重 (kg)                   | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 治験に組み入れ<br>られた被験者<br>(n=13) | 男<br>4 (30.8) | 46.3 ± 12.4<br>(28 – 64) | 164.3 ± 13.0<br>(144 – 187) | 72.1 ± 13.6<br>(54 – 101) | 26.6 ± 2.5<br>(22 – 30)     |
|                             | 女<br>9 (69.2) |                          |                             |                           |                             |

性別の数値は例数 (%) を示し、年齢、身長、体重、BMI の値は平均値±標準偏差（最小値–最大値）を示す。  
(添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.1.2 から抜粋)

## 2.7.6.34.4 有効性の結果

## 2.7.6.34.4.1 投与後 9.5 時間の注意力（主要評価項目）

翌日の機能の主要評価項目である投与後 9.5 時間の注意力を表 2.7.6-420 に示した。

注意力の投与前の平均値は投与群間で同様であり、エスゾピクロン 2 mg 群及び 3 mg 群の 1132 ms からプラセボ群の 1140 ms の範囲であった。投与後 9.5 時間ではすべての投与群で注意力の低下を示す平均スコアのわずかな上昇がみられた。プラセボ群と比べて有意差はみられなかった（エスゾピクロン 2 mg 群 p=0.348, エスゾピクロン 3 mg 群 p=0.328, フルラゼパム 30 mg 群 p=0.910；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

表 2.7.6-420 投与後 9.5 時間の注意力（安全性解析対象集団）（外国 190-025 試験）

| 注意力 (ms)     | プラセボ群<br>(n=13) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1140 ± 122      | 1132 ± 118       | 1132 ± 106       | 1136 ± 126                  |
| 最小値-最大値      | 945 - 1401      | 926 - 1298       | 930 - 1280       | 916 - 1271                  |
| 投与後 9.5 時間   |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1186 ± 116      | 1162 ± 127       | 1161 ± 112       | 1187 ± 125                  |
| 最小値-最大値      | 1035 - 1388     | 986 - 1422       | 1005 - 1374      | 974 - 1396                  |
| 投与前からの変化     |                 |                  |                  |                             |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 48.4 ± 17.5     | 28.8 ± 18.0      | 28.0 ± 18.0      | 50.8 ± 18.0                 |
| プラセボ群との比較    | -               | p=0.348          | p=0.328          | p=0.910                     |

投与群、投与順序、投与期を固定効果、被験者を変量効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて各投与群とプラセボ群を比較した。

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.1.1-1)

## 2.7.6.34.4.2 投与後 12.5 時間の注意力（副次評価項目）

翌日の機能の副次評価項目である投与後 12.5 時間の注意力を表 2.7.6-421 に示した。

投与後 9.5 時間と同様に投与前からの平均スコアの上昇がみられたが、プラセボ群と比べて有意差はみられなかった（エスゾピクロン 2 mg 群 p=0.327, エスゾピクロン 3 mg 群 p=0.249, フルラゼパム 30 mg 群 p=0.198；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-421 投与後 12.5 時間の注意力（安全性解析対象集団）（外国 190-025 試験）

| 注意力 (ms)     | プラセボ群<br>(n=13) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1140 ± 122      | 1132 ± 118       | 1132 ± 106       | 1136 ± 126                  |
| 最小値-最大値      | 945 - 1401      | 926 - 1298       | 930 - 1280       | 916 - 1271                  |
| 投与後 12.5 時間  |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 1171 ± 147      | 1193 ± 142       | 1198 ± 146       | 1206 ± 123                  |
| 最小値-最大値      | 1006 - 1473     | 975 - 1448       | 958 - 1494       | 1048 - 1403                 |
| 投与前からの変化     |                 |                  |                  |                             |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 32.7 ± 20.5     | 61.1 ± 21.3      | 66.2 ± 21.3      | 70.2 ± 21.3                 |
| プラセボ群との比較    | —               | p=0.327          | p=0.249          | p=0.198                     |

投与群, 投与順序, 投与期を固定効果, 被験者を変量効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析モデルを用いて各投与群とプラセボ群を比較した。

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.1.2-1)

## 2.7.6.34.4.3 数数字置換検査 (DSST) (副次評価項目)

DSST の結果を表 2.7.6-422 に示した。投与前の平均スコア（正しく数字を置換できた数）はエスゾピクロン 2 mg 群の 57.8 からプラセボ群の 62.8 の範囲であり, 投与群間で同様であった。投与後 9.5, 12.5 時間のいずれにおいても, プラセボ群と比較して DSST スコアに有意差がみられた投与群はなかった。

表 2.7.6-422 DSST (安全性解析対象集団) (外国 190-025 試験)

| DSST スコア     | プラセボ群<br>(n=13) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|              |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 投与前          |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 62.8 ± 11.2     | 57.8 ± 16.8      | 59.1 ± 12.6      | 58.4 ± 13.0                 |
| 最小値-最大値      | 47.0 - 79.0     | 31.0 - 85.0      | 42.0 - 80.0      | 37.0 - 80.0                 |
| 投与後 9.5 時間   |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 59.9 ± 13.3     | 61.6 ± 13.2      | 57.6 ± 12.4      | 59.3 ± 10.5                 |
| 最小値-最大値      | 37.0 - 78.0     | 43.0 - 76.0      | 42.0 - 79.0      | 46.0 - 77.0                 |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | -1.6 ± 1.9      | 3.2 ± 1.9        | -1.6 ± 1.9       | 0.6 ± 1.9                   |
| プラセボ群との比較    | -               | p=0.074          | p=0.999          | p=0.405                     |
| 投与後 12.5 時間  |                 |                  |                  |                             |
| 平均値±標準偏差     | 63.8 ± 12.4     | 58.1 ± 20.3      | 59.0 ± 13.0      | 56.6 ± 18.1                 |
| 最小値-最大値      | 42.0 - 83.0     | 12.0 - 81.0      | 40.0 - 80.0      | 15.0 - 79.0                 |
| 最小二乗平均値±標準誤差 | 0.6 ± 2.7       | 0.4 ± 2.8        | -0.1 ± 2.8       | -1.8 ± 2.8                  |
| プラセボ群との比較    | -               | p=0.949          | p=0.862          | p=0.539                     |

投与群, 投与順序, 投与期を固定効果, 被験者を変量効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析モデル (ANCOVA) を用いて各投与群とプラセボ群を比較した。

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 11.4.1.2.3-1)

## 2.7.6.34.4.4 その他の副次評価項目

その他の評価項目として記憶の早さ (Speed of Working Memory), 記憶の質 (Quality of Working Memory), 二次的な記憶の質 (Quality of Secondary Memory), 注意力の持続 (Continuity

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

of Attention) について評価を行った。このうち、プラセボ群に比べて有意差がみられた項目は二次的な記憶の質 (エスゾピクロン 3 mg 群, 投与後 12.5 時間) であったが ( $p=0.031$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析), エスゾピクロン 3 mg 群の投与後 9.5 時間では有意差はみられなかった ( $p=0.344$ )。

**2.7.6.34.5 安全性の結果****2.7.6.34.5.1 有害事象の発現率**

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-423 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群, フルラゼパム 30 mg 群でそれぞれ 23.1% (3/13 例), 16.7% (2/12 例), 16.7% (2/12 例), 25.0% (3/12 例) であった。高度な有害事象はみられなかった。

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群, フルラゼパム 30 mg 群でそれぞれ 23.1% (3/13 例), 16.7% (2/12 例), 16.7% (2/12 例), 16.7% (2/12 例) であった。

死亡例, 重篤な有害事象が発現した被験者, 有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6-423 有害事象の要約 (外国 190-025 試験)

|                             | プラセボ群<br>(n=13) | エスゾピクロン          |                  | フルラゼパム<br>30 mg 群<br>(n=12) |
|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|                             |                 | 2 mg 群<br>(n=12) | 3 mg 群<br>(n=12) |                             |
| 有害事象発現件数                    | 9               | 2                | 2                | 3                           |
| 有害事象が発現した被験者数               | 3 (23.1)        | 2 (16.7)         | 2 (16.7)         | 3 (25.0)                    |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 3               | 2                | 2                | 2                           |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 3 (23.1)        | 2 (16.7)         | 2 (16.7)         | 2 (16.7)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                     |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.4.2.1の表12.2.1-1, 付表2.7.6-99から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.34.5.2 有害事象及び副作用

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-424 に示した。

エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い有害事象は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群 0.0% (0/13 例), エスゾピクロン 2 mg 群 8.3% (1/12 例), エスゾピクロン 3 mg 群 0.0% (0/12 例), 以下同様の順序で記載], 頻尿 [0.0% (0/13 例), 8.3% (1/12 例), 0.0% (0/12 例)], 傾眠 [7.7% (1/13 例), 0.0% (0/12 例), 16.7% (2/12 例)] であった。これらの有害事象はすべて副作用であった。

また、フルラゼパム 30 mg 群でプラセボ群より発現率が高い有害事象は、頸部強剛 [プラセボ群 0.0% (0/13 例), フルラゼパム 30 mg 群 8.3% (1/12 例), 以下同様の順序で記載], 浮動性めまい [7.7% (1/13 例), 8.3% (1/12 例)], 頻尿 [0.0% (0/13 例), 8.3% (1/12 例)] であった。これらのうち、浮動性めまい、頻尿は副作用であった。

重症度別の有害事象を付表 2.7.6-100 に示し、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-101 に示した。

## 2.7.6.34.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-425 に示した。

エスゾピクロン群の器官分類別の有害事象発現率は、神経系 [プラセボ群 7.7% (1/13 例), エスゾピクロン 2 mg 群 0.0% (0/12 例), エスゾピクロン 3 mg 群 16.7% (2/12 例), 以下同様の順序で記載], 特殊感覚 [7.7% (1/13 例), 8.3% (1/12 例), 0.0% (0/12 例)], 泌尿器系 [0.0% (0/13 例), 8.3% (1/12 例), 0.0% (0/12 例)] であった。

また、フルラゼパム 30 mg 群の器官分類別の有害事象発現率は、全身系 [プラセボ群 7.7% (1/13 例), フルラゼパム 30 mg 群 8.3% (1/12 例), 以下同様の順序で記載], 神経系 [7.7% (1/13 例), 8.3% (1/12 例)], 泌尿器系 [0.0% (0/13 例), 8.3% (1/12 例)] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-424 有害事象及び副作用（外国 190-025 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群    |          | エスゾピクロン  |          |          |          | フルラゼパム   |          |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                  |          |          | 2 mg 群   |          | 3 mg 群   |          | 30 mg 群  |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>           | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                           | 13       |          | 12       |          | 12       |          | 12       |          |
| 合計                               | 3 (23.1) | 3 (23.1) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 3 (25.0) | 2 (16.7) |
| 頭痛（Headache）                     | 1 (7.7)  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頸部強剛（Neck rigidity）              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                     | 1 (7.7)  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                       | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                     | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 傾眠（Somnolence）                   | 1 (7.7)  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 音声変調（Voice alteration）           | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頻尿（Urinary frequency）            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-99 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-425 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-025 試験）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群    |          | エスゾピクロン  |          |          |          | フルラゼパム   |          |
|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                             |          |          | 2 mg 群   |          | 3 mg 群   |          | 30 mg 群  |          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      | 有害事象     | 副作用      |
| 解析対象例数                      | 13       |          | 12       |          | 12       |          | 12       |          |
| 合計                          | 3 (23.1) | 3 (23.1) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 3 (25.0) | 2 (16.7) |
| 全身系（Body as a Whole）        | 1 (7.7)  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
| 消化器系（Digestive）             | 2 (15.4) | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）       | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                | 1 (7.7)  | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
| 呼吸器系（Respiratory）           | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 特殊感覚（Special Senses）        | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 泌尿器系（Urogenital）            | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-99 から抜粋）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.34.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.34.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.34.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象はなかった。

## 2.7.6.34.5.5 中止に至った有害事象

本治験において中止に至った有害事象はなかった。

## 2.7.6.34.5.6 臨床検査値

本治験では投与群ごとの臨床検査値の経時的な評価は行わなかった。

治験終了時に 5 例の被験者において臨床検査値の正常域からの逸脱がみられた。これらの被験者の臨床検査値を表 2.7.6-426 に示した。これらの逸脱は治験担当医師により臨床上問題となるものではないと判断された。

表 2.7.6-426 臨床検査値の正常域からの逸脱がみられた被験者（外国 190-025 試験）

| 被験者番号        | 投与群            | 項目    | 投与前                    | 治験終了時                  | 正常域                          |
|--------------|----------------|-------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| 正常域からの逸脱（低値） |                |       |                        |                        |                              |
| 169014       | プラセボ群          | 尿酸    | 2.8 mg/dL              | 2.1 mg/dL              | 2.2 – 6.4 mg/dL              |
| 正常域からの逸脱（高値） |                |       |                        |                        |                              |
| 169010       | プラセボ群          | 尿糖    | 正常                     | 異常                     | –                            |
| 169011       | エスゾピクロン 2 mg 群 | 血小板数  | 299×10 <sup>9</sup> /L | 419×10 <sup>9</sup> /L | 150 – 400×10 <sup>9</sup> /L |
| 169019       | エスゾピクロン 2 mg 群 | カルシウム | 9.8 mg/dL              | 10.3 mg/dL             | 8.4 – 10.2 mg/dL             |
|              |                | 総タンパク | 7.2 g/dL               | 8.1 g/dL               | 6.1 – 7.9 g/dL               |
| 169022       | エスゾピクロン 3 mg 群 | SGOT  | 33 U/L                 | 38 U/L                 | 0 – 37 U/L                   |

a)Visit 5 における投与群

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 12.4.2.2-1)

## 2.7.6.34.5.7 血圧及び心拍数

バイタルサイン（体温，心拍数，拡張期血圧，収縮期血圧，呼吸数）の投与前から投与終了時の変化を表 2.7.6-427 に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体温の投与前からの平均変化量は小さかった。

いずれのバイタルサインにおいても臨床上問題となる異常変動はみられなかった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-427 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-025 試験）

| 項目           |                | 解析対象例数<br>(n=13) |
|--------------|----------------|------------------|
| 体温 (°C)      | 投与前値           | 36.7             |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.3             |
| 心拍数 (回/分)    | 投与前値           | 80.2             |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -8.2             |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 投与前値           | 76.3             |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -3.0             |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 投与前値           | 115.9            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -4.1             |
| 呼吸数 (回/分)    | 投与前値           | 14.9             |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.3             |

(添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.4 から抜粋)

**2.7.6.34.6 結論**

原発性不眠症患者にエスゾピクロンを就寝時投与した結果、翌日の機能に臨床上問題となるような影響はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.35 外国 190-026 試験 [一過性不眠症モデルの健康成人を対象とした初期臨床第 II 相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.3)

**2.7.6.35.1 試験方法**

一過性不眠症モデルの健康成人に対するエスゾピクロンの有効性（客観的睡眠潜時による評価）、忍容性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-428 に示した。

表 2.7.6-428 試験方法の概略（外国 190-026 試験）

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 目的        | <p>主目的：<br/>一過性不眠症モデルの健康成人を対象にプラセボに対するエスゾピクロン 3 mg, 3.5 mg の不眠症に対する有効性（客観的睡眠潜時による評価）、安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>副次目的：<br/>プラセボに対するエスゾピクロン 3 mg, 3.5 mg の睡眠効率、客観的又は主観的睡眠評価項目、睡眠構築に及ぼす影響を検討し、エスゾピクロン 1 mg, 2 mg の不眠症に対する有効性、安全性及び忍容性を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 治験デザイン    | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 対象        | 一過性不眠症モデルの健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 選択基準      | <p>(1)スクリーニング時の年齢が 25 歳以上 50 歳以下の男女<br/> (2)自由意志で同意文書に署名した者<br/> (3)簡便な神経学的検査を含む身体所見において、臨床上問題となる異常所見がみられない者<br/> (4)英語による口頭説明及び英語で記載された説明文書を理解できる者<br/> (5)投与来院日に睡眠検査室に約 12～14 時間滞在することが可能な者<br/> (6)投与来院日前の連続 5 日間における起床時調査票の回答を完了した者<br/> (7)BMI が 16 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 以下の者<br/> (8)臨床上問題となる臨床検査値の異常がみられず、肝機能検査の値が正常域内である者<br/> (9)臨床上問題となる心電図の異常がみられない者<br/> (10)以下の基準に基づき、正常な睡眠パターンの睡眠歴を有すると判断された者<br/> 1)普段の就寝時刻が 21～24 時の間<br/> 2)睡眠潜時が 30 分未満<br/> 3)一夜あたりの睡眠時間が 6.5～10 時間の間<br/> 4)睡眠障害により日中の活動が損なわれないことが記録されている者<br/> 5)投与来院日前の連続 5 日間における起床時調査票の回答により、消灯時刻が 21～24 時の間で記録されている者。投与来院日前の 2 連夜の消灯時刻の範囲が 1.5 時間を超えない者。<br/> (11)妊娠の可能性のある女性は、治験参加の 30 日前及び治験参加中に適切な避妊法により避妊を行うことができ、治験終了後の 30 日間も同じ避妊法を継続することに同意した者。経口避妊薬を使用した場合、少なくとも 3 ヶ月は用法・用量を一定にすること。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-428 試験方法の概略（外国 190-026 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準 | <p>(1) 临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見，慢性疾患を有する者，又は心血管系，呼吸器系，肝臓・腎臓について临床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(2) 投与来院日前の 30 日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を合併する者</p> <p>(3) 薬物の吸収，分布，代謝，排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良，消化管手術等）を有する者</p> <p>(4) 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(5) 临床上問題となる精神障害（精神遅滞，薬物／アルコールの乱用歴又は依存症等）があると医学的に診断された者，又は既往のある者</p> <p>(6) スクリーニング時前の 14 日間において，アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上，1 週間に 14 回以上，又は特定の日に 5 回以上であることが本人により申告されている者</p> <p>(7) ゾピクロン，ベンゾジアゼピン，鎮静睡眠薬，製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者，又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎，薬剤過敏症，薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(8) スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性，又は陽性と判明している者</p> <p>(9) HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(10) スクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者</p> <p>(11) 授乳中の者，スクリーニング時の血清中妊娠検査が陽性である者，又は投与来院日の尿中妊娠検査が陽性である者</p> <p>(12) スクリーニング時前の 3 ヶ月前，禁煙の目的でタバコ又はニコチン含有製剤を使用した者，又はスクリーニング時の検査でコチニンが陽性である者</p> <p>(13) 投与来院日前の 14 日以内に医療用医薬品又は一般用医薬品〔一般用医薬品の鎮痛剤，又は併用禁止薬剤（肝酵素を誘導又は阻害することが知られている薬剤）を除く〕を服用した者，又は二重盲検期の投与期間に服用が必要となることが予想される者</p> <p>(14) 投与来院日前の 7 日以内に一般用医薬品の鎮痛剤を服用，又は二重盲検期の投与期間に服用することが予想される者</p> <p>(15) 1 日に 180 mg 以上のカフェイン（別途提供される食品や飲料のカフェイン含有量のガイドラインを参照）を摂取する者</p> <p>(16) 投与来院日の 14 時以降にカフェイン含有飲料又はアルコールを飲用した者</p> <p>(17) スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加した者，又は過去にエスゾピクロンの治験に参加したことのある者</p> <p>(18) 過去に睡眠検査室に一晚滞在したことのある者</p> <p>(19) スクリーニング時前の 30 日以内に 6 時間を超える睡眠スケジュールの変更を伴う交代勤務等の業務を行った者</p> <p>(20) 睡眠障害（睡眠時無呼吸，ナルコレプシー，周期性四肢運動障害，むずむず脚症候群等）と診断された症状を有する者</p> <p>(21) スクリーニング時又は投与来院日前の 14 日以内に減量プログラムを開始した者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-428 試験方法の概略（外国 190-026 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (22)慢性疼痛, 良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼす症状を有する者, 又は有する可能性のある者<br>(23)医学専門家により問題ないと判断された場合を除き併用薬剤を使用した者。一般用医薬品の鎮痛剤のみ併用可能薬剤として許容されるが, 投与来院日前の7日間には中止する必要がある。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 0.5 mg/mL (液剤), プラセボ (液剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 被験者は第1夜につき実施医療機関で盲検化された第三者により調製されたエスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 又はプラセボを含む液剤 (25 mL) を平均消灯時間の30分前に120 mLのオレンジジュースとともに投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 併用薬剤<br>併用療法          | スクリーニング時の前に服用していた除外基準に規定された薬剤の併用を禁止した。一般用医薬品の鎮痛剤のみ併用可能としたが, これらの薬剤は投与来院日前の7日間には中止した。その他の薬剤は医学専門家により問題ないと判断された場合を除き併用を禁止した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-429 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 評価項目                  | 有効性:<br>主な客観的評価項目: 睡眠潜時, 睡眠効率, 中途覚醒時間, 中途覚醒回数<br>主な主観的評価項目: 睡眠潜時, 総睡眠時間, 中途覚醒回数, 中途覚醒時間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                       | 安全性:<br>有害事象, 臨床検査, 12 誘導心電図, 身体所見, 神経学的検査, バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), DSST                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 解析方法                  | 有意水準は両側 5%とした。<br>有効性:<br>有効性の解析はITTで実施した。主要評価項目の客観的睡眠潜時について, エスゾピクロン 3 mg 群, 3.5 mg 群をプラセボ群と比較した。投与群間の比較は, 順位変換したデータに対し, 投与群, 施設を固定効果とした分散分析 (ANOVA) モデルにおいて実施した。プラセボ群に対するエスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群の客観的睡眠潜時の比較は, 投与群, 施設を固定効果とした別の分散分析 (ANOVA) モデルにおいて実施した。主な副次評価項目の睡眠効率, その他の持続的睡眠パラメータの解析は主要評価項目と同様の方法で行った。客観的睡眠潜時, 睡眠効率の解析は評価可能な解析対象集団でも行った。睡眠の深さ, 睡眠の質の解析は施設で調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法の ANOVA 統計量を用いた。<br>安全性:<br>安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。有害事象は, すべての有害事象, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現例数, 発現率を算出した。また, 重症度別有害事象, 治験薬との因果関係別有害事象, 重症度別の副作用の要約を示した。臨床検査値, バイタルサインは要約統計量を算出した。DSST スコアについては, ITT, 評価可能な解析対象集団の要約統計量を算出した。エスゾピクロン群の DSST スコアにおける投与前後の平均変化量の比較を2標本 Wilcoxon 検定によりプラセボ群と対比較した。 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-428 試験方法の概略（外国 190-026 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>症例数はゾルピデムの試験の結果を参考に算出した。主要評価項目、主な副次評価項目の両方において 80%以上の検出力が得られるように症例数を設定した。各群の客観的睡眠潜時の対比較において、各群の標準偏差は 21.63 分、プラセボ群とエスゾピクロン群の平均値の差を 10 分と想定し、各群の症例数を 90 例とすると、第 I 種の過誤 0.05 で検出力は約 86%以上になる。同様に睡眠効率では、共通の標準偏差 7.79%, プラセボ群とエスゾピクロン群の差が 4%であれば約 92%の検出力が得られる。以上より、主要評価項目、主な副次評価項目が独立と仮定すると、両者の統計的有意性は約 80%以上の検出力が得られる。</p> <p>被験者の登録はプラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群, 3.5 mg 群のそれぞれ約 90 例に治験薬を投与し、評価可能な PSG データが得られるまで続けた。エスゾピクロン 1 mg 群については、目標症例数を約 45 例とし、両方の主要評価項目におけるプラセボ群との比較の検出力は約 56%以上となった。</p> |
| 目標症例数        | <p>プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群, 3 mg 群, 3.5 mg 群：各約 90 例</p> <p>エスゾピクロン 1 mg 群：約 45 例</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施施設         | 15 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-429 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-026 試験）

| 観察・検査項目           | スクリーニング         | 投与日             |    |                 |
|-------------------|-----------------|-----------------|----|-----------------|
|                   |                 | 投与前             | 投与 | 投与後             |
| 時期                | -14～0 日         |                 |    |                 |
| 同意取得              | ○               |                 |    |                 |
| 選択基準・除外基準の確認      | ○               | ○               |    |                 |
| 既往歴               | ○               | ○ <sup>b)</sup> |    |                 |
| つま先・かかと歩き試験       | ○               |                 |    | ○               |
| ロンベルグ試験           | ○               |                 |    | ○               |
| DSST              |                 | ○               |    | ○               |
| 睡眠歴               | ○               |                 |    |                 |
| 併用薬剤              | ○               | ○               |    | ○               |
| 臨床検査              | ○               |                 |    | ○ <sup>c)</sup> |
| バイタルサイン           | ○               | ○               |    | ○ <sup>c)</sup> |
| 簡便な神経学的検査を含む身体所見  | ○               | ○               |    | ○ <sup>c)</sup> |
| B 型・C 型肝炎検査       | ○               |                 |    |                 |
| 妊娠検査              | ○（血清）           | ○（尿）            |    |                 |
| 尿中コチニン検査          | ○               | ○               |    |                 |
| 尿中薬物検査            | ○               | ○               |    |                 |
| 12 誘導心電図          | ○               |                 |    | ○ <sup>c)</sup> |
| 治験薬投与             |                 |                 | ○  |                 |
| 服薬状況の記録           |                 |                 | ○  |                 |
| PSG 測定            |                 |                 | ○  |                 |
| 起床時調査票            | ○ <sup>a)</sup> |                 |    | ○               |
| 有害事象              | ○               | ○               | ○  | ○ <sup>c)</sup> |
| エスゾピクロン測定用の採血（血漿） | ○               |                 |    | ○ <sup>c)</sup> |
| 治験終了時観察           |                 |                 |    | ○ <sup>c)</sup> |

a)起床時睡眠調査票は投与前及び投与日を含む少なくとも連続 5 日間は回答する。

b)スクリーニング実施後の既往歴を記録する。

c)被験者が中止した場合、実施する。

## 2.7.6.35.2 症例の内訳

無作為化され治験薬を投与された 436 例（プラセボ群 98 例, エスゾピクロン 1 mg 群 47 例, 2 mg 群 97 例, 3 mg 群 98 例, 3.5 mg 群 96 例）を有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団として採用した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.35.3 被験者背景**

本治験のITT及び安全性解析対象集団436例における被験者背景を表2.7.6-430に示した。

表 2.7.6-430 被験者背景 (ITT) (外国 190-026 試験)

| 項目                      |        | 分類                  | プラセボ<br>群<br>(n=98)      | エスゾピクロン                  |                          |                          |                          |
|-------------------------|--------|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                         |        |                     |                          | 1 mg 群<br>(n=47)         | 2 mg 群<br>(n=97)         | 3 mg 群<br>(n=98)         | 3.5 mg 群<br>(n=96)       |
| 年齢（歳）                   |        | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 32.6 ± 6.8<br>20 - 49    | 33.6 ± 7.0<br>25 - 49    | 35.4 ± 7.7<br>23 - 51    | 33.2 ± 6.9<br>24 - 49    | 33.8 ± 8.1<br>24 - 54    |
| 性別                      |        | 男<br>女              | 40 (40.8)<br>58 (59.2)   | 24 (51.1)<br>23 (48.9)   | 37 (38.1)<br>60 (61.9)   | 49 (50.0)<br>49 (50.0)   | 37 (38.5)<br>59 (61.5)   |
| 男                       | 身長（cm） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 176.9 ± 6.9<br>157 - 188 | 181.1 ± 6.7<br>163 - 196 | 180.8 ± 6.3<br>162 - 193 | 180.1 ± 6.4<br>165 - 195 | 180.1 ± 6.4<br>162 - 193 |
|                         | 体重（kg） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 80.5 ± 10.0<br>65 - 106  | 82.2 ± 12.0<br>63 - 108  | 83.8 ± 11.8<br>63 - 108  | 84.1 ± 12.6<br>57 - 111  | 84.1 ± 9.6<br>62 - 101   |
| 女                       | 身長（cm） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 165.6 ± 7.1<br>149 - 183 | 164.1 ± 8.2<br>147 - 176 | 166.5 ± 6.7<br>149 - 180 | 163.7 ± 6.4<br>149 - 178 | 166.0 ± 5.6<br>156 - 178 |
|                         | 体重（kg） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 64.9 ± 9.3<br>51 - 91    | 65.1 ± 9.4<br>47 - 89    | 65.0 ± 10.2<br>48 - 97   | 63.1 ± 8.1<br>50 - 80    | 66.1 ± 11.2<br>49 - 93   |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） |        | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 24.5 ± 3.0<br>19 - 32    | 24.6 ± 3.1<br>19 - 32    | 24.3 ± 3.4<br>18 - 32    | 24.7 ± 3.5<br>18 - 34    | 24.7 ± 3.5<br>17 - 34    |

性別の数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.1.3.1 から抜粋)

**2.7.6.35.4 有効性の結果**

本試験の有効性の結果の要約を表2.7.6-431に示した。ほとんどの有効性評価項目〔客観的睡眠潜時（主要評価項目）、睡眠効率（主な副次評価項目）、客観的中途覚醒時間、客観的中途覚醒回数等〕に対するエスゾピクロンの用量反応傾向がみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-431 主な有効性評価の結果 (ITT) (外国 190-026 試験)

| 評価項目                                  | プラセボ群<br>(n=98)          | エスゾピクロン                       |                                |                                    |                                    |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                       |                          | 1 mg 群<br>(n=47)              | 2 mg 群<br>(n=97)               | 3 mg 群<br>(n=98)                   | 3.5 mg 群<br>(n=96)                 |
| 客観的評価                                 |                          |                               |                                |                                    |                                    |
| 睡眠潜時 (分) (主要評価項目)                     | 17.90<br>－               | 15.27<br>0.0628               | 10.08<br><0.0001               | 9.10 <sup>a)</sup><br><0.0001      | 6.62<br><0.0001                    |
| 睡眠効率 (%) (主な副次評価項目)                   | 87.88<br>－               | 91.78<br>0.0224               | 91.72<br>0.0018                | 93.02 <sup>a)</sup><br><0.0001     | 94.01<br><0.0001                   |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階1 (Stage 1) の割合 (%)      | 10.73<br>－               | 10.33<br>0.9924               | 10.91<br>0.8953                | 10.39 <sup>a)</sup><br>0.3739      | 9.21<br>0.0261                     |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階2 (Stage 2) の割合 (%)      | 59.43<br>－               | 58.25<br>0.3384               | 59.32<br>0.9959                | 62.07 <sup>a)</sup><br>0.0624      | 63.37<br>0.0036                    |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の割合 (%) | 11.10<br>－               | 11.47<br>0.6848               | 11.50<br>0.8291                | 10.37 <sup>a)</sup><br>0.7797      | 10.26<br>0.4881                    |
| 総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合 (%)                | 18.69<br>－               | 19.88<br>0.4666               | 18.25<br>0.5009                | 17.11 <sup>a)</sup><br>0.0599      | 17.12<br>0.0394                    |
| 睡眠段階1 (Stage 1) の時間 (分)               | 13.77<br>－               | 10.13<br>0.0365               | 7.27<br>0.0001                 | 8.28 <sup>a)</sup><br>0.0001       | 7.23<br>0.0001                     |
| 睡眠段階2 (Stage 2) の時間 (分)               | 17.29<br>－               | 13.71<br>0.1168               | 10.57<br>0.0001                | 9.32 <sup>a)</sup><br>0.0001       | 7.88<br>0.0001                     |
| 睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の時間 (分)          | 43.80<br>－               | 34.91<br>0.0945               | 27.65<br>0.0006                | 27.62 <sup>a)</sup><br>0.0001      | 26.25<br>0.0001                    |
| レム睡眠時間 (分)                            | 97.32<br>－               | 100.32<br>0.5478              | 107.45<br>0.0305               | 121.71 <sup>a)</sup><br>0.0003     | 123.97<br>0.0001                   |
| 主観的評価                                 |                          |                               |                                |                                    |                                    |
| 睡眠潜時 (分)                              | 22.58<br>－               | 16.21<br>0.0425               | 12.00<br>0.0001                | 17.63 <sup>b)</sup><br>0.0001      | 8.21 <sup>c)</sup><br>0.0001       |
| 総睡眠時間 (分)                             | 439.07<br>－              | 452.45<br>0.7349              | 458.56 <sup>d)</sup><br>0.0085 | 462.18 <sup>b)</sup><br>0.0018     | 462.26 <sup>c)</sup><br>0.0001     |
| 中途覚醒回数                                | 2.53 <sup>a)</sup><br>－  | 1.74 <sup>c)</sup><br>0.0176  | 2.03 <sup>b)</sup><br>0.0435   | 1.57 <sup>c)</sup><br>0.0001       | 1.49 <sup>d)</sup><br>0.0001       |
| 中途覚醒時間 (分)                            | 19.04 <sup>b)</sup><br>－ | 14.02 <sup>c)</sup><br>0.6902 | 12.74<br>0.3717                | 12.31 <sup>d)</sup><br>0.0003      | 12.22 <sup>f)</sup><br>0.0002      |
| 睡眠の質 (% “excellent”) <sup>g)</sup>    | 5 (5.1)<br>－             | 5 (10.6)<br>0.0513            | 19 (19.6)<br>0.0001            | 21 (21.4) <sup>a)</sup><br><0.0001 | 26 (27.1) <sup>c)</sup><br><0.0001 |
| 睡眠の深さ (% “very deep”) <sup>g)</sup>   | 6 (6.1)<br>－             | 10 (21.3)<br>0.0012           | 13 (13.4)<br>0.0002            | 18 (18.4) <sup>a)</sup><br><0.0001 | 21 (21.9) <sup>c)</sup><br><0.0001 |
| 朝の眠気 (mm) <sup>h)</sup>               | 65.60<br>－               | 72.43<br>0.1235               | 70.13<br>0.1492                | 72.53 <sup>a)</sup><br>0.0180      | 71.91 <sup>c)</sup><br>0.0314      |

上段の値は投与群ごとの平均値, 下段はプラセボ群との比較 (p値) を示す。プラセボ群との比較は睡眠の質, 睡眠の深さを除き分散分析 (ANOVAモデル) を用いた解析を行った。

a) n=97, b) n=96, c) n=95, d) n=94, e) n=46, f) n=92

g) プラセボ群との比較は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。睡眠の質は非常に良かった (excellent), よかった (good), 普通 (fair), 悪かった (poor) で評価し, 睡眠の深さは非常に深い (very deep), 深い (deep), 浅い (light), 非常に浅い (very light) で評価した。p 値はすべての評価を含めた結果を示しているが, 簡潔に要約するため, 非常に良かった (excellent), 非常に深い (very deep) の割合のみ表に示した。

h) 0 mm=非常に眠い (very sleepy), 100 mm=全く眠くない (not at all sleepy) とした VAS での評価

(表 2.7.6-432, 表 2.7.6-433, 添付資料5.3.5.1.3の表11.4.1.3.3-1, 表11.4.1.3.3-2, 表14.2.3.2, 表14.2.3.3, 表14.2.3.4, 表14.2.4.1, 表14.2.4.2, 表14.2.4.3, 表14.2.4.4, 表14.2.4.5, 表14.2.4.6, 表14.2.4.7, 表14.2.4.8, 表14.2.5.1, 表14.2.5.2, 表14.2.5.3, 表14.2.5.4, 表14.2.5.5, 表14.2.5.6から抜粋し改変)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.35.4.1 客観的睡眠潜時（主要評価項目）

ITT における客観的睡眠潜時を表 2.7.6-432 に示し、客観的睡眠潜時の平均値を図 2.7.6-106 に示した。

エスゾピクロン 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群はプラセボ群と比較して客観的睡眠潜時を有意に短縮し [ITT, 評価可能な解析対象集団（開鍵前に評価委員会により決定された、主要な評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱を生じていない集団）とともに  $p < 0.0001$  : 対比を用いた分散分析, 以下同様], エスゾピクロン 1 mg 群についても客観的睡眠潜時の短縮傾向を示した [ITT ( $p = 0.0628$ ), 評価可能な解析対象集団 ( $p = 0.0053$ )]。ITT では、プラセボ群の客観的睡眠潜時の平均値 17.90 分に対し、エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群の客観的睡眠潜時の平均値はそれぞれ 15.27 分, 10.08 分, 9.10 分, 6.62 分であった。評価可能な解析対象集団では、プラセボ群の客観的睡眠潜時の平均値 18.93 分に対し、エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群の客観的睡眠潜時の平均値はそれぞれ 14.98 分, 10.37 分, 8.96 分, 6.46 分であった。

表 2.7.6-432 客観的睡眠潜時（ITT）（外国 190-026 試験）

| 客観的睡眠潜時（分） | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン           |                   |                   |                     |
|------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
|            |                 | 1 mg 群<br>(n= 47) | 2 mg 群<br>(n= 97) | 3 mg 群<br>(n= 98) | 3.5 mg 群<br>(n= 96) |
| 例数         | 98              | 47                | 97                | 97                | 96                  |
| 平均値        | 17.90           | 15.27             | 10.08             | 9.10              | 6.62                |
| 標準偏差       | 16.39           | 22.11             | 11.81             | 10.85             | 6.79                |
| 中央値        | 12.5            | 9.5               | 6.5               | 5.5               | 5.0                 |
| 最小値-最大値    | 0.5 – 68.5      | 1.0 – 108.5       | 0.0 – 81.5        | 0.0 – 54.5        | 0.0 – 45.5          |
| プラセボ群との比較  |                 | $p = 0.0628$      | $p < 0.0001$      | $p < 0.0001$      | $p < 0.0001$        |

3 mg, 3.5 mg 群の各々は、エスゾピクロン群全体を分散分析（ANOVA）モデルから対ごとの対比を用いてプラセボと比較した。1 mg, 2 mg 群とプラセボ群との対比較は、投与群と施設を因子に含めた Separate (-Ranking) 型分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。各モデルにおいて関心のある 2 群（プラセボ群とエスゾピクロン群）のみを含めた。

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 11.4.1.1-1, 表 14.2.1.1 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

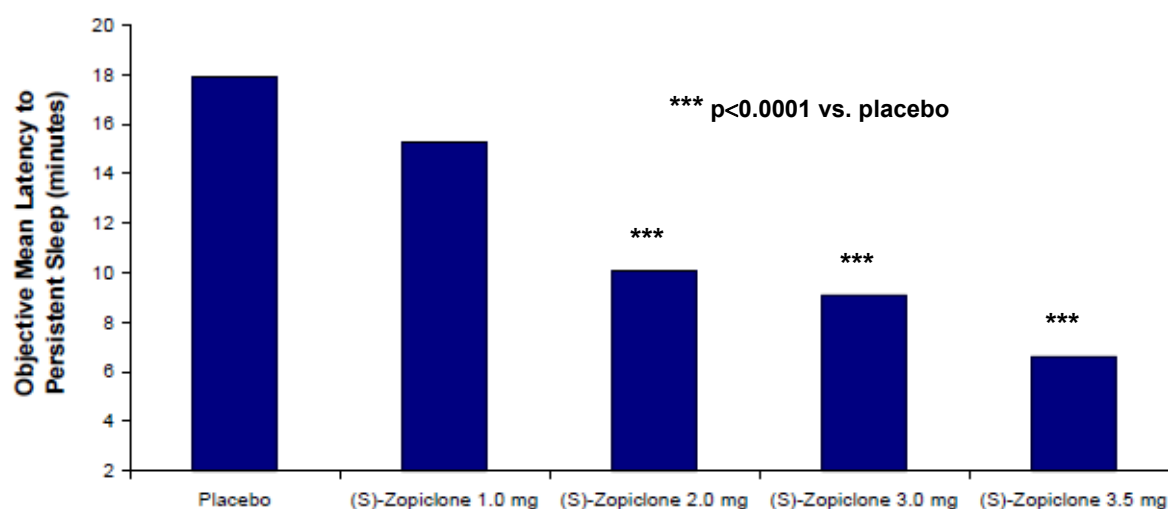


図 2.7.6-106 客観的睡眠潜時（平均値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-026 試験）

(S)-Zopiclone : エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.3 の図 11.4.1.1-1）

## 2.7.6.35.4.2 睡眠効率（主な副次評価項目）

ITT における睡眠効率を表 2.7.6-433 に示し、睡眠効率の平均値を図 2.7.6-107 に示した。

エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠効率を有意に増加させた [ITT, 評価可能な解析対象集団ともに  $p < 0.05$ ; 対比を用いた分散分析]。ITT では、プラセボ群の睡眠効率の平均値 87.88% に対し、エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群の睡眠効率の平均値はそれぞれ 91.78%, 91.72%, 93.02%, 94.01% であった。評価可能な解析対象集団では、プラセボ群の睡眠効率の平均値 87.28% に対し、エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群の睡眠効率の平均値はそれぞれ 91.91%, 91.81%, 93.00%, 93.97% であった。

表 2.7.6-433 睡眠効率（ITT）（外国 190-026 試験）

| 睡眠効率 (%)  | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|           |                 | 1 mg 群<br>(n=47) | 2 mg 群<br>(n=97) | 3 mg 群<br>(n=98) | 3.5 mg 群<br>(n=96) |
| 例数        | 98              | 47               | 97               | 97               | 96                 |
| 平均値       | 87.88           | 91.78            | 91.72            | 93.02            | 94.01              |
| 標準偏差      | 8.24            | 4.90             | 5.73             | 4.48             | 4.00               |
| 中央値       | 90.3            | 93.0             | 92.9             | 94.6             | 95.1               |
| 最小値-最大値   | 63.0 - 98.6     | 74.2 - 99.3      | 70.3 - 98.7      | 78.1 - 98.6      | 79.2 - 98.8        |
| プラセボ群との比較 |                 | p=0.0224         | p=0.0018         | p<0.0001         | p<0.0001           |

3 mg, 3.5 mg 群の各々は、エスゾピクロン群全体を分散分析（ANOVA）モデルから対ごとの対比を用いてプラセボと比較した。1 mg, 2 mg 群とプラセボ群との対比較は、投与群と施設を因子に含めた Separate (-Ranking) 型分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。各モデルにおいて関心のある 2 群（プラセボ群とエスゾピクロン群）のみを含めた。

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 11.4.1.2-1, 表 14.2.1.2 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

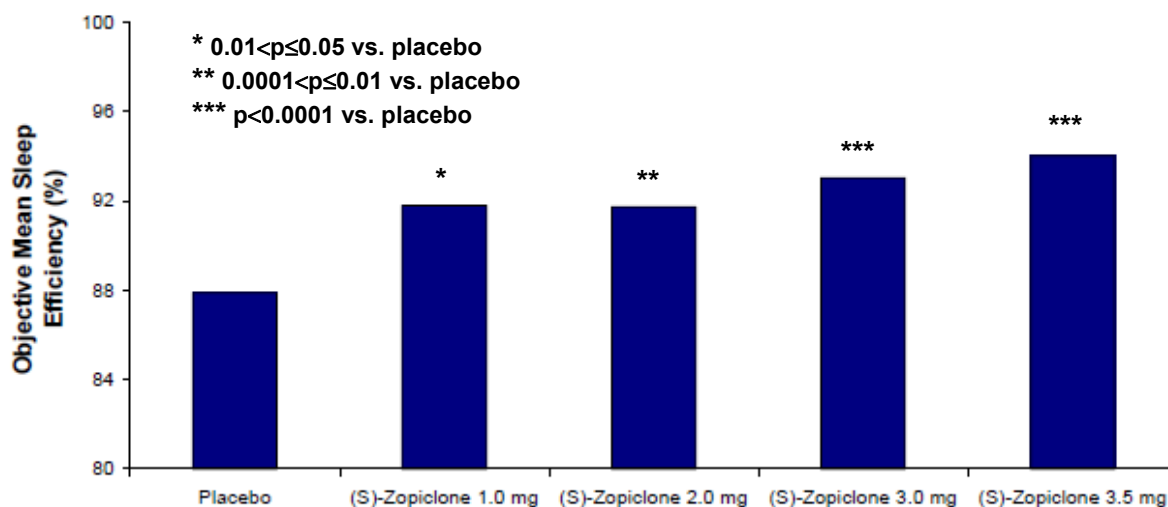


図 2.7.6-107 睡眠効率（平均値）に対する効果（ITT）  
（外国 190-026 試験）

(S)-Zopiclone : エスゾピクロン

（添付資料 5.3.5.1.3 の図 11.4.1.2-1）

## 2.7.6.35.4.3 客観的中途覚醒時間（副次評価項目）

ITT における客観的中途覚醒時間を表 2.7.6-434 に示した。

各投与群において、エスゾピクロン群はプラセボ群と比較して客観的中途覚醒時間の平均値を有意に短縮させた〔プラセボ群 42.93 分、エスゾピクロン 1 mg 群 26.74 分、エスゾピクロン 2 mg 群 31.16 分、エスゾピクロン 3 mg 群 26.31 分、エスゾピクロン 3.5 mg 群 23.03 分；それぞれ  $p=0.0133$ ,  $p=0.0392$ ,  $p=0.0011$ ,  $p<0.0001$ ；対比を用いた分散分析〕。

表 2.7.6-434 客観的中途覚醒時間（ITT）（外国 190-026 試験）

| 客観的中途覚醒時間<br>（分） | プラセボ群<br>（n=98） | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                  |                 | 1 mg 群<br>（n=47） | 2 mg 群<br>（n=97） | 3 mg 群<br>（n=98） | 3.5 mg 群<br>（n=96） |
| 例数               | 98              | 47               | 97               | 97               | 96                 |
| 平均値              | 42.93           | 26.74            | 31.16            | 26.31            | 23.03              |
| 標準偏差             | 32.27           | 17.45            | 21.16            | 19.08            | 17.67              |
| 中央値              | 35.8            | 22.5             | 26.0             | 20.0             | 17.8               |
| 最小値-最大値          | 3.0 – 150.5     | 1.5 – 81.0       | 3.0 – 112.5      | 4.0 – 99.5       | 1.5 – 97.0         |
| プラセボ群との比較        |                 | $p=0.0133$       | $p=0.0392$       | $p=0.0011$       | $p<0.0001$         |

3 mg, 3.5 mg 群の各々は、エスゾピクロン群全体を分散分析（ANOVA）モデルから対ごとの対比を用いてプラセボと比較した。1 mg, 2 mg 群とプラセボ群との対比較は、投与群と施設を因子に含めた Separate(-Ranking)型分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。各モデルにおいて関心のある 2 群（プラセボ群とエスゾピクロン群）のみを含めた。

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 11.4.1.3.1-1, 表 14.2.3.5 から抜粋し改変）

## 2.7.6.35.4.4 客観的中途覚醒回数（副次評価項目）

ITT における客観的中途覚醒回数を表 2.7.6-435 に示した。

エスゾピクロン 3 mg, 3.5 mg 群はプラセボ群と比較して、客観的中途覚醒回数の平均値を有意に減少させ（プラセボ群 6.01 回、エスゾピクロン 3 mg 群 4.84 回、エスゾピクロン 3.5 mg 群

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

4.71 回；それぞれ  $p=0.0034$ ,  $p=0.0021$ ；対比を用いた分散分析，以下同様），エスゾピクロン 1 mg 群（5.62 回）及びエスゾピクロン 2 mg 群（5.42 回）においても客観的中途覚醒回数の平均値の減少傾向を示した（それぞれ  $p=0.3597$ ,  $p=0.1029$ ）。

表 2.7.6-435 客観的中途覚醒回数（ITT）（外国 190-026 試験）

| 客観的中途覚醒回数 | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|           |                 | 1 mg 群<br>(n=47) | 2 mg 群<br>(n=97) | 3 mg 群<br>(n=98) | 3.5 mg 群<br>(n=96) |
| 例数        | 98              | 47               | 97               | 97               | 96                 |
| 平均値       | 6.01            | 5.62             | 5.42             | 4.84             | 4.71               |
| 標準偏差      | 2.98            | 4.00             | 3.30             | 3.11             | 2.91               |
| 中央値       | 6.0             | 6.0              | 5.0              | 4.0              | 5.0                |
| 最小値-最大値   | 1.0 - 14.0      | 0.0 - 15.0       | 0.0 - 16.0       | 0.0 - 17.0       | 0.0 - 16.0         |
| プラセボ群との比較 |                 | $p=0.3597$       | $p=0.1029$       | $p=0.0034$       | $p=0.0021$         |

3 mg, 3.5 mg 群の各々は，エスゾピクロン群全体を分散分析（ANOVA）モデルから対ごとの対比を用いてプラセボと比較した。1 mg, 2 mg 群とプラセボ群との対比較は，投与群と施設を因子に含めた Separate (-Ranking) 型分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。各モデルにおいて関心のある 2 群（プラセボ群とエスゾピクロン群）のみを含めた。

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 11.4.1.3.2-1，表 14.2.3.1 から抜粋し改変）

## 2.7.6.35.4.5 睡眠構築（副次評価項目）

睡眠構築に関する評価項目のうち，プラセボ群と比較して有意差がみられた項目があった。多くの副次評価項目においてエスゾピクロン群による改善がみられ，特にエスゾピクロン 2 mg, 3 mg, 3.5 mg 群では表 2.7.6-431 に示すように有意な改善がみられた〔睡眠段階 1（Stage 1）の時間（分），睡眠段階 2（Stage 2）の時間（分），睡眠段階 3 又は 4（Stage 3/4）の時間（分）〕。

いずれのエスゾピクロン群においても総睡眠時間に対するノンレム睡眠の各段階の割合は一定であった。エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg 群はいずれの段階においても，段階の長さにプラセボ群との有意差はみられなかった。エスゾピクロン 3.5 mg 群はプラセボ群と比較して，総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合，睡眠段階 1（Stage 1）の時間の割合を有意に減少させ（それぞれ  $p=0.0394$ ,  $p=0.0261$ ；対比を用いた分散分析，以下同様），睡眠段階 2（Stage 2）の時間の割合を有意に増加させた（ $p=0.0036$ ）。これらは臨床的に意味のある差ではなかった。

## 2.7.6.35.5 安全性の結果

## 2.7.6.35.5.1 有害事象の発現率

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-436 に示した。

有害事象発現率は，プラセボ群，エスゾピクロン 1 mg 群，2 mg 群，3 mg 群，3.5 mg 群でそれぞれ 18.4%（18/98 例），23.4%（11/47 例），30.9%（30/97 例），33.7%（33/98 例），28.1%（27/96 例）であり，エスゾピクロン 2 mg 群，3 mg 群，3.5 mg 群の有害事象発現率はプラセボ群の 18.4%，エスゾピクロン 1 mg 群の 23.4%と比べてやや高かった。重症度別には，ほとんどが軽度又は中等度であったが，エスゾピクロン 2 mg 群，3 mg 群，3.5 mg 群のそれぞれ 2.1%（2/97 例），1.0%（1/98 例），2.1%（2/96 例）に高度な有害事象が発現した。重症度が高度の有害事象発現率は低く，それらはすべてエスゾピクロン 2 mg 群，3 mg 群，3.5 mg 群に発現した一過性の味覚異常（不快な味）であった。3 例を除き味覚異常（不快な味）はすべて投与直後に発現したため，エスゾピクロンの液剤に起因するものと考えられた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は，プラセボ群，エスゾピクロン 1 mg 群，2 mg 群，3 mg 群，3.5 mg 群でそれぞれ 15.3%（15/98 例），21.3%（10/47 例），

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

30.9% (30/97 例), 31.6% (31/98 例), 28.1% (27/96 例) であり, エスゾピクロン群の副作用発現率はプラセボ群の 15.3%より高く, エスゾピクロン 2 mg 群 (30.9%), エスゾピクロン 3 mg 群 (31.6%), エスゾピクロン 3.5 mg 群 (28.1%) は エスゾピクロン 1 mg 群 (21.3%) よりやや高かった。

死亡例, 重篤な有害事象が発現した被験者, 有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6-436 有害事象の要約 (外国 190-026 試験)

|                             | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                             |                 | 1 mg 群<br>(n=47) | 2 mg 群<br>(n=97) | 3 mg 群<br>(n=98) | 3.5 mg 群<br>(n=96) |
| 有害事象発現件数                    | 20              | 14               | 37               | 41               | 33                 |
| 有害事象が発現した被験者数               | 18 (18.4)       | 11 (23.4)        | 30 (30.9)        | 33 (33.7)        | 27 (28.1)          |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 17              | 11               | 36               | 39               | 30                 |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 15 (15.3)       | 10 (21.3)        | 30 (30.9)        | 31 (31.6)        | 27 (28.1)          |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 2 (2.1)          | 1 (1.0)          | 2 (2.1)            |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 0 (0.0)         | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)          | 0 (0.0)            |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-102 から抜粋し改変)

## 2.7.6.35.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-437 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 7.1% (7/98 例), エスゾピクロン 1 mg 群 17.0% (8/47 例), 2 mg 群 21.6% (21/97 例), 3 mg 群 21.4% (21/98 例), 3.5 mg 群 19.8% (19/96 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.1% (3/98 例), 4.3% (2/47 例), 5.2% (5/97 例), 4.1% (4/98 例), 2.1% (2/96 例)], 頭痛 [2.0% (2/98 例), 2.1% (1/47 例), 2.1% (2/97 例), 4.1% (4/98 例), 1.0% (1/96 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 味覚異常 (不快な味) 7.1% (7/98 例), 傾眠 3.1% (3/98 例) であった。

また, エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 味覚異常 (不快な味) [7.1% (7/98 例), 17.0% (8/47 例), 21.6% (21/97 例), 21.4% (21/98 例), 19.8% (19/96 例)] が最も多く, 次いで, 傾眠 [3.1% (3/98 例), 4.3% (2/47 例), 5.2% (5/97 例), 4.1% (4/98 例), 2.1% (2/96 例)], 頭痛 [2.0% (2/98 例), 0.0% (0/47 例), 2.1% (2/97 例), 3.1% (3/98 例), 1.0% (1/96 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった副作用は, 味覚異常 (不快な味) 7.1% (7/98 例), 傾眠 3.1% (3/98 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-102 に示し, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-103 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-104 に示した。

## 2.7.6.35.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-438 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は, 特殊感覚 [プラセボ群 9.2%

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

(9/98 例), エスゾピクロン 1 mg 群 17.0% (8/47 例), 2 mg 群 22.7% (22/97 例), 3 mg 群 21.4% (21/98 例), 3.5 mg 群 19.8% (19/96 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 神経系 [4.1% (4/98 例), 6.4% (3/47 例), 6.2% (6/97 例), 7.1% (7/98 例), 7.3% (7/96 例)], 全身系 [4.1% (4/98 例), 2.1% (1/47 例), 4.1% (4/97 例), 5.1% (5/98 例), 4.2% (4/96 例)] であった。なお, プラセボ群では, 特殊感覚 9.2% (9/98 例), 全身系, 神経系 [ともに 4.1% (4/98 例)] の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-437 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国 190-026 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                              |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 3 mg 群    |           | 3.5 mg 群  |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                       | 98        |           | 47        |           | 97        |           | 98        |           | 96        |           |
| 合計                           | 18 (18.4) | 15 (15.3) | 11 (23.4) | 10 (21.3) | 30 (30.9) | 30 (30.9) | 33 (33.7) | 31 (31.6) | 27 (28.1) | 27 (28.1) |
| 腹痛（Abdominal pain）           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.1)   | 2 (2.1)   |
| 頭痛（Headache）                 | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 2 (2.1)   | 2 (2.1)   | 4 (4.1)   | 3 (3.1)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   |
| 異常な夢（Abnormal dreams）        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 1 (2.1)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (3.1)   | 2 (2.1)   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 神経過敏（Nervousness）            | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）               | 3 (3.1)   | 3 (3.1)   | 2 (4.3)   | 2 (4.3)   | 5 (5.2)   | 5 (5.2)   | 4 (4.1)   | 4 (4.1)   | 2 (2.1)   | 2 (2.1)   |
| 発疹（Rash）                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste） | 7 (7.1)   | 7 (7.1)   | 8 (17.0)  | 8 (17.0)  | 21 (21.6) | 21 (21.6) | 21 (21.4) | 21 (21.4) | 19 (19.8) | 19 (19.8) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-102 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-438 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-026 試験）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>        | プラセボ群     |           | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |           |           |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                    |           |           | 1 mg 群    |           | 2 mg 群    |           | 3 mg 群    |           | 3.5 mg 群  |           |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       | 有害事象      | 副作用       |
| 解析対象例数                             | 98        |           | 47        |           | 97        |           | 98        |           | 96        |           |
| 合計                                 | 18 (18.4) | 15 (15.3) | 11 (23.4) | 10 (21.3) | 30 (30.9) | 30 (30.9) | 33 (33.7) | 31 (31.6) | 27 (28.1) | 27 (28.1) |
| 全身系（Body as a Whole）               | 4 (4.1)   | 3 (3.1)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 4 (4.1)   | 4 (4.1)   | 5 (5.1)   | 4 (4.1)   | 4 (4.2)   | 4 (4.2)   |
| 心臓血管系（Cardiovascular）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
| 消化器系（Digestive）                    | 2 (2.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 2 (2.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 神経系（Nervous）                       | 4 (4.1)   | 4 (4.1)   | 3 (6.4)   | 2 (4.3)   | 6 (6.2)   | 6 (6.2)   | 7 (7.1)   | 7 (7.1)   | 7 (7.3)   | 6 (6.3)   |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.1)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (2.1)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 9 (9.2)   | 8 (8.2)   | 8 (17.0)  | 8 (17.0)  | 22 (22.7) | 22 (22.7) | 21 (21.4) | 21 (21.4) | 19 (19.8) | 19 (19.8) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（付表 2.7.6-102 から抜粋）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.35.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.35.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.35.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象はなかった。

## 2.7.6.35.5.5 中止に至った有害事象

本治験において中止に至った有害事象はなかった。

## 2.7.6.35.5.6 臨床検査値

すべての臨床検査項目において投与前からの変化は小さく、プラセボ群を含むすべての投与群間で同様であった。臨床上問題となる臨床検査値を示した被験者はプラセボ群で 2 例 (2.0%) , エスゾピクロン 2 mg 群で 1 例 (1.0%) , エスゾピクロン 3 mg 群で 2 例 (2.0%) , エスゾピクロン 3.5 mg 群で 1 例 (1.0%) であった。臨床検査値の異常により中止に至った被験者はなかった。

## 2.7.6.35.5.7 血圧, 心拍数及び心電図

バイタルサイン (座位/立位心拍数, 座位/立位収縮期血圧及び拡張期血圧, 体温, 呼吸数) は投与前 (投与前に最も近い値) , 投与後 8.5 時間, 治験終了時 (投与後 10.5~11.5 時間) に測定した。バイタルサインの投与前から投与後 8.5 時間の変化を表 2.7.6-439 に示した。

投与前から投与後 8.5 時間又は投与前から治験終了時における臨床上問題となるバイタルサインの変化はみられなかった。

表 2.7.6-439 バイタルサインの投与前からの平均変化量 (外国 190-026 試験)

| 項目                |                   | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                   |                   |                 | 1 mg 群<br>(n=47) | 2 mg 群<br>(n=97) | 3 mg 群<br>(n=98) | 3.5 mg 群<br>(n=96) |
| 座位心拍数<br>(回/分)    | 投与前値              | 71.7            | 69.6             | 72.2             | 70.5             | 72.3               |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -2.6            | -1.4             | -1.8             | -1.8             | -2.6               |
| 立位心拍数<br>(回/分)    | 投与前値              | 76.4            | 75.2             | 75.6             | 74.6             | 77.9               |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -0.3            | 0.1              | 2.4              | 0.6              | -1.3               |
| 座位収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値              | 113.5           | 117.1            | 113.8            | 114.4            | 116.9              |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -0.5            | -5.3             | -4.1             | -1.8             | -5.8               |
| 立位収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値              | 113.6           | 117.3            | 114.2            | 114.1            | 115.3              |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -1.9            | -5.9             | -4.7             | -3.1             | -5.2               |
| 座位拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値              | 72.4            | 75.3             | 74.0             | 73.8             | 74.8               |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | 0.8             | -2.6             | -0.4             | -0.8             | -1.1               |
| 立位拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値              | 74.8            | 77.7             | 76.4             | 75.1             | 77.2               |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | 0.7             | -2.5             | -0.6             | 0.5              | -1.7               |
| 体温 (°C)           | 投与前値              | 36.83           | 36.79            | 36.75            | 36.76            | 36.81              |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -0.29           | -0.35            | -0.18            | -0.21            | -0.35              |
| 呼吸数 (回/分)         | 投与前値              | 15.5            | 15.6             | 16.0             | 15.8             | 15.9               |
|                   | 変化量 <sup>a)</sup> | -0.9            | -0.3             | -1.1             | -0.7             | -1.1               |

a)投与前から投与後 8.5 時間の変化量

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 12.5.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

心電図においてプラセボ群の 1 例が投与前では正常であったが、投与後には臨床上問題となる異常がみられた。

## 2.7.6.35.5.8 数値符号置換検査 (DSST)

ITT における DSST スコアを表 2.7.6-440 に示した。

プラセボ群を含むすべての投与群において DSST スコアの改善がみられた。エスゾピクロン 2 mg 群ではプラセボ群に比較して有意差はみられなかった。一方、わずかではあるが、エスゾピクロン 1 mg, 3 mg, 3.5 mg 群では改善の程度がプラセボ群と比較して有意に小さかった（それぞれ  $p=0.0158$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0012$  ; 2 標本 Wilcoxon 検定）。

表 2.7.6-440 DSST (ITT) (外国 190-026 試験)

| DSST のスコア                   | プラセボ群<br>(n=98) | エスゾピクロン          |                  |                  |                    |
|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                             |                 | 1 mg 群<br>(n=47) | 2 mg 群<br>(n=97) | 3 mg 群<br>(n=98) | 3.5 mg 群<br>(n=96) |
| 投与前 <sup>a)</sup>           | 57.9 ± 13.16    | 57.7 ± 12.61     | 57.1 ± 16.60     | 59.5 ± 14.89     | 58.2 ± 15.24       |
| 投与後 <sup>a)</sup>           | 64.6 ± 12.38    | 60.1 ± 13.73     | 63.0 ± 13.30     | 60.8 ± 12.35     | 60.5 ± 13.31       |
| 投与前からの変化量 <sup>a)</sup>     | 6.4 ± 7.67      | 2.5 ± 11.61      | 5.8 ± 12.60      | 1.3 ± 10.88      | 2.2 ± 9.89         |
| 投与前からの変化率 (%) <sup>a)</sup> | 13.1 ± 15.96    | 6.5 ± 20.78      | 14.4 ± 24.66     | 4.0 ± 15.81      | 6.2 ± 17.50        |
| プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>     |                 | p=0.0158         | p=0.6293         | p=0.0001         | p=0.0012           |

a) 数値は平均値±標準偏差

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 12.6-1 から抜粋)

b) 投与前からの変化のプラセボ群との比較は 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。

## 2.7.6.35.6 結論

一過性不眠症モデルにおいてエスゾピクロンは安全性が高く、睡眠潜時を短縮し、睡眠効率を増加させる等、エスゾピクロンの有効性が確認された。特にエスゾピクロン 2 mg, 3 mg, 3.5 mg で効果的であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.36 外国 190-028 試験 [睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした初期臨床第Ⅱ相試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.4)

## 2.7.6.36.1 試験方法

睡眠時無呼吸症候群患者に対するエスゾピクロンの睡眠無呼吸の評価に及ぼす影響の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-441 に示した。

表 2.7.6-441 試験方法の概略 (外国 190-028 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-028                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 目的        | <p>主目的：<br/>軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象にエスゾピクロンを投与し、不眠に対する有効性をプラセボと比較し、評価する。</p> <p>副次目的：<br/>軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象にエスゾピクロンを投与し、安全性をプラセボと比較し、評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治験デザイン    | 無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象        | 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 選択基準      | <p>(1)治験実施計画書を理解し、遵守することが可能な者。被験者の秘密が保全される旨を含め、同意文書に署名した者。妊娠の可能性のある女性は、妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。</p> <p>(2)年齢が 35 歳以上 64 歳以下の男女であり、軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者（無呼吸低呼吸指数が 10 以上 40 以下）</p> <p>(3)不妊手術を行った者、又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後、1 年以上経過した妊娠の可能性がないと考えられる女性</p> <p>(4)持続陽圧呼吸療法が必要とされる者</p> <p>(5)スクリーニング時の身体所見、既往歴、12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）において、健康状態が良好である者（臨床上問題となる異常が存在するかより判断する）</p>                                                                                                                                                            |
| 除外基準      | <p>(1)性同一性障害を除く DSM-IV 第Ⅰ軸の精神障害、又は第Ⅱ軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第Ⅰ軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。</p> <p>(2)ゾピクロン、ベンゾジアゼピン、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応（反復性の皮膚炎、薬剤過敏症、薬剤アレルギー等）により入院に至ったことのある者</p> <p>(3)中枢性睡眠時無呼吸症候群と診断された者</p> <p>(4)むずむず脚症候群、又は覚醒を引き起こすような 1 時間あたり 15 回以上の周期性四肢運動障害の既往のある者</p> <p>(5)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者</p> <p>(6)悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌を除く）の既往又は現病を有する者</p> <p>(7)スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者</p> <p>(8)HIV の血清反応が陽性である者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-441 試験方法の概略（外国 190-028 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | (9)妊婦, 又は授乳中の女性<br>(10)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良, 消化管手術等) を有する者<br>(11)スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加した者<br>(12)スクリーニング時前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者, 又は二重盲検期の投与期間にこれらの薬剤の服用が必要となると予想される者<br>(13)睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状 (慢性疼痛, 良性前立腺肥大症等) を有する者<br>(14)過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者, 薬物依存症がみられる者, 又はスクリーニング時 (Visit 1) の尿中薬物検査が陽性を示す者<br>(15)ハーブ系サプリメント (錠剤, 散剤, エキス剤, チンキ剤) ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の 14 日以内に服用した者, 又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の 30 日以内に服用した者<br>(16)アルコール飲料の平均飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 又は 1 週間に 14 回以上であることが本人により申告されている者<br>(17)交代勤務従事者 |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 2 期の二重盲検期における下記の投与パターンに分かれて投与を行った。<br>1)エスゾピクロン 3 mg→プラセボ<br>2)プラセボ→エスゾピクロン 3 mg<br>5～7 日間の休薬期間を 2 回設け, 二重盲検期には 2 日間連続でエスゾピクロン 3 mg 錠又はプラセボ錠を 240 mL の水とともに就寝時投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 併用薬剤<br>併用療法          | 慢性疾患に対する医療用医薬品については少なくともスクリーニング時 (Visit 1) 前の 30 日間, 用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。一般用医薬品 (鎮痛剤, 外用軟膏剤等) についても併用可能とした。<br>経口剤によるホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者は, 治験期間を通じて可能な限り各日同一時刻で服用することとした。服用時刻は医学的事象調査票に記録した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-442 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 評価項目                  | 有効性:<br>無呼吸低呼吸指数 (主要評価項目), 覚醒 (総覚醒数, 呼吸性覚醒, 自発的覚醒), 無呼吸/呼吸低下のエピソードの期間, 動脈血酸素飽和度, 客観的睡眠潜時, 睡眠効率, 客観的中途覚醒時間, 客観的中途覚醒回数, 客観的覚醒時間 (持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間, 睡眠中の客観的覚醒時間, 睡眠後の客観的覚醒時間), 睡眠構築<br>安全性:<br>有害事象, 臨床検査, 身体所見, バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 12 誘導心電図, 簡便な神経学的検査                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-441 試験方法の概略（外国 190-028 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法 | <p>すべての検定は原則として有意水準 5%の両側検定とした。投与前値は原則として二重盲検期の投与開始日前の最後の値と定義した。</p> <p>解析対象集団は以下のとおりに定義した。</p> <p>(1)ITT－二重盲検期に少なくとも 1 回は治験薬の投与を受けたすべての被験者。安全性評価項目の解析はすべて ITT で実施した。</p> <p>(2)完了例－両期間を完了したすべての ITT。睡眠時無呼吸、有効性評価項目の解析は完了例で実施した。</p> <p>(3)単盲検プラセボ集団－単盲検期にプラセボを投与されたが二重盲検期での治験薬投与を受けなかったすべての被験者。当集団はデータを提示するのみとした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|      | <p>有効性：</p> <p>睡眠時無呼吸、有効性評価項目の解析はすべて完了例で実施した。睡眠検査室で 2 夜連続測定した値の平均を各測定値として評価項目に用いた。2 夜のうち 1 夜のデータしかない場合は、1 夜のデータを評価項目に用いた。2 夜とも測定されなかった場合は、欠測値として扱った。</p> <p>投与前値はプラセボ単盲検期における 2 夜連続の値の平均とした。更に、すべての睡眠時無呼吸、有効性評価項目の第 1 夜、第 2 夜の結果を主要評価項目と同様の方法で解析した。Visit 3, Visit 4 の 1 夜目の結果を Night 1 とし、Visit 3, Visit 4 の 2 夜目の結果を Night 2 とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|      | <p>安全性：</p> <p>安全性の解析はすべて ITT で実施した。治験薬の投与開始後に発現した有害事象は、1) 治験薬の投与開始以降に発現又は悪化（重症度及び／又は発現頻度の増加）した有害事象、2) 治験薬の投与開始以降に発現し、発現日又は終了日が記録されていない有害事象、又は 3) 発現日及び終了日が記録されていない有害事象と定義した。治験薬の投与中止後 14 日以内に発現した有害事象は治験薬の投与開始後に発現した有害事象とみなした。治験薬の投与開始後に発現した有害事象の発現又は悪化が最初の投与開始後からクロスオーバー後の投与開始までの間に起きた場合は、先の投与群（プラセボ群又はエスゾピクロン 3 mg 群）で発現又は悪化した有害事象として扱った。</p> <p>以下に記す治験薬の投与開始後に発現した有害事象について、投与群別、COSTART の器官分類別、基本語別に集計した。</p> <p>(1)すべての有害事象（発現例数、発現率を含む）</p> <p>(2)重症度別（軽度、中等度、高度）の有害事象</p> <p>(3)治験薬との因果関係別の有害事象〔関連なし（not related）、不明（unknown）、関連あるかもしれない（possible）、おそらく関連あり（probable）、関連あり（definite）〕</p> <p>(4)単盲検期の有害事象（プラセボ単盲検期に発現した有害事象）</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-441 試験方法の概略（外国 190-028 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | (AB) エスゾピクロン 3 mg → プラセボ群又は (BA) プラセボ → エスゾピクロン 3 mg 群に 1 : 1 の比で約 20 例を無作為に割付けた。本試験は、プラセボに対してエスゾピクロンを投与した際の無呼吸低呼吸指数が高いかを評価することを目的とした。主要評価項目は睡眠検査室で得られた無呼吸低呼吸指数の連続 2 夜の平均とした。各治療期の平均は被験者ごとに 1 つ求めた。この平均値の差の標準偏差は約 10 エピソード／時間と設定した。各群 18 例が完了すれば、94%の確率で投与群間の差の 90%信頼区間上限値が 8 エピソード／時間以下になる。よって、被験者の 90%が試験を最後まで完了すると想定し、約 20 例の組み入れを計画した。 |
| 目標症例数        | 約 20 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施施設         | 2 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-442 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-028 試験）

| 観察・検査項目              | スクリーニング         | 投与前 PSG               |    |    |    | 投与 1 期  |    |    |    | 休薬期間       | 投与 2 期                |                  |                  |                  | 追跡調査中止時           |
|----------------------|-----------------|-----------------------|----|----|----|---------|----|----|----|------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                      | Visit 1         | Visit 2 <sup>a)</sup> |    |    |    | Visit 3 |    |    |    |            | Visit 4 <sup>b)</sup> |                  |                  |                  | Visit 5           |
|                      |                 | N1                    | D2 | N2 | D3 | N1      | D2 | N2 | D3 |            |                       | N1<br>N8<br>(10) | D2<br>D9<br>(11) | N2<br>N9<br>(11) | D3<br>D10<br>(12) |
| 時期                   |                 | -14                   |    |    |    | N1      | D2 | N2 | D3 | D3-D8 (10) |                       |                  |                  |                  |                   |
| 同意取得                 | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 選択基準・除外基準の確認         | ○               | ○                     |    |    |    | ○       |    |    |    |            | ○                     |                  |                  |                  |                   |
| 既往歴／精神医学的病歴          | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 睡眠歴                  | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 無呼吸歴, 前治療            | ○ <sup>c)</sup> |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 無作為化の適格性確認           |                 |                       |    |    | ○  |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 簡便な神経学的検査を含む身体所見     | ○               |                       |    |    |    |         |    |    | ○  |            |                       |                  |                  | ○                | ○                 |
| ロンベルグ試験, つま先・かかと歩き試験 | ○               |                       | ○  |    | ○  |         | ○  |    | ○  |            |                       | ○                |                  | ○                | ○                 |
| バイタルサイン              | ○               | ○                     | ○  | ○  | ○  | ○       | ○  | ○  | ○  |            | ○                     | ○                | ○                | ○                | ○                 |
| 身長, 体重               | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  | 体重のみ              |
| 臨床検査                 | ○               |                       |    |    |    |         |    |    | ○  |            |                       |                  |                  | ○                | ○                 |
| B 型・C 型肝炎検査          | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 血清中妊娠検査              | ○               |                       |    |    |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  | ○                 |
| 尿中妊娠検査 <sup>d)</sup> |                 | ○                     |    |    |    | ○       |    |    |    |            | ○                     |                  |                  |                  |                   |
| 尿中薬物検査               | ○               | ○                     |    |    |    | ○       |    |    |    |            | ○                     |                  |                  |                  |                   |
| 12 誘導心電図             | ○               |                       |    |    |    |         |    |    | ○  |            |                       |                  |                  | ○                | ○                 |
| PSG 測定               |                 | ○                     |    | ○  |    | ○       |    | ○  |    |            | ○                     |                  | ○                |                  |                   |
| 単盲検期プラセボ投与           |                 | ○                     |    | ○  |    |         |    |    |    |            |                       |                  |                  |                  |                   |
| 二重盲検期治験薬投与           |                 |                       |    |    |    | ○       |    | ○  |    |            | ○                     |                  | ○                |                  |                   |
| 治験薬の処方, 医学的事象調査票     | ○               | ○                     | ○  | ○  | ○  | ○       | ○  | ○  | ○  |            | ○                     | ○                | ○                | ○                | ○                 |
| 併用薬剤                 | ○               | ○                     | ○  | ○  | ○  | ○       | ○  | ○  | ○  |            | ○                     | ○                | ○                | ○                | ○                 |
| 有害事象                 |                 | ○                     | ○  | ○  | ○  | ○       | ○  | ○  | ○  |            | ○                     | ○                | ○                | ○                | ○                 |
| 制限規定の確認              | ○               |                       | ○  |    | ○  |         | ○  |    | ○  |            |                       | ○                |                  | ○                |                   |

N : Night (夜), D : Day (日) a)2 回目の Visit 2 (第 2 夜) 及び Visit 3 (第 1 夜) の間隔は 2~7 日 b)Visit 3 と Visit 4 の間隔は 5~7 日

c)組み入れのために持続陽圧呼吸療法を行う。持続陽圧呼吸療法は医療機関に滞在期間する Visit 2, Visit 3, Visit 4 は行うことはできない。 d)一部の被験者についてのみ実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.36.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-108 に示した。無作為化された 22 例のすべてが治験薬を服用したため、22 例（エスゾピクロン 3 mg→プラセボ群 10 例、プラセボ→エスゾピクロン 3 mg 群 12 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-443 に示した。ITT（22 例）のうち中止例はプラセボ→エスゾピクロン 3 mg 群の 1 例（8.3%）であり、中止例の理由は「治験実施計画書からの逸脱」であった。

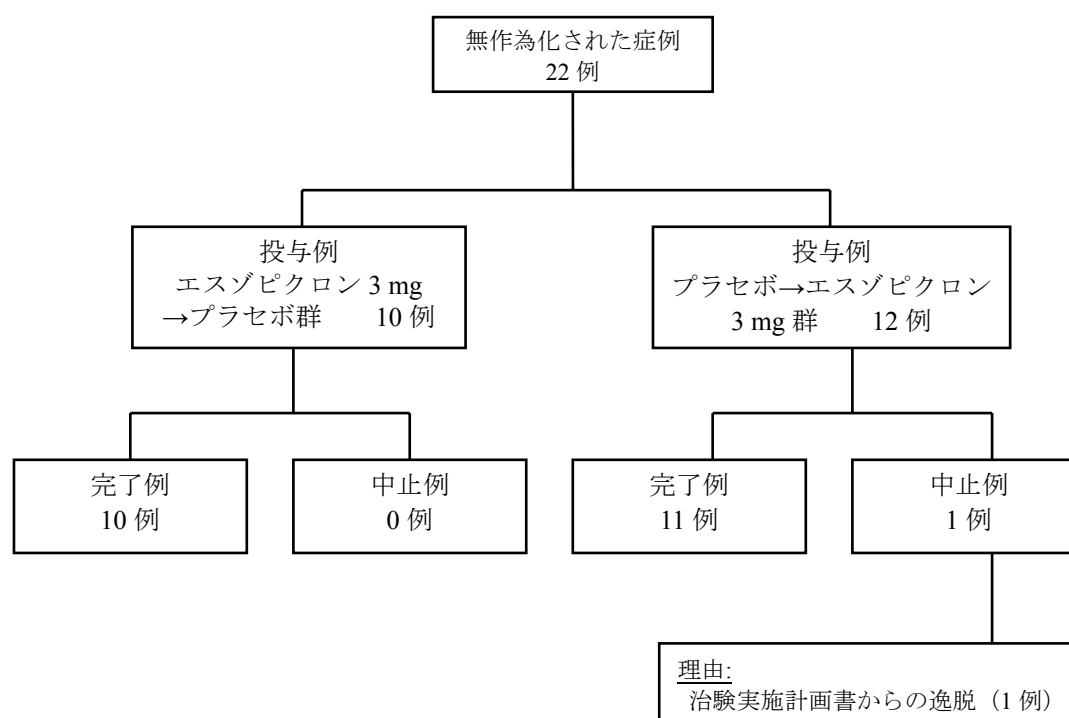


図 2.7.6-108 症例の内訳（外国 190-028 試験）

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 10.1-1 を改変）

表 2.7.6-443 中止例の内訳（外国 190-028 試験）

|              | エスゾピクロン 3 mg<br>→ プラセボ群 | プラセボ<br>→ エスゾピクロン 3 mg 群 | 合計        |
|--------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| 無作為化された症例 合計 | 10                      | 12                       | 22        |
| 完了例          | 10 (100.0)              | 11 (91.7)                | 21 (95.5) |
| 中止例          | 0 (0.0)                 | 1 (8.3)                  | 1 (4.5)   |
| 中止理由         |                         |                          |           |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 (0.0)                 | 1 (8.3)                  | 1 (4.5)   |

数値は例数, ( ) 内は無作為割付された症例に対する%を示す。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 10.1-1 から抜粋）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.36.3 被験者背景**

本治験に組み入れられた被験者（ITT 及び安全性解析対象集団）22 例における被験者背景を表 2.7.6-444 に示した。

表 2.7.6-444 被験者背景（ITT）（外国 190-028 試験）

| 項目    |                         | 分類                  | 治験に組み入れられた被験者（n=22）      |
|-------|-------------------------|---------------------|--------------------------|
| 年齢（歳） |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 48.4 ± 9.0<br>36 - 64    |
| 性別    |                         | 男<br>女              | 15 (68.2)<br>7 (31.8)    |
| 男     | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 181.5 ± 7.4<br>168 - 193 |
|       | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 106.3 ± 27.3<br>75 - 159 |
|       | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 32.0 ± 6.4<br>24 - 46    |
| 女     | 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 162.2 ± 4.3<br>158 - 170 |
|       | 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 110.6 ± 26.9<br>70 - 152 |
|       | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 42.1 ± 10.5<br>27 - 59   |

性別の数値は例数，（ ）内は%を示す。（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.1.3 から抜粋）

**2.7.6.36.4 有効性の結果****2.7.6.36.4.1 無呼吸低呼吸指数（主要評価項目）**

完了例（Completer Population）における無呼吸低呼吸指数を表 2.7.6-445 に示した。

無呼吸低呼吸指数は無呼吸や呼吸低下のエピソード数を総睡眠時間で割った値で定義される。睡眠検査室での連続 2 夜からの無呼吸低呼吸指数の平均を主要エンドポイントとして使用した。

エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群の間の無呼吸低呼吸指数はいずれの時期においても有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-445 無呼吸指数及び低呼吸指数（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 無呼吸低呼吸指数<br>(エピソード/時間) | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数                     | 21            |                 |                             |
|            | 平均値                    | 17.2          |                 |                             |
|            | 標準偏差                   | 8.8           |                 |                             |
|            | 中央値                    | 15.2          |                 |                             |
|            | 最小値-最大値                | 3.3 - 38.1    |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数                     |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                    |               | 16.5            | 16.7                        |
|            | 標準偏差                   |               | 9.3             | 8.1                         |
|            | 中央値                    |               | 17.2            | 17.5                        |
|            | 最小値-最大値                |               | 2.8 - 39.9      | 4.3 - 33.1                  |
|            | プラセボ群との比較              |               |                 | p=0.9131                    |
| 第1夜        | 例数                     |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                    |               | 16.2            | 16.7                        |
|            | 標準偏差                   |               | 9.6             | 8.9                         |
|            | 中央値                    |               | 16.4            | 18.4                        |
|            | 最小値-最大値                |               | 3.3 - 38.0      | 2.1 - 31.2                  |
|            | プラセボ群との比較              |               |                 | p=0.7590                    |
| 第2夜        | 例数                     |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                    |               | 16.8            | 16.6                        |
|            | 標準偏差                   |               | 9.6             | 8.9                         |
|            | 中央値                    |               | 16.1            | 14.2                        |
|            | 最小値-最大値                |               | 2.2 - 41.8      | 3.7 - 39.0                  |
|            | プラセボ群との比較              |               |                 | p=0.8887                    |

プラセボとの比較は、投与群、投与期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果として扱う分散分析（ANOVA）モデルを用いて比較した。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.1.1.1-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.2 無呼吸指数及び低呼吸指数の平均（副次評価項目）

完了例における無呼吸指数及び低呼吸指数の平均（1 時間あたりの無呼吸又は呼吸低下のエピソード数）を表 2.7.6-446 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて第 1 夜と第 2 夜の平均における無呼吸指数、低呼吸指数の有意差はみられなかった。第 1 夜、第 2 夜の結果は第 1 夜と第 2 夜の平均と同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-446 無呼吸指数及び低呼吸指数の平均（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価項目                |           | 投与前<br>(n=21) | 第1夜と第2夜の平均      |                             |
|---------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
|                     |           |               | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
| 無呼吸指数<br>(エピソード/時間) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                     | 平均値       | 3.5           | 2.8             | 3.8                         |
|                     | 標準偏差      | 5.4           | 4.0             | 5.3                         |
|                     | 最小二乗平均値   |               | 2.8             | 3.9                         |
|                     | 中央値       | 1.3           | 1.5             | 1.9                         |
|                     | 最小値-最大値   | 0.0 - 21.2    | 0.1 - 17.7      | 0.0 - 16.6                  |
|                     | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.1174                    |
| 低呼吸指数<br>(エピソード/時間) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                     | 平均値       | 13.7          | 13.8            | 12.9                        |
|                     | 標準偏差      | 5.9           | 7.1             | 6.0                         |
|                     | 最小二乗平均値   |               | 13.8            | 12.8                        |
|                     | 中央値       | 12.7          | 12.3            | 10.9                        |
|                     | 最小値-最大値   | 3.3 - 24.3    | 2.7 - 25.8      | 4.3 - 25.3                  |
|                     | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.3974                    |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて検定を行った。

(添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.1.2.1-1 から抜粋)

## 2.7.6.36.4.3 覚醒（副次評価項目）

完了例における総覚醒数、呼吸性覚醒（呼吸イベントに伴う覚醒）、自発的覚醒（呼吸イベントに伴わないその他すべての覚醒）を表 2.7.6-447 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて第1夜と第2夜の平均における自発的覚醒指数の有意な減少がみられた (p=0.0230; 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間: -3.7, -0.7)。総覚醒指数についてもほぼ有意な減少がみられた (p=0.1006; 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間: -3.7, 0.0)。第1夜、第2夜の結果は第1夜と第2夜の平均と同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-447 総覚醒指数, 呼吸性覚醒指数, 自発的覚醒指数 (完了例) (外国 190-028 試験)

| 評価項目                |           | 投与前<br>(n=21) | 第1夜と第2夜の平均      |                             |
|---------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
|                     |           |               | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
| 総覚醒指数<br>(総覚醒数/時間)  | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                     | 平均値       | 23.4          | 22.9            | 21.0                        |
|                     | 標準偏差      | 9.8           | 9.0             | 9.5                         |
|                     | 最小二乗平均値   |               | 22.9            | 21.0                        |
|                     | 中央値       | 23.8          | 22.5            | 21.6                        |
|                     | 最小値-最大値   | 7.1 - 45.3    | 10.8 - 40.4     | 7.8 - 38.4                  |
|                     | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.1006                    |
| 呼吸性覚醒指数<br>(覚醒数/時間) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                     | 平均値       | 8.5           | 8.5             | 8.8                         |
|                     | 標準偏差      | 5.7           | 5.6             | 6.1                         |
|                     | 最小二乗平均値   |               | 8.5             | 8.9                         |
|                     | 中央値       | 7.6           | 8.0             | 8.2                         |
|                     | 最小値-最大値   | 0.3 - 26.0    | 0.9 - 22.0      | 1.0 - 25.7                  |
|                     | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.6067                    |
| 自発的覚醒指数<br>(覚醒数/時間) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                     | 平均値       | 13.6          | 13.6            | 11.4                        |
|                     | 標準偏差      | 6.4           | 6.9             | 6.8                         |
|                     | 最小二乗平均値   |               | 13.6            | 11.4                        |
|                     | 中央値       | 13.7          | 12.8            | 10.0                        |
|                     | 最小値-最大値   | 2.1 - 24.4    | 3.7 - 27.2      | 3.7 - 26.2                  |
|                     | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.0230                    |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて検定を行った。

(添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.1.2.2-1 から抜粋)

## 2.7.6.36.4.4 無呼吸及び呼吸低下のエピソードの持続時間

完了例における無呼吸及び呼吸低下のエピソードの平均持続時間及び最長持続時間を表 2.7.6-448 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて第1夜と第2夜の平均における無呼吸及び呼吸低下のエピソードの平均持続時間又は最長持続時間のいずれにおいても有意差はみられなかった (すべての評価項目の最小二乗平均値の差の 90%信頼区間に 0 が含まれる)。第1夜、第2夜の結果は第1夜と第2夜の平均と同様であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-448 無呼吸及び呼吸低下のエピソードの持続時間（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価項目                              |           | 投与前<br>(n=21) | 第1夜と第2夜の平均      |                             |
|-----------------------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
|                                   |           |               | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
| 無呼吸及び呼吸低下の<br>エピソードの<br>平均持続時間（秒） | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                   | 平均値       | 19.6          | 19.5            | 20.0                        |
|                                   | 標準偏差      | 3.2           | 4.1             | 3.4                         |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 19.6            | 20.1                        |
|                                   | 中央値       | 18.9          | 19.2            | 19.5                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 15.9 – 30.7   | 14.7 – 35.1     | 16.0 – 30.6                 |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.3956                    |
| 無呼吸のエピソードの<br>平均持続時間（秒）           | 例数        | 18            | 21              | 18                          |
|                                   | 平均値       | 16.1          | 17.0            | 17.9                        |
|                                   | 標準偏差      | 4.7           | 6.6             | 6.8                         |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 17.0            | 17.3                        |
|                                   | 中央値       | 15.8          | 17.1            | 18.2                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 9.8 – 31.2    | 8.1 – 41.7      | 0.9 – 36.1                  |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.8651                    |
| 呼吸低下のエピソード<br>の平均持続時間（秒）          | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                   | 平均値       | 21.4          | 21.0            | 20.7                        |
|                                   | 標準偏差      | 3.3           | 2.8             | 2.7                         |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 21.1            | 20.7                        |
|                                   | 中央値       | 21.0          | 21.2            | 20.4                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 16.2 – 30.2   | 17.1 – 28.6     | 17.0 – 28.4                 |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.4415                    |
| 無呼吸及び呼吸低下の<br>エピソードの<br>最長持続時間（秒） | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                   | 平均値       | 51.8          | 45.9            | 49.4                        |
|                                   | 標準偏差      | 11.8          | 11.3            | 13.6                        |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 46.1            | 49.6                        |
|                                   | 中央値       | 53.7          | 44.7            | 44.9                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 33.0 – 80.5   | 29.1 – 69.8     | 32.1 – 84.8                 |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.3415                    |
| 無呼吸のエピソードの<br>最長持続時間（秒）           | 例数        | 18            | 21              | 18                          |
|                                   | 平均値       | 24.2          | 25.4            | 31.9                        |
|                                   | 標準偏差      | 9.9           | 14.0            | 18.4                        |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 25.6            | 30.1                        |
|                                   | 中央値       | 23.9          | 20.9            | 26.6                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 10.0 – 49.6   | 10.7 – 61.9     | 0.9 – 67.2                  |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.2080                    |
| 呼吸低下のエピソード<br>の最長持続時間（秒）          | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                   | 平均値       | 51.8          | 45.3            | 47.7                        |
|                                   | 標準偏差      | 11.9          | 10.3            | 12.8                        |
|                                   | 最小二乗平均値   |               | 45.4            | 47.8                        |
|                                   | 中央値       | 53.7          | 44.7            | 44.5                        |
|                                   | 最小値-最大値   | 33.0 – 80.5   | 29.1 – 68.8     | 32.1 – 84.8                 |
|                                   | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.4854                    |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.1.2.3-1 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.36.4.5 酸素飽和度（副次評価項目）

完了例における酸素飽和度を表 2.7.6-449 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて第 1 夜と第 2 夜の平均における呼吸低下のエピソードにおける平均酸素飽和度に改善傾向がみられた（最小二乗平均値：プラセボ群 90.3%, エスゾピクロン 3 mg 群 89.6%,  $p=0.0942$ ；最小二乗平均値の差の 90%信頼区間：-1.3, 0.0）。

表 2.7.6-449 酸素飽和度（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価項目                                   |           | 投与前<br>(n=21) | 第 1 夜と第 2 夜の平均  |                             |
|----------------------------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
|                                        |           |               | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
| 無呼吸及び呼吸低下の<br>エピソードにおける<br>平均酸素飽和度 (%) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                        | 平均値       | 89.9          | 89.5            | 89.3                        |
|                                        | 標準偏差      | 1.9           | 1.9             | 2.0                         |
|                                        | 最小二乗平均値   |               | 89.5            | 89.3                        |
|                                        | 中央値       | 90.6          | 89.6            | 89.9                        |
|                                        | 最小値-最大値   | 85.5 - 92.0   | 86.0 - 94.0     | 84.9 - 92.5                 |
|                                        | プラセボ群との比較 |               |                 | $p=0.5395$                  |
| 無呼吸のエピソードに<br>おける平均酸素飽和度<br>(%)        | 例数        | 16            | 19              | 17                          |
|                                        | 平均値       | 88.6          | 88.3            | 88.9                        |
|                                        | 標準偏差      | 3.4           | 3.0             | 2.4                         |
|                                        | 最小二乗平均値   |               | 88.2            | 88.9                        |
|                                        | 中央値       | 90.0          | 88.3            | 89.5                        |
|                                        | 最小値-最大値   | 79.4 - 92.3   | 82.2 - 95.0     | 83.9 - 93.0                 |
|                                        | プラセボ群との比較 |               |                 | $p=0.2378$                  |
| 呼吸低下のエピソード<br>における<br>平均酸素飽和度 (%)      | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                        | 平均値       | 90.5          | 90.3            | 89.6                        |
|                                        | 標準偏差      | 1.7           | 1.4             | 2.0                         |
|                                        | 最小二乗平均値   |               | 90.3            | 89.6                        |
|                                        | 中央値       | 90.6          | 90.1            | 89.9                        |
|                                        | 最小値-最大値   | 85.7 - 93.0   | 86.8 - 93.6     | 84.7 - 92.2                 |
|                                        | プラセボ群との比較 |               |                 | $p=0.0942$                  |
| 無呼吸及び呼吸低下の<br>エピソードにおける<br>最低酸素飽和度 (%) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                                        | 平均値       | 83.6          | 81.8            | 80.8                        |
|                                        | 標準偏差      | 3.7           | 6.7             | 6.1                         |
|                                        | 最小二乗平均値   |               | 81.9            | 80.7                        |
|                                        | 中央値       | 84.5          | 82.7            | 83.3                        |
|                                        | 最小値-最大値   | 73.7 - 88.5   | 59.6 - 90.7     | 68.0 - 89.5                 |
|                                        | プラセボ群との比較 |               |                 | $p=0.3200$                  |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-449 酸素飽和度（完了例）（外国 190-028 試験）（続き）

| 評価項目                      |           | 投与前<br>(n=21) | 第 1 夜と第 2 夜の平均  |                             |
|---------------------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
|                           |           |               | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
| 無呼吸のエピソードにおける最低酸素飽和度 (%)  | 例数        | 16            | 19              | 17                          |
|                           | 平均値       | 84.6          | 84.3            | 84.4                        |
|                           | 標準偏差      | 4.4           | 5.4             | 4.8                         |
|                           | 最小二乗平均値   |               | 84.2            | 84.6                        |
|                           | 中央値       | 85.4          | 85.4            | 84.9                        |
|                           | 最小値-最大値   | 72.4 – 90.0   | 69.9 – 95.0     | 76.1 – 93.0                 |
|                           | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.7379                    |
| 呼吸低下のエピソードにおける最低酸素飽和度 (%) | 例数        | 21            | 21              | 21                          |
|                           | 平均値       | 85.0          | 83.6            | 82.1                        |
|                           | 標準偏差      | 4.0           | 4.2             | 5.8                         |
|                           | 最小二乗平均値   |               | 83.7            | 82.1                        |
|                           | 中央値       | 84.8          | 83.5            | 84.5                        |
|                           | 最小値-最大値   | 75.4 – 90.3   | 73.1 – 90.7     | 70.0 – 89.5                 |
|                           | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.1279                    |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.1.2.4-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.6 客観的睡眠潜時（副次評価項目）

完了例における客観的睡眠潜時を表 2.7.6-450 に示した。

客観的睡眠潜時の主要エンドポイントである第 1 夜と第 2 夜の平均の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった（プラセボ群 8.5 分，エスゾピクロン 3 mg 群 7.1 分； $p=0.4493$ ）。副次的エンドポイントである第 1 夜ではエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群との間に客観的睡眠潜時の短縮がみられた（プラセボ群 11.0 分，エスゾピクロン 3 mg 群 6.4 分； $p=0.0559$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-450 客観的睡眠潜時（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 客観的睡眠潜時（分） | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数         | 21            |                 |                             |
|            | 平均値        | 23.2          |                 |                             |
|            | 標準偏差       | 19.4          |                 |                             |
|            | 中央値        | 17.5          |                 |                             |
|            | 最小値-最大値    | 4.3 - 88.5    |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数         |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値        |               | 15.4            | 13.0                        |
|            | 標準偏差       |               | 10.0            | 12.2                        |
|            | 最小二乗平均値    |               | 8.5             | 7.1                         |
|            | 中央値        |               | 14.3            | 8.0                         |
|            | 最小値-最大値    |               | 1.0 - 38.8      | 1.0 - 41.0                  |
|            | プラセボ群との比較  |               |                 | p=0.4493                    |
| 第1夜        | 例数         |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値        |               | 19.0            | 10.7                        |
|            | 標準偏差       |               | 17.3            | 10.0                        |
|            | 最小二乗平均値    |               | 11.0            | 6.4                         |
|            | 中央値        |               | 19.0            | 6.5                         |
|            | 最小値-最大値    |               | 0.5 - 63.0      | 0.0 - 38.5                  |
|            | プラセボ群との比較  |               |                 | p=0.0559                    |
| 第2夜        | 例数         |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値        |               | 11.8            | 15.3                        |
|            | 標準偏差       |               | 9.5             | 18.8                        |
|            | 最小二乗平均値    |               | 6.6             | 8.0                         |
|            | 中央値        |               | 11.5            | 7.5                         |
|            | 最小値-最大値    |               | 0.0 - 33.0      | 0.5 - 78.5                  |
|            | プラセボ群との比較  |               |                 | p=0.6272                    |

プラセボとの比較は、投与前群、時期、投与前順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.1-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.7 睡眠効率（副次評価項目）

完了例における睡眠効率を表 2.7.6-451 に示した。

睡眠効率の主要エンドポイントである第 1 夜と第 2 夜の平均の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な増加がみられた（プラセボ群 85.1%，エスゾピクロン 3 mg 群 88.3%； $p=0.0075$ ）。副次的エンドポイントである第 1 夜ではエスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群と比較して有意な増加がみられたが（プラセボ群 83.4%，エスゾピクロン 3 mg 群 88.5%； $p=0.0058$ ），第 2 夜では有意差はみられなかった（プラセボ群 86.8%，エスゾピクロン 3 mg 群 88.2%； $p=0.2002$ ）。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-451 睡眠効率（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 睡眠効率 (%)  | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数        | 21            |                 |                             |
|            | 平均値       | 82.2          |                 |                             |
|            | 標準偏差      | 7.4           |                 |                             |
|            | 中央値       | 83.1          |                 |                             |
|            | 最小値-最大値   | 65.7 - 92.7   |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 85.1            | 88.4                        |
|            | 標準偏差      |               | 6.3             | 5.4                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 85.1            | 88.3                        |
|            | 中央値       |               | 85.6            | 89.2                        |
|            | 最小値-最大値   |               | 73.0 - 96.0     | 78.4 - 96.5                 |
|            | プラセボ群との比較 |               | p=0.0075        |                             |
| 第1夜        | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 83.4            | 88.6                        |
|            | 標準偏差      |               | 7.7             | 6.4                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 83.4            | 88.5                        |
|            | 中央値       |               | 84.4            | 90.5                        |
|            | 最小値-最大値   |               | 68.4 - 96.4     | 73.2 - 96.3                 |
|            | プラセボ群との比較 |               | p=0.0058        |                             |
| 第2夜        | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 86.9            | 88.2                        |
|            | 標準偏差      |               | 6.1             | 5.4                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 86.8            | 88.2                        |
|            | 中央値       |               | 86.3            | 88.8                        |
|            | 最小値-最大値   |               | 72.9 - 95.6     | 77.6 - 96.7                 |
|            | プラセボ群との比較 |               | p=0.2002        |                             |

プラセボとの比較は、投与前、時期、投与前順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.2-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.8 客観的中途覚醒時間（副次評価項目）

完了例における客観的中途覚醒時間を表 2.7.6-452 に示した。

客観的中途覚醒時間の主要エンドポイントである第 1 夜と第 2 夜の平均の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な短縮がみられた（プラセボ群 54.6 分, エスゾピクロン 3 mg 群 41.3 分 ; p=0.0125）。副次的エンドポイントである第 1 夜ではエスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群と比較して有意な短縮がみられたが（プラセボ群 59.9 分, エスゾピクロン 3 mg 群 41.1 分 ; p=0.0090）、第 2 夜では有意差はみられなかった（プラセボ群 49.8 分, エスゾピクロン 3 mg 群 41.5 分 ; p=0.0883, 幾何平均値の比に対する 90%信頼区間 : 0.7, 1.0）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-452 客観的中途覚醒時間（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 客観的中途覚醒時間<br>(分) | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数               | 21            |                 |                             |
|            | 平均値              | 69.8          |                 |                             |
|            | 標準偏差             | 28.4          |                 |                             |
|            | 中央値              | 66.8          |                 |                             |
|            | 最小値-最大値          | 27.3 – 125    |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数               |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値              |               | 61.8            | 48.1                        |
|            | 標準偏差             |               | 27.1            | 24.6                        |
|            | 最小二乗平均値          |               | 54.6            | 41.3                        |
|            | 中央値              |               | 55.5            | 46.0                        |
|            | 最小値-最大値          |               | 16.8 – 115      | 11.8 – 95.5                 |
|            | プラセボ群との比較        |               |                 | p=0.0125                    |
| 第1夜        | 例数               |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値              |               | 67.2            | 48.3                        |
|            | 標準偏差             |               | 31.8            | 29.5                        |
|            | 最小二乗平均値          |               | 59.9            | 41.1                        |
|            | 中央値              |               | 63.5            | 42.0                        |
|            | 最小値-最大値          |               | 16.0 – 132      | 12.5 – 125                  |
|            | プラセボ群との比較        |               |                 | p=0.0090                    |
| 第2夜        | 例数               |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値              |               | 56.3            | 47.8                        |
|            | 標準偏差             |               | 27.8            | 24.6                        |
|            | 最小二乗平均値          |               | 49.8            | 41.5                        |
|            | 中央値              |               | 50.0            | 43.0                        |
|            | 最小値-最大値          |               | 17.5 – 116      | 11.0 – 99.0                 |
|            | プラセボ群との比較        |               |                 | p=0.0883                    |

プラセボとの比較は、投与前、時期、投与前順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.3-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.9 客観的中途覚醒回数（副次的評価項目）

完了例における客観的中途覚醒回数を表 2.7.6-453 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群の間の客観的中途覚醒回数は、いずれの時期においても有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-453 客観的中途覚醒回数（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 客観的中途覚醒回数 | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数        | 21            |                 |                             |
|            | 平均値       | 11.3          |                 |                             |
|            | 標準偏差      | 3.4           |                 |                             |
|            | 中央値       | 11.0          |                 |                             |
|            | 最小値-最大値   | 4.0 - 18.0    |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 10.1            | 9.5                         |
|            | 標準偏差      |               | 3.2             | 4.6                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 10.1            | 9.5                         |
|            | 中央値       |               | 9.0             | 8.5                         |
|            | 最小値-最大値   |               | 6.0 - 16.5      | 3.5 - 21.0                  |
|            | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.4260                    |
| 第1夜        | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 10.6            | 9.5                         |
|            | 標準偏差      |               | 3.5             | 5.6                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 10.6            | 9.6                         |
|            | 中央値       |               | 11.0            | 9.0                         |
|            | 最小値-最大値   |               | 6.0 - 16.0      | 4.0 - 23.0                  |
|            | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.3625                    |
| 第2夜        | 例数        |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値       |               | 9.6             | 9.4                         |
|            | 標準偏差      |               | 4.0             | 5.4                         |
|            | 最小二乗平均値   |               | 9.5             | 9.4                         |
|            | 中央値       |               | 9.0             | 8.0                         |
|            | 最小値-最大値   |               | 3.0 - 17.0      | 3.0 - 21.0                  |
|            | プラセボ群との比較 |               |                 | p=0.8865                    |

プラセボとの比較は、投与前群、時期、投与前順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.4-1 から抜粋）

## 2.7.6.36.4.10 客観的覚醒時間（副次評価項目）

完了例における持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間、睡眠中の客観的覚醒時間、睡眠後の客観的覚醒時間をそれぞれ表 2.7.6-454、表 2.7.6-455、表 2.7.6-456 に示した。

第 1 夜の持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間（睡眠開始前の覚醒回数を 2 で割った数）の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な短縮がみられた（プラセボ群 7.7 分、エスゾピクロン 3 mg 群 4.2 分； $p=0.0281$ ）。第 1 夜と第 2 夜の平均、第 2 夜ではエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった（第 1 夜と第 2 夜の平均： $p=0.3466$ 、第 2 夜： $p=0.3529$ ；分散分析、以下同様）。

第 1 夜と第 2 夜の平均、第 1 夜の睡眠中の客観的覚醒時間（睡眠開始前から睡眠段階 2、3 及び 4 又はレム睡眠までの覚醒回数を 2 で割った数）の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な短縮がみられた [それぞれプラセボ群 50.0 分、エスゾピクロン 3 mg 群 37.8 分； $p=0.0133$ （第 1 夜と第 2 夜の平均）、プラセボ群 56.2 分、エスゾピクロン 3 mg 群 36.5 分； $p=0.0029$ （第 1 夜）]。第 2 夜ではエスゾピクロン 3 mg 群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった（ $p=0.2850$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

いずれの時期においても睡眠後の客観的中途覚醒時間（睡眠段階 2, 3 及び 4 又はレム睡眠から測定終了時までの覚醒回数を 2 で割った数）の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意差はみられなかった。

表 2.7.6-454 持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間（分） | 投与前<br>(n=21) | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|------------|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 投与前        | 例数                  | 21            |                 |                             |
|            | 平均値                 | 15.6          |                 |                             |
|            | 標準偏差                | 15.4          |                 |                             |
|            | 中央値                 | 9.5           |                 |                             |
|            | 最小値-最大値             | 3.5 - 70.5    |                 |                             |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数                  |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                 |               | 9.5             | 7.6                         |
|            | 標準偏差                |               | 6.6             | 6.5                         |
|            | 最小二乗平均値             |               | 5.8             | 4.9                         |
|            | 中央値                 |               | 7.5             | 5.3                         |
|            | 最小値-最大値             |               | 1.0 - 28.3      | 0.8 - 27.0                  |
|            | プラセボ群との比較           |               | p=0.3466        |                             |
| 第1夜        | 例数                  |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                 |               | 12.3            | 6.4                         |
|            | 標準偏差                |               | 11.5            | 6.0                         |
|            | 最小二乗平均値             |               | 7.7             | 4.2                         |
|            | 中央値                 |               | 9.5             | 5.5                         |
|            | 最小値-最大値             |               | 0.5 - 49.5      | 0.0 - 24.0                  |
|            | プラセボ群との比較           |               | p=0.0281        |                             |
| 第2夜        | 例数                  |               | 21              | 21                          |
|            | 平均値                 |               | 6.8             | 8.9                         |
|            | 標準偏差                |               | 5.1             | 8.4                         |
|            | 最小二乗平均値             |               | 4.4             | 5.8                         |
|            | 中央値                 |               | 6.5             | 6.0                         |
|            | 最小値-最大値             |               | 0.0 - 18.5      | 0.5 - 33.0                  |
|            | プラセボ群との比較           |               | p=0.3529        |                             |

プラセボとの比較は、投与前群、時期、投与前順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検定を行った。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.5-1 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-455 睡眠中の客観的覚醒時間（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 睡眠中の客観的覚醒時間 (分) | 投与前 (n=21) | プラセボ群 (n=22) | エスゾピクロン 3 mg 群 (n=21) |
|------------|-----------------|------------|--------------|-----------------------|
| 投与前        | 例数              | 21         |              |                       |
|            | 平均値             | 65.5       |              |                       |
|            | 標準偏差            | 24.5       |              |                       |
|            | 中央値             | 64.8       |              |                       |
|            | 最小値-最大値         | 27.3 – 125 |              |                       |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 55.9         | 43.2                  |
|            | 標準偏差            |            | 23.0         | 20.0                  |
|            | 最小二乗平均値         |            | 50.0         | 37.8                  |
|            | 中央値             |            | 52.0         | 43.0                  |
|            | 最小値-最大値         |            | 16.8 – 109   | 11.8 – 87.5           |
|            | プラセボ群との比較       |            | p=0.0133     |                       |
| 第1夜        | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 61.9         | 41.5                  |
|            | 標準偏差            |            | 26.2         | 22.1                  |
|            | 最小二乗平均値         |            | 56.2         | 36.5                  |
|            | 中央値             |            | 59.0         | 34.5                  |
|            | 最小値-最大値         |            | 16.0 – 117   | 12.5 – 84.0           |
|            | プラセボ群との比較       |            | p=0.0029     |                       |
| 第2夜        | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 49.9         | 44.9                  |
|            | 標準偏差            |            | 24.0         | 23.0                  |
|            | 最小二乗平均値         |            | 44.5         | 39.2                  |
|            | 中央値             |            | 47.5         | 41.0                  |
|            | 最小値-最大値         |            | 17.5 – 106   | 11.0 – 96.0           |
|            | プラセボ群との比較       |            | p=0.2850     |                       |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて検定を行った。

(添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.5-2 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-456 睡眠後の客観的覚醒時間（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価時期       | 睡眠後の客観的覚醒時間 (分) | 投与前 (n=21) | プラセボ群 (n=22) | エスゾピクロン 3 mg 群 (n=21) |
|------------|-----------------|------------|--------------|-----------------------|
| 投与前        | 例数              | 21         |              |                       |
|            | 平均値             | 4.3        |              |                       |
|            | 標準偏差            | 8.1        |              |                       |
|            | 中央値             | 0.8        |              |                       |
|            | 最小値-最大値         | 0.0 - 34.5 |              |                       |
| 第1夜と第2夜の平均 | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 5.9          | 4.9                   |
|            | 標準偏差            |            | 8.3          | 10.4                  |
|            | 最小二乗平均値         |            | 0.9          | 0.5                   |
|            | 中央値             |            | 1.5          | 0.5                   |
|            | 最小値-最大値         |            | 0.0 - 31.0   | 0.0 - 46.8            |
|            | プラセボ群との比較       |            |              | p=0.1524              |
| 第1夜        | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 5.3          | 6.8                   |
|            | 標準偏差            |            | 9.5          | 20.3                  |
|            | 最小二乗平均値         |            | 0.9          | 0.7                   |
|            | 中央値             |            | 0.5          | 0.0                   |
|            | 最小値-最大値         |            | 0.0 - 37.0   | 0.0 - 93.5            |
|            | プラセボ群との比較       |            |              | p=0.5236              |
| 第2夜        | 例数              |            | 21           | 21                    |
|            | 平均値             |            | 6.4          | 2.9                   |
|            | 標準偏差            |            | 13.7         | 6.5                   |
|            | 最小二乗平均値         |            | 0.8          | 0.4                   |
|            | 中央値             |            | 0.0          | 0.0                   |
|            | 最小値-最大値         |            | 0.0 - 51.5   | 0.0 - 22.0            |
|            | プラセボ群との比較       |            |              | p=0.2594              |

プラセボとの比較は、投与群、時期、投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析 (ANOVA) モデルを用いて検定を行った。

(添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.5-3 から抜粋)

## 2.7.6.36.4.11 睡眠構築（副次評価項目）

完了例における睡眠構築に関する結果の要約を表 2.7.6-457 に示した。

主要エンドポイントである第 1 夜と第 2 夜の平均の総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合、総睡眠時間に対するノンレム睡眠段階 1 の割合、レム睡眠時間の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な短縮がみられた（それぞれ  $p=0.0013$ ,  $p=0.0124$ ,  $p=0.0182$ ）。また、主要エンドポイントである第 1 夜と第 2 夜の平均の総睡眠時間に対する睡眠段階 2 (Stage 2) の割合、睡眠段階 2 (Stage 2) の時間の最小二乗平均値においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比べて有意な延長がみられた（いずれも  $p<0.0001$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-457 睡眠構築（完了例）（外国 190-028 試験）

| 評価項目                                      | 投与前<br>(n=21) | 第1夜と第2夜の<br>平均 |                  | 第1夜           |                 | 第2夜           |                  |
|-------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------|
|                                           |               | PBO<br>(n=22)  | ESZ<br>(n=21)    | PBO<br>(n=22) | ESZ<br>(n=21)   | PBO<br>(n=22) | ESZ<br>(n=21)    |
| 例数                                        |               | 21             | 21               | 21            | 21              | 21            | 21               |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階1<br>(Stage 1) の割合 (%)       | 15.3 ± 7.9    | 14.1<br>—      | 11.9<br>0.0124   | 15.6<br>—     | 11.8<br>0.0017  | 12.6<br>—     | 12.0<br>0.6024   |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階2<br>(Stage 2) の割合 (%)       | 59.2 ± 6.7    | 60.5<br>—      | 66.4<br><0.0001  | 60.9<br>—     | 67.4<br>0.0011  | 60.1<br>—     | 65.5<br>0.0003   |
| 総睡眠時間に対する睡眠段階3又<br>は4 (Stage 3/4) の割合 (%) | 7.6 ± 5.4     | 6.8<br>—       | 6.1<br>0.3811    | 5.8<br>—      | 6.2<br>0.6584   | 7.8<br>—      | 5.9<br>0.1286    |
| 総睡眠時間に対するレム睡眠時間<br>の割合 (%)                | 18.0 ± 4.5    | 18.6<br>—      | 15.6<br>0.0013   | 17.7<br>—     | 14.6<br>0.0208  | 19.5<br>—     | 16.5<br>0.0098   |
| 睡眠段階1 (Stage 1) の時間<br>(分)                | 58.8 ± 28.6   | 56.0<br>—      | 49.4<br>0.0537   | 60.5<br>—     | 49.2<br>0.0082  | 51.5<br>—     | 49.7<br>0.7034   |
| 睡眠段階2 (Stage 2) の時間<br>(分)                | 234 ± 35.2    | 247.7<br>—     | 281.5<br><0.0001 | 244.3<br>—    | 286.0<br>0.0001 | 251.0<br>—    | 277.0<br><0.0001 |
| 睡眠段階3又は4 (Stage 3/4) の時<br>間 (分)          | 30.5 ± 22.2   | 28.1<br>—      | 26.4<br>0.6187   | 23.7<br>—     | 27.0<br>0.4603  | 32.6<br>—     | 25.8<br>0.1850   |
| レム睡眠時間 (分)                                | 71.3 ± 19.6   | 76.6<br>—      | 66.5<br>0.0182   | 71.7<br>—     | 62.6<br>0.1254  | 81.6<br>—     | 70.5<br>0.0325   |

PBO：プラセボ群，ESZ：エスゾピクロン 3 mg 群

プラセボ群との比較は，順位変換したデータに対して固定効果として投与群，施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施した。

投与前は平均値±標準偏差を示し，第1夜と第2夜の平均，第1夜及び第2夜の上段は最小二乗平均値，下段はプラセボ群との比較（p 値）を示す。

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 11.4.1.2.7-1，表 14.2.26，表 14.2.27，表 14.2.28，表 14.2.29，表 14.2.31，表 14.2.32，表 14.2.33，表 14.2.34 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.36.5 安全性の結果****2.7.6.36.5.1 有害事象の発現率**

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-458 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 31.8% (7/22 例), 47.6% (10/21 例) であった。高度な有害事象はみられなかった。

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 9.5% (2/22 例), 38.1% (8/21 例) であった。

死亡例, 重篤な有害事象が発現した被験者, 有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6-458 有害事象の要約（外国 190-028 試験）

|                             | プラセボ群<br>(n=22) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=21) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 9               | 17                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 7 (31.8)        | 10 (47.6)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 2 (9.5)         | 8 (38.1)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                     |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.5.4.4の表12.2.1-1, 付表2.7.6-105から抜粋し改変)

**2.7.6.36.5.2 有害事象及び副作用**

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-459 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 4.5% (1/22 例), エスゾピクロン 3 mg 群 28.6% (6/21 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 感染 [0.0% (0/22 例), 9.5% (2/21 例)] であった。

重症度別の有害事象を付表 2.7.6-106 に示し, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-107 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-459 有害事象及び副作用（外国 190-028 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群    |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>       | 有害事象     | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                       | 22       |                   | 21                |                   |
| 合計                           | 7 (31.8) | 2 (9.5)           | 10 (47.6)         | 8 (38.1)          |
| 頭痛（Headache）                 | 1 (4.5)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 腹痛（Abdominal pain）           | 0 (0.0)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| ウイルス感染（Viral infection）      | 1 (4.5)  | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 動悸（Palpitation）              | 0 (0.0)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 頻脈（Tachycardia）              | 0 (0.0)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 口内乾燥（Dry mouth）              | 1 (4.5)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 下痢（Diarrhea）                 | 1 (4.5)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 浮動性めまい（Dizziness）            | 0 (0.0)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）            | 1 (4.5)  | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 反射減退（Reflexes decreased）     | 1 (4.5)  | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 感染（Infection）                | 0 (0.0)  | －                 | 2 (9.5)           | －                 |
| 咽頭炎（Pharyngitis）             | 1 (4.5)  | －                 | 0 (0.0)           | －                 |
| 発汗（Sweating）                 | 0 (0.0)  | －                 | 1 (4.8)           | －                 |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste） | 1 (4.5)  | －                 | 6 (28.6)          | －                 |
| 血尿（Hematuria）                | 1 (4.5)  | －                 | 0 (0.0)           | －                 |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。

（付表 2.7.6-105 から抜粋）

## 2.7.6.36.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-460 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は，特殊感覚 28.6%（6/21 例）であり，次いで，全身系，心臓血管系，消化器系，呼吸器系［ともに 9.5%（2/21 例）］であった。なお，プラセボ群では，全身系，消化器系，神経系［ともに 9.1%（2/22 例）］に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-460 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-028 試験）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群    |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|--------------------------------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | 有害事象     | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                         | 22       |                   | 21                |                   |
| 合計                             | 7 (31.8) | 2 (9.5)           | 10 (47.6)         | 8 (38.1)          |
| 全身系（Body as a Whole）           | 2 (9.1)  | —                 | 2 (9.5)           | —                 |
| 心臓血管系（Cardiovascular）          | 0 (0.0)  | —                 | 2 (9.5)           | —                 |
| 消化器系（Digestive）                | 2 (9.1)  | —                 | 2 (9.5)           | —                 |
| 神経系（Nervous）                   | 2 (9.1)  | —                 | 1 (4.8)           | —                 |
| 呼吸器系（Respiratory）              | 1 (4.5)  | —                 | 2 (9.5)           | —                 |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages） | 0 (0.0)  | —                 | 1 (4.8)           | —                 |
| 特殊感覚（Special Senses）           | 1 (4.5)  | —                 | 6 (28.6)          | —                 |
| 泌尿器系（Urogenital）               | 1 (4.5)  | —                 | 0 (0.0)           | —                 |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。

（付表 2.7.6-105 から抜粋）

## 2.7.6.36.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.36.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.36.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象はなかった。

## 2.7.6.36.5.5 中止に至った有害事象

本治験において中止に至った有害事象はなかった。

## 2.7.6.36.5.6 臨床検査値

臨床上問題となる臨床検査値の異常を示した被験者はみられなかった。

## 2.7.6.36.5.7 血圧及び心拍数

バイタルサイン（体温，心拍数，拡張期血圧，収縮期血圧，呼吸数，体重）の投与前から投与終了時の変化を表 2.7.6-461 に示した。

心拍数，拡張期血圧，収縮期血圧，呼吸数，体温，体重の投与前からの平均変化量は小さく，プラセボ群とエスゾピクロン 3 mg 群で同様であった。

いずれの投与群のバイタルサインにおいても臨床上問題となる異常変動はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-461 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-028 試験）

| 項目           |                | 解析対象例数<br>(n=22) |
|--------------|----------------|------------------|
| 拡張期血圧 (mmHg) | 投与前値           | 80.97            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | 1.72             |
| 心拍数 (回/分)    | 投与前値           | 75.22            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | -6.49            |
| 呼吸数 (回/分)    | 投与前値           | 15.11            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | 1.39             |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 投与前値           | 127.9            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | 3.23             |
| 体温 (°C)      | 投与前値           | 36.48            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.05             |
| 体重 (kg)      | 投与前値           | 107.6            |
|              | 投与前から投与終了時の変化量 | 1.07             |

(添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.3.3 から抜粋)

**2.7.6.36.6 結論**

閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者を対象に検討を行った結果、エスゾピクロン 3 mg はプラセボと比較して睡眠時無呼吸に関するいくつかの評価項目について有意差がみられた。第 1 夜と第 2 夜の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して自発的覚醒指数を有意に減少させた。エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠効率の有意な増加, 中途覚醒時間の有意な短縮がみられ, 本試験の前に実施された健康成人を対象とした客観的睡眠評価項目の結果と一致していた。エスゾピクロン 3 mg の忍容性は良好であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.37 外国 190-054 試験 [更年期又は閉経期による不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.11)

**2.7.6.37.1 試験方法**

更年期又は閉経期による不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-462 に示した。

表 2.7.6-462 試験方法の概略 (外国 190-054 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-054                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目的        | <p>主目的：<br/>更年期又は閉経期による不眠症女性患者にエスゾピクロン 3 mg を投与し、睡眠効果を主観的に評価する。</p> <p>副次目的：<br/>更年期又は閉経期による不眠症女性患者にエスゾピクロン 3 mg を投与し、QOL の改善を評価する。また、これらの患者に対するエスゾピクロン 3 mg の安全性を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 対象        | 更年期又は閉経期による不眠症女性患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 選択基準      | <p>(1)治験参加前に適切な同意文書及び被験者の秘密保全に関する同意を取得した者。本治験の被験者は妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書への署名が必要である。</p> <p>(2)治験の目的を理解し、治験実施計画書に規定された治験スケジュール及び治験手順を遵守できる者</p> <p>(3)同意取得日の年齢が 40 歳以上 60 歳以下の者</p> <p>(4)Stages of Reproductive Aging Workshop により定義された以下の閉経期前後又は閉経期の徴候や症状がみられる者</p> <p>1)早期閉経移行期 (Early Menopausal Transition) (Stage-2) : サイクル期間の変動が正常よりも 7 日を超える</p> <p>2)後期閉経移行期 (Late Menopausal Transition) (Stage-1) : 2 サイクルを超えて月経がなく無月経の間隔が 60 日を超える</p> <p>3)閉経後早期 (Early Post Menopausal) (Stage+1a) : 12 ヶ月にわたり無月経である</p> <p>(5)過去 1 ヶ月あたり睡眠潜時が 45 分を超える，総睡眠時間が 6 時間以下であることが 1 週間に 3 回以上である者</p> <p>(6)スクリーニング時の身体所見（不眠症，閉経期の症状を除く）において臨床上問題となる異常所見がみられない者</p> <p>(7)スクリーニング時の臨床検査や 12 誘導心電図において臨床上問題となる異常がみられない者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)概日リズム障害の既往を有する者，又は標準時間帯より 3 時間帯を超えて旅行した者</p> <p>(2)妊婦，授乳中，又は出産後 6 ヶ月以内の者</p> <p>(3)過去 2 年間以内に薬物，もしくはアルコールの乱用歴又は依存症がある者，又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性の者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-462 試験方法の概略（外国 190-054 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(4)コントロール不良の医学的な異常所見, コントロール不良の慢性疾患を有する者, 又は臨床的に問題となる心臓, 腎臓, 肝疾患, 発作性疾患の既往のある者, 又は自殺傾向の徴候がみられる者, あるいは過去にあった者</p> <p>(5)スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加した者, 又は本治験期間中に治験に参加する予定がある者</p> <p>(6)本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者, 又は併用禁止薬剤の休薬期間を満たしていない者</p> <p>(7)ホルモン補充療法を行っている者, ホルモン避妊薬を服用している者で Visit 2 の来院前の 60 日以上, 用量が安定していない者</p> <p>(8)HIV の血清反応が陽性である者</p> <p>(9)薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良, 消化管手術等) を有する者</p> <p>(10)過去 5 年以内に悪性腫瘍 (非メラノーマ性の皮膚癌は除く) の既往又は現病を有する者</p> <p>(11)スクリーニング時の精神疾患に関する問診により DSM-IV 第 I 軸の精神障害であることが診断された者</p> <p>(12)医師が治験薬の安全性や有効性を評価する上で影響を及ぼすような DSM-IV 第 II 軸の原発性疾患 (パーソナリティ障害, 精神遅滞) を有する者</p> <p>(13)睡眠開始, 睡眠維持を困難にする原発性の睡眠障害 (睡眠時無呼吸, むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害等) を有する者, 又は睡眠に影響を及ぼす可能性のある症状 (慢性疼痛, 尿失禁等) を有する者</p> <p>(14)肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者</p> <p>(15)アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上, 1 週間に 14 回以上, 又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者</p> <p>(16)交代勤務従事者又は夜間勤務従事者</p> <p>(17)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> <p>(18)早期閉経の兆候がある者, 又は外科的処置による閉経である者</p> <p>(19)Visit 2 の来院前の 60 日以内にホルモン補充療法やホルモン避妊薬の使用を禁止した者</p> <p>(20)ホルモン補充療法やホルモン避妊薬の使用を 1 年以上行っている者</p> <p>(21)本治験で定める併用禁止薬剤を使用することが予想される者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 3 mg (錠剤), プラセボ (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 単盲検期 (3~7 日) にプラセボを投与後, 二重盲検期にエスゾピクロン 3 mg 又はプラセボを 4 週間就寝時投与した。その後, 1 週間の単盲検の休薬期間を設け, プラセボを投与した。治験薬投与の 2 時間以内に夕食を摂取した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-462 試験方法の概略（外国 190-054 試験）（続き）

| 項 目                                                                                                           | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|-------|---------|-------|------|-------|------------------------|-------|----------|-------|----------------------|-------|--------------------------------------------------------|-------|
| 併用薬剤<br>併用療法                                                                                                  | 以下に示す薬剤は治験期間中，併用禁止とし，少なくとも観察期開始時点（Visit 2）前までは休薬期間を設定した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | <table><tr><th>薬剤の種類</th><th>Visit 2 までの休薬期間</th></tr><tr><td>MAO 阻害薬</td><td>30 日間</td></tr><tr><td>三環系抗うつ薬</td><td>30 日間</td></tr><tr><td>SSRI</td><td>30 日間</td></tr><tr><td>セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬</td><td>30 日間</td></tr><tr><td>その他の抗うつ薬</td><td>30 日間</td></tr><tr><td>ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬</td><td>14 日間</td></tr><tr><td>睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤（医療用医薬品又は一般用医薬品）又はハーブ系サプリメント</td><td>14 日間</td></tr></table> | 薬剤の種類           | Visit 2 までの休薬期間 | MAO 阻害薬 | 30 日間 | 三環系抗うつ薬 | 30 日間 | SSRI | 30 日間 | セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 | 30 日間 | その他の抗うつ薬 | 30 日間 | ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬 | 14 日間 | 睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤（医療用医薬品又は一般用医薬品）又はハーブ系サプリメント | 14 日間 |
|                                                                                                               | 薬剤の種類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Visit 2 までの休薬期間 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | MAO 阻害薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 30 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | 三環系抗うつ薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 30 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | SSRI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 30 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 30 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | その他の抗うつ薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | ベンゾジアゼピン系鎮静睡眠薬又は抗不安薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 日間           |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 睡眠覚醒に影響を及ぼすことが知られているその他の薬剤（医療用医薬品又は一般用医薬品）又はハーブ系サプリメント                                                        | 14 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| Visit2 の来院前 60 日間，用量を変更せずに服薬していればホルモン補充療法，ホルモン避妊薬を服薬することは可能とした。経口避妊薬やホルモン療法は可能な限り治験期間中は同一時刻に服薬することとした。        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 慢性疾患に対する医薬品はスクリーニング（Visit 1）前 30 日間，用量を変更せずに服薬していれば併用可能とした。一般用医薬品（鎮痛剤，外用軟膏剤等）についても併用可能とした。                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 被験者には治験薬投与時刻の 2 時間以内，1 日に 2 回以上，すべての来院時の採血前の 24 時間はアルコールを摂取しないように指導した。治験薬投与後 7 時間以内は自動車運転，重機の操作に従事しないように指導した。 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 観察・検査項目及び実施スケジュール                                                                                             | 表 2.7.6-463 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 評価項目                                                                                                          | 有効性：<br>主要評価項目：投与後 1 週の睡眠潜時<br>主な副次評価項目：投与後 1 週の中途覚醒時間<br>副次評価項目：睡眠潜時及び中途覚醒時間（投与後 1 週間以外），総睡眠時間，中途覚醒回数，睡眠の深さ，睡眠の質，翌日の機能（日中の集中力・思考力，集中力，身体健康感，日中の活動能力），ほてりの症状，閉経期 QOL，不眠重症度，居眠りの頻度（エプワース眠気尺度），閉経期症状の評価（グリーン更年期症状スケール，Green climacteric scale，GCS），日常生活に及ぼす閉経周辺期又は閉経期症状の影響（Sheehan Disability Scale，SDISS），うつ病評価尺度（Montgomery asperg depression rating scale，MADRS），閉経周辺期又は閉経期症状の概括評価                                      |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
|                                                                                                               | 安全性：<br>有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |
| 解析方法                                                                                                          | 有効性及び安全性の評価項目の解析はすべて ITT（無作為化され，二重盲検期に 1 回でも治験薬の投与を受けた全被験者）で実施した。自動音声応答システムのデータの投与前値は，プラセボ単盲検期の投与開始後から二重盲検期の投与開始前までに得られたすべての値の平均とした。すべての検定は，有意水準両側 5%で実施した。                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                 |         |       |         |       |      |       |                        |       |          |       |                      |       |                                                        |       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-462 試験方法の概略（外国 190-054 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>(続き) | <p>有効性：</p> <p>自動音声応答システムで得られた全睡眠項目の各評価時期における要約統計量を算出し、投与群ごとに示した。また、最小二乗平均、標準誤差も示した。各評価時点（投与後 1, 2, 3, 4 週）の各評価項目について、評価時期前 1 週間に自動音声応答システムで収集したデータの平均を解析に用いた。二重盲検期の平均による解析も実施した。主要評価項目の解析は、順位変換したデータで投与群、施設を固定効果として含めた分散分析（ANOVA）モデルにおいて実施した。主な有効性の副次評価項目（中途覚醒時間）、その他の全睡眠の副次評価項目の解析は主要評価項目と同様の方法で実施した。睡眠に関するすべての評価項目の群間比較は週平均を測定値から求めて、固定効果として投与群、施設を含んだ分散分析（ANOVA）モデルにおいて実施した。週平均の投与前からの変化の解析は、投与後データの分散分析（ANOVA）と同じモデルにおいて、追加因子として投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）で実施した。共分散分析（ANCOVA）は分散分析（ANOVA）の補足的な解析として実施した。</p> <p>睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間は、投与後データの解析前に順位変換を実施した。睡眠潜時、中途覚醒時間の投与前からの変化は、解析前に対数変換を実施した。その他の評価項目ではすべて無変換データを使用した。540 分を超える睡眠潜時、840 分を超える総睡眠時間の値はすべて解析から除外した。主観的評価、QOL 評価（閉経期 QOL、不眠重症度、エプワース眠気尺度、グリーン更年期症状スケール、SDISS、うつ病評価尺度（MADRS）、医師の概括評価）については、主要評価項目と同様の方法で解析した。</p> <p>安全性：</p> <p>二重盲検期に発現したすべての有害事象を COSTART に基づき読み替え、投与群、COSTART 器官分類、基本語別に示した。治験薬の投与中止後 14 日以内に発現した有害事象は治験薬の投与開始後に発現した有害事象と見なした。治験薬の投与開始後に発現した有害事象について、すべての有害事象、重症度別（軽度、中等度、高度）、治験薬との因果関係別の有害事象〔関連なし（not related）、不明（unknown）、関連あるかもしれない（possible）、おそらく関連あり（probable）、関連あり（definite）〕の要約を作成し、投与群、COSTART 器官分類、基本語別に示した。</p> <p>治験薬の投与中止以降、又は治験薬の最終投与の翌日から治験終了までの間に新たに発現したすべての有害事象についても集計し、投与群ごとに示した。各被験者において、治験薬の投与中にはみられなかった有害事象、治験薬の投与終了後に重症度及び／又は発現頻度が悪化した有害事象は新たな有害事象と判断した。臨床検査値は要約統計量を算出した。心電図は投与前値と二重盲検期終了時の要約統計量を算出した。バイタルサイン（投与前からの変化を含む）は投与前値と各評価時期の要約を投与群ごとに示した。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-462 試験方法の概略（外国 190-054 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | <p>エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で約 440 例を無作為化することを計画した。全被験者の 80%が治験を最後まで完了するという想定で約 352 例が 4 週間の二重盲検期を完了すると推定した。</p> <p>二重盲検期の第 1 週における中途覚醒時間の平均をもとに症例数を算出した。外国 190-049 試験の中途覚醒時間のデータに基づき、中途覚醒時間の平均の対数変換値の標準偏差を約 0.534 と推定した。</p> <p>この推定値であれば、本治験において、有意水準両側 5%の場合に対数尺度で 0.185 の群間差を検出できる確率が約 90%以上得られた。この差はプラセボと比較してエスゾピクロンの中途覚醒時間の平均が 20%減少したことに相当した。この症例数であれば、標準偏差を対数変換値で 0.40 と想定し、主要評価項目である睡眠潜時において対数尺度で 0.14 の差を検出する確率が 90%以上得られた。</p> |
| 目標症例数        | 440 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 実施施設         | 58 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-463 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-054 試験）

| 観察・検査項目                  | スクリーニング         | 投与前     |         | 二重盲検期   |         | 休薬期     |
|--------------------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                          | Visit 1         | Visit 2 | Visit 3 | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 |
| 次来院日までの日数                | 5～14            | 3～7     | 14±2    | 14±2    | 7±2     |         |
| 同意取得                     | ○               |         |         |         |         |         |
| 選択基準・除外基準の確認             | ○               | ○       |         |         |         |         |
| 既往歴／睡眠歴<br>／婦人科病歴        | ○               |         |         |         |         |         |
| 精神医学的病歴                  | ○               |         |         |         |         |         |
| 身体所見                     | ○ <sup>c)</sup> |         |         |         | ○       |         |
| 無作為化の適格性確認               |                 |         | ○       |         |         |         |
| バイタルサイン                  | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       |
| 身長, 体重 <sup>a)</sup>     | ○               |         |         |         | ○       |         |
| 臨床検査 <sup>b)</sup>       | ○               |         | ○       |         | ○       |         |
| 12誘導心電図                  | ○               |         |         |         | ○       |         |
| 自動音声応答システムの<br>トレーニング／確認 |                 | ○       | ○       | ○       | ○       |         |
| 不眠重症度 (ISI)              |                 |         | ○       | ○       | ○       | ○       |
| エプワース眠気尺度                |                 |         | ○       | ○       | ○       | ○       |
| うつ病評価尺度<br>(MADRS)       |                 |         | ○       |         | ○       | ○       |
| 閉経期 QOL 評価票<br>(MenQOL)  |                 |         | ○       |         | ○       | ○       |
| グリーン更年期症状<br>スケール        |                 |         | ○       | ○       | ○       | ○       |
| SDISS                    |                 |         | ○       |         | ○       | ○       |
| 医師による概括評価                |                 |         | ○       |         | ○       | ○       |
| 無作為化                     |                 |         | ○       |         |         |         |
| 単盲検期の治験薬の処方／<br>回収       |                 | ○       | ○       |         | ○       | ○       |
| 二重盲検期の治験薬の処方<br>／回収      |                 |         | ○       | ○       | ○       |         |
| 医学的事象調査票                 | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       |
| 併用薬剤                     | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       |
| 有害事象                     |                 | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       |
| 制限規定の確認                  | ○               | ○       | ○       | ○       | ○       |         |

a)身長は Visit 1 のみ, 体重は Visit 1 と Visit 5 に測定

b)各来院時に治験実施計画書で規定された検査項目を測定

c)Visit 1 の来院前 6 ヶ月以内に婦人科検診で臨床上問題となる異常がみられないことが記録されていなければ, 婦人科検診項目を含む身体所見を Visit 1 の来院時に実施する。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.37.2 症例の内訳**

症例の内訳を図 2.7.6-109 に示した。無作為割付の対象となった 410 例（プラセボ群 209 例, エスゾピクロン 3 mg 群 201 例）のうち, プラセボ群 1 例, エスゾピクロン 3 mg 群の 2 例が治験薬を服薬しなかったため, 407 例（プラセボ群 208 例, エスゾピクロン 3 mg 群 199 例）が治験薬の投与を受けた。407 例（プラセボ群 208 例, エスゾピクロン 3 mg 群 199 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-464 に示した。無作為割付の対象となった 410 例のうち, 中止例はプラセボ群 27 例 (12.9%), エスゾピクロン 3 mg 群 24 例 (11.9%) であり, 主な中止理由は「有害事象」がプラセボ群 3 例 (1.4%), エスゾピクロン 3 mg 群 11 例 (5.5%), 「被験者からの中止の申し出」がプラセボ群 8 例 (3.8%), エスゾピクロン 3 mg 群 6 例 (3.0%) であった。

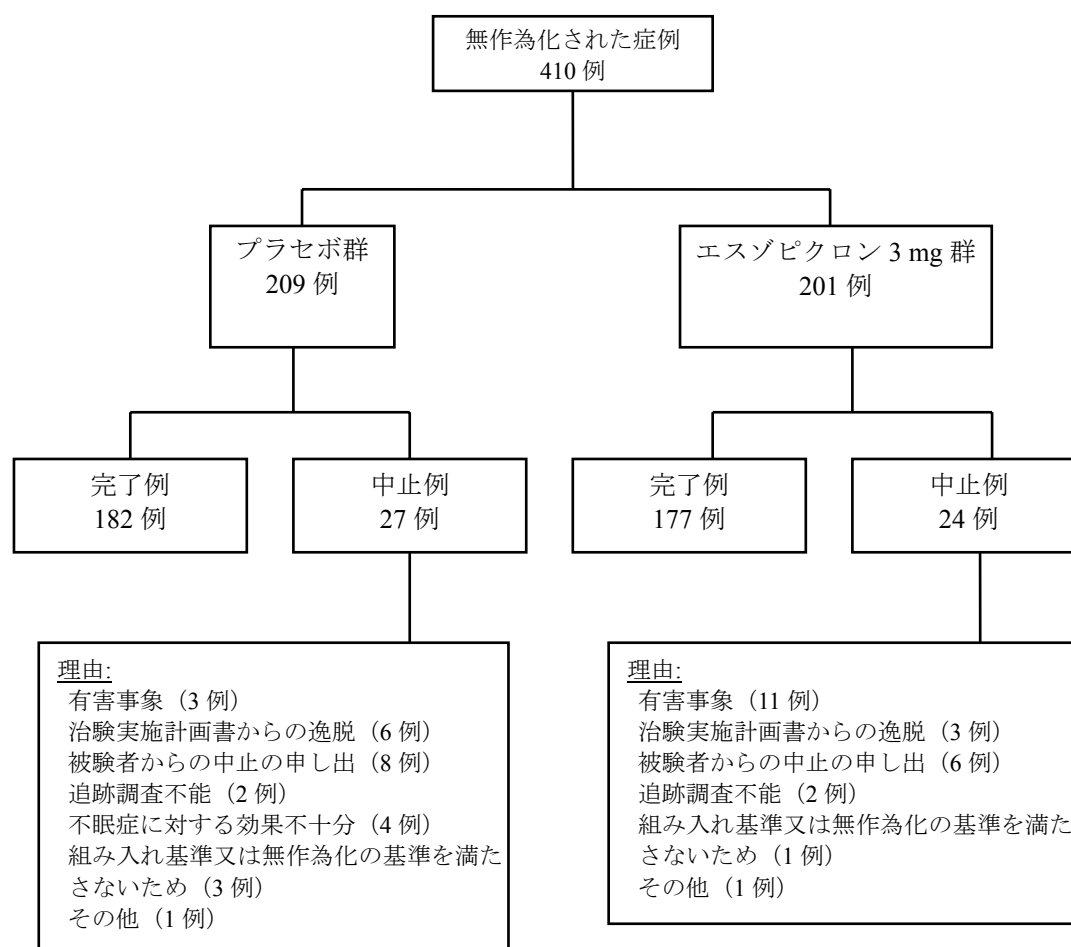


図 2.7.6-109 症例の内訳（外国 190-054 試験）

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 10.1-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-464 中止例の内訳（外国 190-054 試験）

|                             | プラセボ群      | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | 合計         |
|-----------------------------|------------|-------------------|------------|
| 無作為割付された症例 合計               | 209        | 201               | 410        |
| 完了例                         | 182 (87.1) | 177 (88.1)        | 359 (87.6) |
| 中止例                         | 27 (12.9)  | 24 (11.9)         | 51 (12.4)  |
| 中止理由                        |            |                   |            |
| 有害事象                        | 3 (1.4)    | 11 (5.5)          | 14 (3.4)   |
| 治験実施計画書からの逸脱                | 6 (2.9)    | 3 (1.5)           | 9 (2.2)    |
| 被験者からの中止の申し出                | 8 (3.8)    | 6 (3.0)           | 14 (3.4)   |
| 追跡調査不能                      | 2 (1.0)    | 2 (1.0)           | 4 (1.0)    |
| 不眠症に対する効果不十分                | 4 (1.9)    | 0 (0.0)           | 4 (1.0)    |
| 組み入れ基準又は無作為化の基準<br>を満たさないため | 3 (1.4)    | 1 (0.5)           | 4 (1.0)    |
| その他                         | 1 (0.5)    | 1 (0.5)           | 2 (0.5)    |

数値は例数, ( ) 内は無作為割付された症例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 10.1-1)

## 2.7.6.37.3 被験者背景

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 407 例における被験者背景を表 2.7.6-465 に示した。

表 2.7.6-465 被験者背景（外国 190-054 試験）

| 項目                       | 分類                  | プラセボ群<br>(n=208)             | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|--------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| 年齢 (歳)                   | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 48.9 ± 3.9<br>40.0 – 59.0    | 49.3 ± 4.1<br>40.0 – 60.0    |
| 身長 (cm)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 164.0 ± 6.4<br>149.9 – 180.3 | 163.1 ± 6.7<br>138.4 – 177.8 |
| 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 75.8 ± 17.5<br>46.3 – 127.9  | 74.8 ± 15.7<br>44.9 – 119.1  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 28.2 ± 6.2<br>17.2 – 48.5    | 28.2 ± 5.9<br>18.6 – 45.0    |

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.1.3.2 から抜粋)

## 2.7.6.37.4 有効性の結果

## 2.7.6.37.4.1 睡眠潜時（主要評価項目）

ITT における睡眠潜時を表 2.7.6-466 に、睡眠潜時の中央値を図 2.7.6-110 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠潜時の中央値はそれぞれ [プラセボ群 44.0 分, エスゾピクロン 3 mg 群 28.0 分 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [39.0 分, 27.3 分 (投与後 2 週)], [41.7 分, 27.3 分 (投与後 3 週)], [38.6 分, 26.2 分 (投与後 4 週)], [44.3 分, 32.9 分 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期 (投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均) においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠潜時を有意に短縮した (投与後 1 週:  $p < 0.0001$ , 2 週:  $p = 0.0004$ , 3 週:  $p = 0.0020$ , 4 週:  $p = 0.0003$ , 二重盲検期の平均:  $p = 0.0002$ ; 分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-466 睡眠潜時 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期                 | 睡眠潜時 (分)  | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前                  | 例数        | 208              | 198                          |
|                      | 平均値       | 104.1            | 110.8                        |
|                      | 標準偏差      | 111.3            | 125.6                        |
|                      | 中央値       | 60.0             | 62.9                         |
|                      | 最小値-最大値   | 7.0 - 540.0      | 3.6 - 540.0                  |
| 投与後1週<br>(主要エンドポイント) | 例数        | 208              | 197                          |
|                      | 平均値       | 77.3             | 59.2                         |
|                      | 標準偏差      | 87.7             | 84.3                         |
|                      | 中央値       | 44.0             | 28.0                         |
|                      | 最小値-最大値   | 0.7 - 467.1      | 2.7 - 540.0                  |
|                      | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 投与後2週                | 例数        | 201              | 194                          |
|                      | 平均値       | 65.2             | 58.5                         |
|                      | 標準偏差      | 76.6             | 88.3                         |
|                      | 中央値       | 39.0             | 27.3                         |
|                      | 最小値-最大値   | 0.0 - 540.0      | 2.0 - 540.0                  |
|                      | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0004                     |
| 投与後3週                | 例数        | 190              | 186                          |
|                      | 平均値       | 68.8             | 62.3                         |
|                      | 標準偏差      | 88.3             | 98.6                         |
|                      | 中央値       | 41.7             | 27.9                         |
|                      | 最小値-最大値   | 0.0 - 540.0      | 0.7 - 540.0                  |
|                      | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0020                     |
| 投与後4週                | 例数        | 186              | 181                          |
|                      | 平均値       | 67.0             | 58.7                         |
|                      | 標準偏差      | 88.6             | 100.5                        |
|                      | 中央値       | 38.6             | 26.2                         |
|                      | 最小値-最大値   | 0.0 - 540.0      | 1.0 - 540.0                  |
|                      | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0003                     |
| 二重盲検期の平均             | 例数        | 208              | 197                          |
|                      | 平均値       | 69.7             | 59.1                         |
|                      | 標準偏差      | 71.4             | 80.7                         |
|                      | 中央値       | 44.3             | 32.9                         |
|                      | 最小値-最大値   | 3.6 - 448.9      | 2.3 - 540.0                  |
|                      | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0002                     |

外れ値 (>540 分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

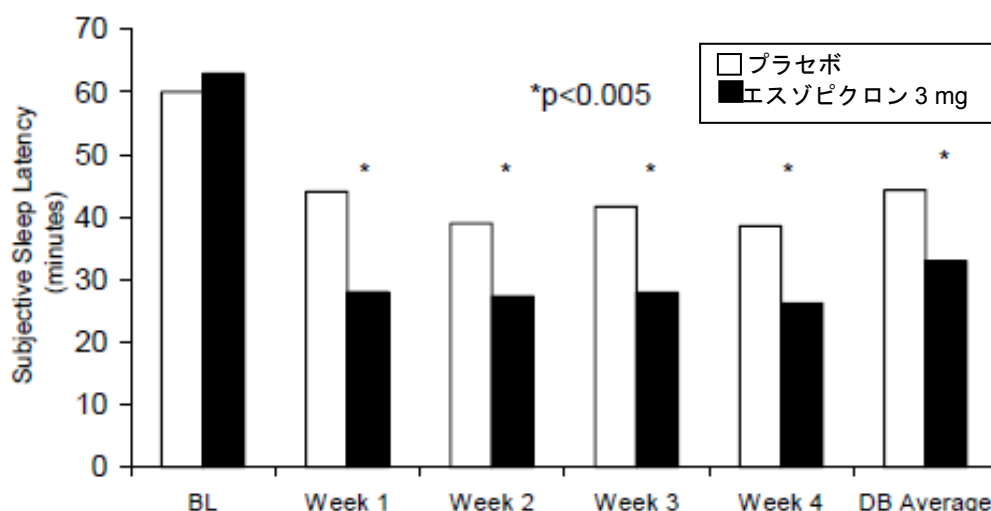


図 2.7.6-110 睡眠潜時（中央値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）  
（外国 190-054 試験）

外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.1-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠潜時の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0005$ , 3 週： $p=0.0009$ , 4 週： $p<0.0001$ , 二重盲検期の平均： $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から投与後 1 週の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では-53.5 分, プラセボ群では-26.9 分であった。

#### 2.7.6.37.4.2 中途覚醒時間（主な副次評価項目）

ITT における中途覚醒時間を表 2.7.6-467 に示し, 中途覚醒時間の中央値を図 2.7.6-111 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における中途覚醒時間の中央値はそれぞれ [プラセボ群 40.0 分, エスゾピクロン 3 mg 群 22.0 分（投与後 1 週; 以下同様の順序で記載）], [29.4 分, 21.7 分（投与後 2 週）], [26.5 分, 19.2 分（投与後 3 週）], [27.5 分, 15.0 分（投与後 4 週）], [36.2 分, 25.4 分（二重盲検期の平均）] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒時間を有意に短縮した（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0487$ , 3 週： $p=0.0221$ , 4 週： $p=0.0216$ , 二重盲検期の平均： $p=0.0015$ ; 分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-467 中途覚醒時間 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期              | 中途覚醒時間 (分) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|-------------------|------------|------------------|------------------------------|
| 投与前               | 例数         | 205              | 194                          |
|                   | 平均値        | 68.4             | 74.5                         |
|                   | 標準偏差       | 54.9             | 54.8                         |
|                   | 中央値        | 55.0             | 61.8                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 280.0      | 0.0 - 267.0                  |
| 投与後1週 (主要エンドポイント) | 例数         | 208              | 196                          |
|                   | 平均値        | 53.9             | 33.5                         |
|                   | 標準偏差       | 51.3             | 33.8                         |
|                   | 中央値        | 40.0             | 22.0                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 285.0      | 0.0 - 183.3                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                  | p<0.0001                     |
| 投与後2週             | 例数         | 200              | 192                          |
|                   | 平均値        | 44.4             | 35.0                         |
|                   | 標準偏差       | 46.3             | 37.6                         |
|                   | 中央値        | 29.4             | 21.7                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 240.0      | 0.0 - 198.8                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0487                     |
| 投与後3週             | 例数         | 188              | 183                          |
|                   | 平均値        | 39.6             | 31.5                         |
|                   | 標準偏差       | 41.6             | 37.4                         |
|                   | 中央値        | 26.5             | 19.2                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 222.9      | 0.0 - 192.9                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0221                     |
| 投与後4週             | 例数         | 183              | 177                          |
|                   | 平均値        | 40.2             | 30.0                         |
|                   | 標準偏差       | 45.2             | 36.7                         |
|                   | 中央値        | 27.5             | 15.0                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 255.0      | 0.0 - 210.0                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0216                     |
| 二重盲検期の平均          | 例数         | 208              | 196                          |
|                   | 平均値        | 46.4             | 33.6                         |
|                   | 標準偏差       | 42.0             | 30.7                         |
|                   | 中央値        | 36.2             | 25.4                         |
|                   | 最小値-最大値    | 0.0 - 255.0      | 0.0 - 174.0                  |
|                   | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0015                     |

外れ値 (>540 分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

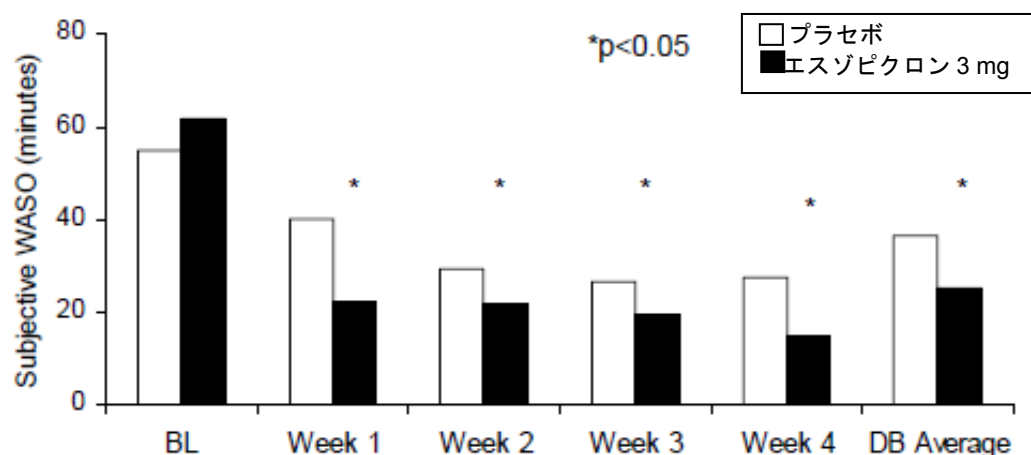


図 2.7.6-111 中途覚醒時間（中央値）の投与後 4 週までの経時変化  
（ITT）（外国 190-054 試験）

WASO：中途覚醒時間  
外れ値（>540 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.2-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0014$ , 3 週： $p=0.0006$ , 4 週： $p=0.0002$ , 二重盲検期の平均： $p<0.001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から投与後 1 週の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では-41.6 分, プラセボ群では-13.9 分であった。

#### 2.7.6.37.4.3 総睡眠時間（副次評価項目）

ITT における総睡眠時間を表 2.7.6-468 に, 総睡眠時間の中央値を図 2.7.6-112 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における総睡眠時間の中央値はそれぞれ [プラセボ群 355.8 分, エスゾピクロン 3 mg 群 412.5 分（投与後 1 週; 以下同様の順序で記載）], [370.0 分, 398.8 分（投与後 2 週）], [372.5 分, 406.0 分（投与後 3 週）], [377.3 分, 411.4 分（投与後 4 週）], [368.6 分, 409.9 分（二重盲検期の平均）] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して総睡眠時間が有意に延長した（投与後 1, 3, 4 週及び二重盲検期の平均： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0002$ ; 分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-468 総睡眠時間 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | 総睡眠時間 (分) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数        | 208              | 198                          |
|          | 平均値       | 315.0            | 312.2                        |
|          | 標準偏差      | 100.4            | 105.8                        |
|          | 中央値       | 333.9            | 333.8                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 534.6      | 0.0 – 528.0                  |
| 投与後1週    | 例数        | 208              | 197                          |
|          | 平均値       | 346.9            | 392.8                        |
|          | 標準偏差      | 90.0             | 88.5                         |
|          | 中央値       | 355.8            | 412.5                        |
|          | 最小値-最大値   | 40.7 – 547.5     | 0.0 – 615.0                  |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 投与後2週    | 例数        | 201              | 194                          |
|          | 平均値       | 360.5            | 383.9                        |
|          | 標準偏差      | 83.1             | 89.9                         |
|          | 中央値       | 370.0            | 398.8                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 600.0      | 0.0 – 580.0                  |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0002                     |
| 投与後3週    | 例数        | 190              | 186                          |
|          | 平均値       | 360.5            | 389.5                        |
|          | 標準偏差      | 88.9             | 99.8                         |
|          | 中央値       | 372.5            | 406.0                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 540.0      | 0.0 – 580.0                  |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 投与後4週    | 例数        | 186              | 181                          |
|          | 平均値       | 365.1            | 396.1                        |
|          | 標準偏差      | 93.6             | 94.2                         |
|          | 中央値       | 377.3            | 411.4                        |
|          | 最小値-最大値   | 0.0 – 546.0      | 0.0 – 540.0                  |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 197                          |
|          | 平均値       | 357.0            | 390.9                        |
|          | 標準偏差      | 76.8             | 82.0                         |
|          | 中央値       | 368.6            | 409.9                        |
|          | 最小値-最大値   | 62.2 – 565.0     | 0.0 – 574.4                  |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |

外れ値 (>840分) は除外して算出した。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.3.1-1 から抜粋)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

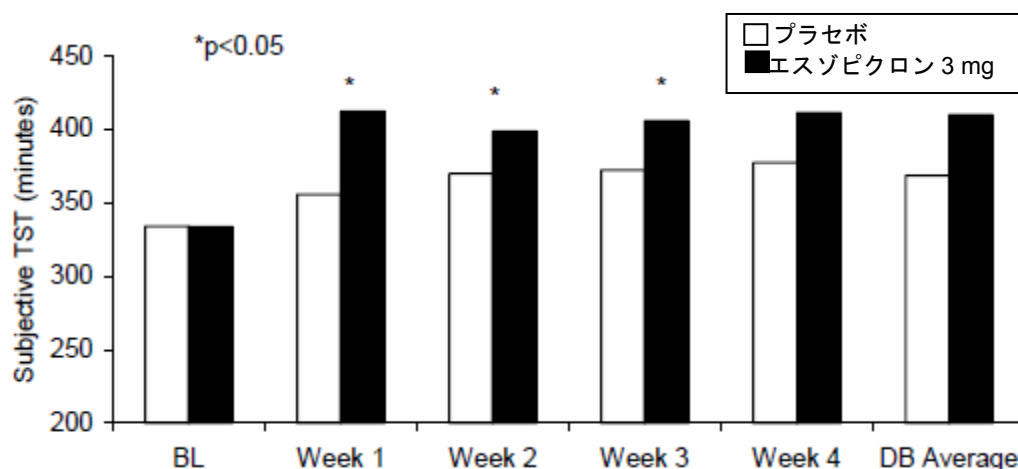


図 2.7.6-112 総睡眠時間（中央値）の投与後4週までの経時変化（ITT）（外国 190-054 試験）  
外れ値（>840 分）を除外して算出した。

（添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.3.1-1）

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週及び二重盲検期の平均： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0037$ , 3 週： $p=0.0013$ , 4 週： $p=0.0004$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では 76.8 分, プラセボ群では 42.0 分であった。

#### 2.7.6.37.4.4 中途覚醒回数（副次評価項目）

ITT における中途覚醒回数を表 2.7.6-469 に, 中途覚醒回数の平均値を図 2.7.6-113 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における中途覚醒回数の平均値はそれぞれ [プラセボ群 1.64 回, エスゾピクロン 3 mg 群 1.23 回（投与後 1 週；以下同様の順序で記載）], [1.41 回, 1.21 回（投与後 2 週）], [1.38 回, 1.23 回（投与後 3 週）], [1.42 回, 1.12 回（投与後 4 週）], [1.46 回, 1.21 回（二重盲検期の平均）] であり, 投与後 1, 4 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して中途覚醒回数が有意に減少した（投与後 1 週： $p=0.0002$ , 4 週： $p=0.0212$ , 二重盲検期の平均： $p=0.0169$ ；分散分析）が, 投与後 2, 3 週では有意差はみられなかった（投与後 2 週： $p=0.0817$ , 3 週： $p=0.2722$ ；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-469 中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | 中途覚醒回数 (回) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|------------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数         | 205              | 194                          |
|          | 平均値        | 2.07             | 2.26                         |
|          | 標準偏差       | 1.36             | 1.41                         |
|          | 中央値        | 1.86             | 2.15                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 10.00     | 0.00 - 8.50                  |
| 投与後1週    | 例数         | 208              | 196                          |
|          | 平均値        | 1.64             | 1.23                         |
|          | 標準偏差       | 1.23             | 0.97                         |
|          | 中央値        | 1.33             | 1.00                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 7.14      | 0.00 - 5.00                  |
|          | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0002                     |
| 投与後2週    | 例数         | 200              | 192                          |
|          | 平均値        | 1.41             | 1.21                         |
|          | 標準偏差       | 1.11             | 1.01                         |
|          | 中央値        | 1.18             | 1.00                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 4.86      | 0.00 - 4.29                  |
|          | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0817                     |
| 投与後3週    | 例数         | 188              | 183                          |
|          | 平均値        | 1.38             | 1.23                         |
|          | 標準偏差       | 1.15             | 1.08                         |
|          | 中央値        | 1.20             | 1.00                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 5.67      | 0.00 - 5.00                  |
|          | プラセボ群との比較  |                  | p=0.2722                     |
| 投与後4週    | 例数         | 183              | 177                          |
|          | 平均値        | 1.42             | 1.12                         |
|          | 標準偏差       | 1.29             | 1.05                         |
|          | 中央値        | 1.00             | 0.86                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 8.67      | 0.00 - 5.00                  |
|          | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0212                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数         | 208              | 196                          |
|          | 平均値        | 1.46             | 1.21                         |
|          | 標準偏差       | 1.07             | 0.95                         |
|          | 中央値        | 1.24             | 1.02                         |
|          | 最小値-最大値    | 0.00 - 5.65      | 0.00 - 5.00                  |
|          | プラセボ群との比較  |                  | p=0.0169                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.1.4a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

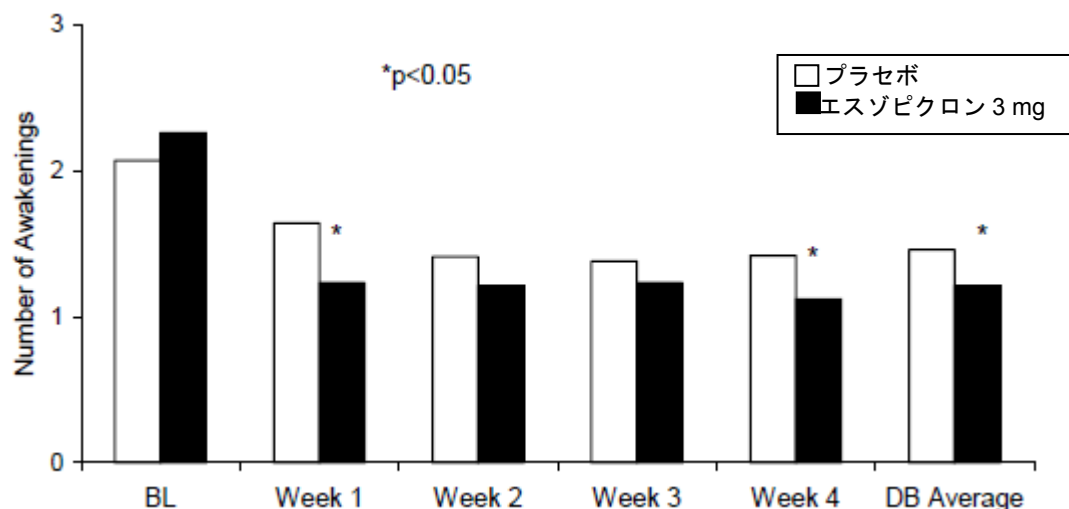


図 2.7.6-113 中途覚醒回数（平均値）の投与後 4 週までの経時変化  
(ITT) (外国 190-054 試験)

(添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.3.2-1)

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒回数の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週及び二重盲検期の平均： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0060$ , 3 週： $p=0.0492$ , 4 週： $p=0.0012$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン 3 mg 群では-1.05 回, プラセボ群では-0.62 回であった。

#### 2.7.6.37.4.5 睡眠の深さ, 睡眠の質（副次評価項目）

ITT における睡眠の深さ, 睡眠の質をそれぞれ表 2.7.6-470, 表 2.7.6-471 に, 睡眠の深さ, 睡眠の質の平均値を図 2.7.6-114 に示した。

睡眠の深さは 0=非常に浅い (very light), 10=非常に深い (very deep), 睡眠の質は 0=悪かった (poor) から 10=非常によかった (excellent) の評価尺度（整数値でのアナログスケール）により評価を行った。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠の深さの平均値はそれぞれ [プラセボ群 6.49, エスゾピクロン 3 mg 群 7.36 (投与後 1 週；以下同様の順序で記載)], [6.74, 7.33 (投与後 2 週)], [6.85, 7.38 (投与後 3 週)], [6.81, 7.42 (投与後 4 週)], [6.72, 7.34 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠の深さが有意に改善した（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0023$ , 3 週： $p=0.0072$ , 4 週： $p=0.0011$ , 二重盲検期の平均： $p=0.0001$ ；分散分析）。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における睡眠の質の平均値はそれぞれ [プラセボ群 6.51, エスゾピクロン 3 mg 群 7.45 (投与後 1 週；以下同様の順序で記載)], [6.85, 7.34 (投与後 2 週)], [6.90, 7.46 (投与後 3 週)], [6.87, 7.39 (投与後 4 週)], [6.78, 7.38 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して睡眠の深さが有意に改善した（投与後 1 週： $p<0.0001$ , 2 週： $p=0.0152$ , 3 週： $p=0.0035$ , 4 週： $p=0.0074$ , 二重盲検期の平均： $p=0.0002$ ；分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-470 睡眠の深さ (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | 睡眠の深さ     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数        | 205              | 194                          |
|          | 平均値       | 5.70             | 5.62                         |
|          | 標準偏差      | 1.71             | 1.64                         |
|          | 中央値       | 5.50             | 5.83                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.50 – 10.00     | 0.50 – 10.00                 |
| 投与後1週    | 例数        | 208              | 196                          |
|          | 平均値       | 6.49             | 7.36                         |
|          | 標準偏差      | 1.64             | 1.53                         |
|          | 中央値       | 6.67             | 7.50                         |
|          | 最小値-最大値   | 1.14 – 10.00     | 0.67 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 投与後2週    | 例数        | 200              | 192                          |
|          | 平均値       | 6.74             | 7.33                         |
|          | 標準偏差      | 1.82             | 1.48                         |
|          | 中央値       | 6.86             | 7.40                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 – 10.00     | 1.71 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0023                     |
| 投与後3週    | 例数        | 188              | 183                          |
|          | 平均値       | 6.85             | 7.38                         |
|          | 標準偏差      | 1.81             | 1.34                         |
|          | 中央値       | 7.00             | 7.60                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 – 10.00     | 2.00 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0072                     |
| 投与後4週    | 例数        | 183              | 177                          |
|          | 平均値       | 6.81             | 7.42                         |
|          | 標準偏差      | 1.83             | 1.38                         |
|          | 中央値       | 7.00             | 7.50                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 – 10.00     | 2.00 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0011                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 196                          |
|          | 平均値       | 6.72             | 7.34                         |
|          | 標準偏差      | 1.58             | 1.31                         |
|          | 中央値       | 6.80             | 7.48                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.95 – 10.00     | 1.62 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0001                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.1.6a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-471 睡眠の質 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | 睡眠の質      | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|-----------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数        | 205              | 194                          |
|          | 平均値       | 5.74             | 5.71                         |
|          | 標準偏差      | 1.68             | 1.70                         |
|          | 中央値       | 5.86             | 5.86                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.50 – 9.20      | 0.33 – 10.00                 |
| 投与後1週    | 例数        | 208              | 196                          |
|          | 平均値       | 6.51             | 7.45                         |
|          | 標準偏差      | 1.70             | 1.58                         |
|          | 中央値       | 6.67             | 7.71                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.14 – 10.00     | 1.67 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p<0.0001                     |
| 投与後2週    | 例数        | 200              | 192                          |
|          | 平均値       | 6.85             | 7.34                         |
|          | 標準偏差      | 1.78             | 1.53                         |
|          | 中央値       | 7.00             | 7.57                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.71 – 10.00     | 1.71 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0152                     |
| 投与後3週    | 例数        | 188              | 183                          |
|          | 平均値       | 6.90             | 7.46                         |
|          | 標準偏差      | 1.78             | 1.37                         |
|          | 中央値       | 7.00             | 7.67                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.17 – 10.00     | 2.86 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0035                     |
| 投与後4週    | 例数        | 183              | 177                          |
|          | 平均値       | 6.87             | 7.39                         |
|          | 標準偏差      | 1.75             | 1.51                         |
|          | 中央値       | 7.00             | 7.57                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.67 – 10.00     | 2.00 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0074                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 196                          |
|          | 平均値       | 6.78             | 7.38                         |
|          | 標準偏差      | 1.56             | 1.36                         |
|          | 中央値       | 6.84             | 7.58                         |
|          | 最小値-最大値   | 0.78 – 10.00     | 2.00 – 10.00                 |
|          | プラセボ群との比較 |                  | p=0.0002                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.1.5a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

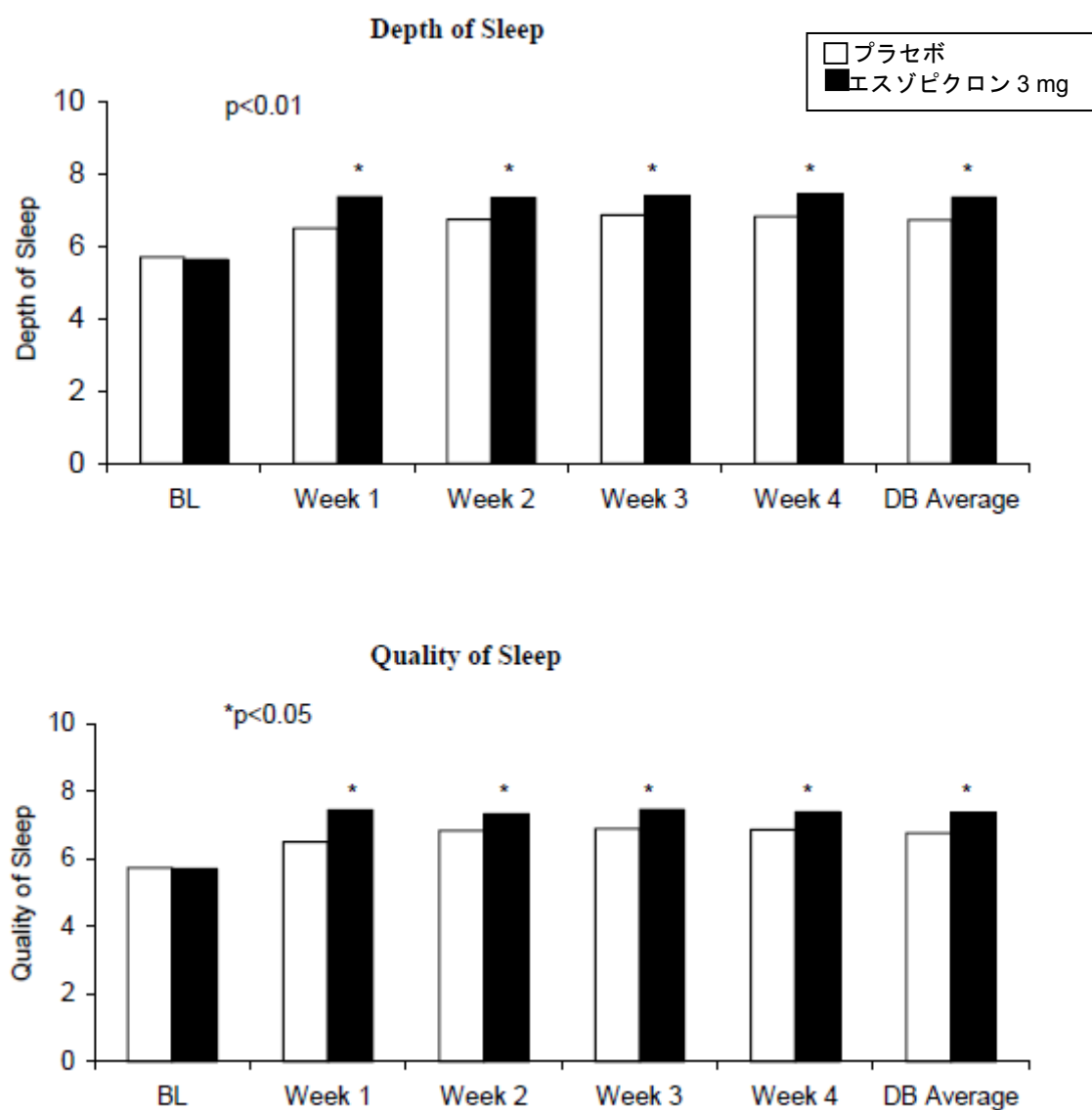


図 2.7.6-114 睡眠の深さ（平均値），睡眠の質（平均値）の投与後 4 週までの経時変化（ITT）（外国 190-054 試験）

上段が睡眠の深さ，下段が睡眠の質を示す。

（添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.3.3-1）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠の深さの変化量に有意差がみられた（投与後 1 週 :  $p<0.0001$ , 2 週 :  $p=0.0004$ , 3 週 :  $p=0.0033$ , 4 週 :  $p=0.0002$ , 二重盲検期の平均 :  $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様）。

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠の質の変化量に有意差がみられた（投与後 1 週 :  $p<0.0001$ , 2 週 :  $p=0.0084$ , 3 週 :  $p=0.0020$ , 4 週 :  $p=0.0031$ , 二重盲検期の平均 :  $p<0.0001$ ）。

## 2.7.6.37.4.6 翌日の機能（副次評価項目）

ITT における二重盲検期の日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力を表 2.7.6-472, その平均値を図 2.7.6-115 に示した。

すべての評価時期（投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力の改善がみられたが, いずれの評価項目についてもエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して有意差はみられなかった。

投与後 4 週及び二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの日中の集中力・思考力, 集中力, 身体健康感, 日中の活動能力のスコアを有意に増加させた [日中の集中力・思考力 (投与後 4 週  $p=0.0349$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0368$ ), 集中力 (投与後 4 週  $p=0.0426$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0270$ ), 身体健康感 (投与後 4 週  $p=0.0276$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0117$ ), 日中の活動能力 (投与後 4 週  $p=0.0106$ , 二重盲検期の平均  $p=0.0138$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様]。また, 投与後 1 週ではエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの集中力, 身体健康感, 日中の活動能力のスコアを有意に増加させた (集中力  $p=0.0295$ , 身体健康感  $p=0.0067$ , 日中の活動能力  $p=0.0159$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-472 翌日の機能 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価項目                         | 評価時期     | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|------------------------------|----------|-----------|------------------|------------------------------|
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>a)</sup> | 投与前      | 例数        | 208              | 198                          |
|                              |          | 平均値       | 6.26             | 6.29                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.70             | 1.49                         |
|                              |          | 中央値       | 6.20             | 6.27                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00     | 1.75 - 10.00                 |
|                              | 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 197                          |
|                              |          | 平均値       | 6.92             | 7.23                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.56             | 1.34                         |
|                              |          | 中央値       | 6.86             | 7.46                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 0.96 - 10.00     | 2.33 - 10.00                 |
|                              |          | プラセボ群との比較 | p=0.1092         |                              |
| 集中力 <sup>b)</sup>            | 投与前      | 例数        | 208              | 198                          |
|                              |          | 平均値       | 6.72             | 6.65                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.64             | 1.51                         |
|                              |          | 中央値       | 6.82             | 6.63                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 0.17 - 10.00     | 2.50 - 10.00                 |
|                              | 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 197                          |
|                              |          | 平均値       | 7.21             | 7.45                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.48             | 1.34                         |
|                              |          | 中央値       | 7.17             | 7.65                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 1.08 - 10.00     | 2.85 - 10.00                 |
|                              |          | プラセボ群との比較 | p=0.2477         |                              |
| 身体健康感 <sup>b)</sup>          | 投与前      | 例数        | 208              | 198                          |
|                              |          | 平均値       | 6.69             | 6.69                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.64             | 1.53                         |
|                              |          | 中央値       | 6.73             | 6.83                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00     | 0.67 - 10.00                 |
|                              | 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 197                          |
|                              |          | 平均値       | 7.13             | 7.42                         |
|                              |          | 標準偏差      | 1.46             | 1.31                         |
|                              |          | 中央値       | 7.16             | 7.52                         |
|                              |          | 最小値-最大値   | 2.04 - 10.00     | 2.54 - 10.00                 |
|                              |          | プラセボ群との比較 | p=0.1220         |                              |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a) 0=非常に眠かった (very sleepy), 10=十分に覚醒していた (wide awake and alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-472 翌日の機能 (ITT) (外国 190-054 試験) (続き)

| 評価項目                  | 評価時期     | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|-----------------------|----------|-----------|------------------|------------------------------|
| 日中の活動能力 <sup>b)</sup> | 投与前      | 例数        | 208              | 198                          |
|                       |          | 平均値       | 6.97             | 6.89                         |
|                       |          | 標準偏差      | 1.62             | 1.47                         |
|                       |          | 中央値       | 7.00             | 6.94                         |
|                       |          | 最小値-最大値   | 1.25 - 10.00     | 3.25 - 10.00                 |
|                       | 二重盲検期の平均 | 例数        | 208              | 197                          |
|                       |          | 平均値       | 7.35             | 7.57                         |
|                       |          | 標準偏差      | 1.43             | 1.31                         |
|                       |          | 中央値       | 7.43             | 7.79                         |
|                       |          | 最小値-最大値   | 1.44 - 10.00     | 3.00 - 10.00                 |
|                       |          | プラセボ群との比較 | p=0.2537         |                              |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a) 0=非常に眠かった (very sleepy), 10=十分に覚醒していた (wide awake and alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常によかった (excellent) とした整数値での評価

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.1.7a, 表 14.2.1.8a, 表 14.2.1.9a, 表 14.2.1.10a から抜粋)

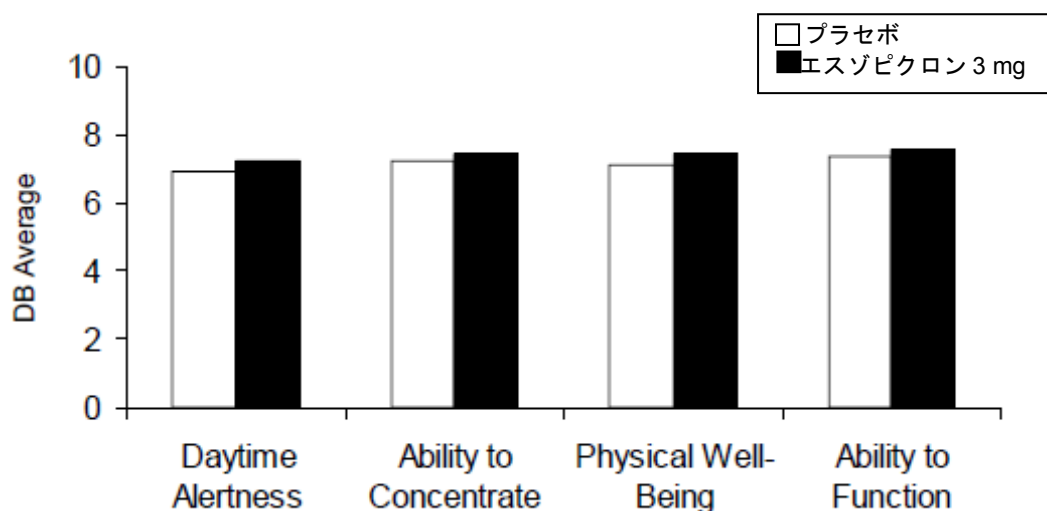


図 2.7.6-115 翌日の機能の二重盲検期における平均値 (ITT)  
(外国 190-054 試験)

(添付資料 5.3.5.1.11 の図 11.4.1.3.4-1)

## 2.7.6.37.4.7 ほてりの症状

ほてりに関する調査項目は治験期間中に自動音声応答システムにより収集した。

ITTにおける、ほてりによる中途覚醒回数を表 2.7.6-473 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における、ほてりによる中途覚醒回数の平均値はそれぞれ [プラセボ群 0.52 回, エスゾピクロン 3 mg 群 0.31 回 (投与後 1 週; 以下同様の順序で

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

記載) ] , [ 0.39 回, 0.35 回 (投与後 2 週) ] , [ 0.38 回, 0.32 回 (投与後 3 週) ] , [ 0.37 回, 0.29 回 (投与後 4 週) ] , [ 0.43 回, 0.31 回 (二重盲検期の平均) ] であり, いずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3 mg 群の方がプラセボ群と比べて, ほてりによる中途覚醒回数が少なかった。投与後 1 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較してほてりによる中途覚醒回数を有意に減少した (投与後 1 週 :  $p=0.0016$ , 二重盲検期の平均 :  $p=0.0374$  ; 分散分析) 。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-473 ほてりによる中途覚醒回数 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | ほてりによる<br>中途覚醒回数 (回) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|----------------------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数                   | 205              | 193                          |
|          | 平均値                  | 0.68             | 0.77                         |
|          | 標準偏差                 | 1.10             | 1.02                         |
|          | 中央値                  | 0.33             | 0.29                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 10.00     | 0.00 - 4.40                  |
| 投与後1週    | 例数                   | 208              | 196                          |
|          | 平均値                  | 0.52             | 0.31                         |
|          | 標準偏差                 | 0.82             | 0.50                         |
|          | 中央値                  | 0.15             | 0.00                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 4.50      | 0.00 - 2.86                  |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.0016                     |
| 投与後2週    | 例数                   | 200              | 192                          |
|          | 平均値                  | 0.39             | 0.35                         |
|          | 標準偏差                 | 0.70             | 0.58                         |
|          | 中央値                  | 0.07             | 0.00                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 4.33      | 0.00 - 2.83                  |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.4352                     |
| 投与後3週    | 例数                   | 188              | 183                          |
|          | 平均値                  | 0.38             | 0.32                         |
|          | 標準偏差                 | 0.72             | 0.56                         |
|          | 中央値                  | 0.00             | 0.00                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 4.60      | 0.00 - 3.00                  |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.3314                     |
| 投与後4週    | 例数                   | 183              | 177                          |
|          | 平均値                  | 0.37             | 0.29                         |
|          | 標準偏差                 | 0.76             | 0.55                         |
|          | 中央値                  | 0.00             | 0.00                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 5.25      | 0.00 - 3.57                  |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.2403                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数                   | 208              | 196                          |
|          | 平均値                  | 0.43             | 0.31                         |
|          | 標準偏差                 | 0.72             | 0.48                         |
|          | 中央値                  | 0.15             | 0.09                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 - 4.57      | 0.00 - 2.67                  |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.0374                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.2.1a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

投与後 1, 4 週, 二重盲検期の平均においてエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からのほてりによる中途覚醒回数の変化量に有意差がみられた (投与後 1 週 :  $p<0.0001$ , 4 週 :  $p=0.0474$ , 二重盲検期の平均 :  $p=0.0011$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

ITT における評価時期ごとの 1 日あたりのほてりの回数を表 2.7.6-474 に示した。

投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期の平均における 1 日あたりのほてりの回数の平均値はそれぞれ [プラセボ群 1.20 回, エスゾピクロン 3 mg 群 1.55 回 (投与後 1 週; 以下同様の順序で記載)], [1.06 回, 1.35 回 (投与後 2 週)], [1.02 回, 1.32 回 (投与後 3 週)], [1.06 回, 1.26 回 (投与後 4 週)], [1.09 回, 1.39 回 (二重盲検期の平均)] であり, いずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3 mg 群の方がプラセボ群と比べて 1 日あたりのほてりの回数が多かったが, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して有意差はみられなかった (投与後 1 週 :  $p=0.0815$ , 2 週 :  $p=0.1251$ , 3 週 :  $p=0.1195$ , 4 週 :  $p=0.2905$ , 二重盲検期の平均 :  $p=0.0947$ ; 分散分析) (表 2.7.6-474)。また, 投与前からの変化量についてもエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して有意差はみられなかった (投与後 1 週 :  $p=0.9187$ , 2 週 :  $p=0.8064$ , 3 週 :  $p=0.7734$ , 4 週 :  $p=0.6225$ , 二重盲検期の平均 :  $p=0.9028$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-474 1日あたりのほてりの回数 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期     | 1日あたりの<br>ほてりの回数 (回) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------|----------------------|------------------|------------------------------|
| 投与前      | 例数                   | 208              | 198                          |
|          | 平均値                  | 1.46             | 1.94                         |
|          | 標準偏差                 | 2.00             | 2.58                         |
|          | 中央値                  | 0.60             | 0.79                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 11.40     | 0.00 – 12.20                 |
| 投与後1週    | 例数                   | 208              | 197                          |
|          | 平均値                  | 1.20             | 1.55                         |
|          | 標準偏差                 | 1.84             | 2.34                         |
|          | 中央値                  | 0.29             | 0.43                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 11.71     | 0.00 – 14.57                 |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.0815                     |
| 投与後2週    | 例数                   | 201              | 194                          |
|          | 平均値                  | 1.06             | 1.35                         |
|          | 標準偏差                 | 1.77             | 2.12                         |
|          | 中央値                  | 0.17             | 0.33                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 10.33     | 0.00 – 11.17                 |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.1251                     |
| 投与後3週    | 例数                   | 190              | 186                          |
|          | 平均値                  | 1.02             | 1.32                         |
|          | 標準偏差                 | 1.77             | 2.10                         |
|          | 中央値                  | 0.18             | 0.29                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 10.17     | 0.00 – 11.75                 |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.1195                     |
| 投与後4週    | 例数                   | 186              | 181                          |
|          | 平均値                  | 1.06             | 1.26                         |
|          | 標準偏差                 | 1.74             | 2.04                         |
|          | 中央値                  | 0.29             | 0.29                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 9.33      | 0.00 – 12.43                 |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.2905                     |
| 二重盲検期の平均 | 例数                   | 208              | 197                          |
|          | 平均値                  | 1.09             | 1.39                         |
|          | 標準偏差                 | 1.70             | 2.07                         |
|          | 中央値                  | 0.35             | 0.44                         |
|          | 最小値-最大値              | 0.00 – 9.87      | 0.00 – 12.45                 |
|          | プラセボ群との比較            |                  | p=0.0947                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.2.2a から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ほてりの程度は 1=軽度 (mild), 2=中等度 (moderate), 3=高度 (severe), 4=極めて高度 (very severe) の整数値による評価スケールにより評価を行った。

エスゾピクロン 3 mg 群は夜間又は日中のほてりの程度に影響を及ぼさなかった。投与前の夜間のほてりの平均スコアはエスゾピクロン 3 mg 群, プラセボ群ともに 1.86 であり, 平均スコアからは軽度から中等度の程度であった。夜間のほてりの平均スコアは各評価時期 (投与後 1, 2, 3, 4 週) 及び二重盲検期の平均において 1.67~1.82 の範囲であり, 両投与群でほぼ同様であった。日中のほてりについても夜間と同様な傾向を示した。

## 2.7.6.37.4.8 閉経期 QOL 評価

閉経期 QOL 評価 (Menopause Quality of Life Questionnaire) は投与前, 投与後 1, 2, 3, 4 週, 二重盲検期に行った。ITT における投与後 4 週の結果を表 2.7.6-475 に示した。

投与後 4 週の 4 つの質問分類 (血管運動性, 心理社会的, 身体的, 性的) の平均スコアはエスゾピクロン 3 mg 群, プラセボ群で同様であった (表 2.7.6-475)。しかしながら, 血管運動性, 身体的のエスゾピクロン 3 mg 群の投与前からの平均変化量はプラセボ群と比べて有意差がみられたことから [それぞれ血管運動性: -1.30, -0.72 ( $p=0.0031$ ), 身体的: -0.70, -0.45 ( $p=0.0411$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析], これらの質問分類では経時的にエスゾピクロン 3 mg 群の方がプラセボ群よりも改善されたことが示された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-475 投与後 4 週の閉経期 QOL 評価 (ITT) (外国 190-054 試験)

| 質問分類 <sup>a)</sup><br>(質問項目) | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|------------------------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 血管運動性 (1-3)                  | 例数        | 192              | 189                          |
|                              | 平均値       | 3.18             | 2.98                         |
|                              | 標準偏差      | 1.73             | 1.61                         |
|                              | 中央値       | 3.00             | 3.00                         |
|                              | 最小値-最大値   | 1.00 - 8.00      | 1.00 - 7.33                  |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.2948         |                              |
| 心理社会的 (4-10)                 | 例数        | 192              | 189                          |
|                              | 平均値       | 2.50             | 2.57                         |
|                              | 標準偏差      | 1.36             | 1.45                         |
|                              | 中央値       | 2.14             | 2.29                         |
|                              | 最小値-最大値   | 1.00 - 6.83      | 1.00 - 7.29                  |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.4124         |                              |
| 身体的 (11-26)                  | 例数        | 191              | 190                          |
|                              | 平均値       | 2.81             | 2.68                         |
|                              | 標準偏差      | 1.26             | 1.31                         |
|                              | 中央値       | 2.50             | 2.50                         |
|                              | 最小値-最大値   | 1.00 - 6.44      | 1.00 - 7.63                  |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.4222         |                              |
| 性的 (27-29)                   | 例数        | 191              | 187                          |
|                              | 平均値       | 2.27             | 2.17                         |
|                              | 標準偏差      | 1.79             | 1.76                         |
|                              | 中央値       | 1.00             | 1.00                         |
|                              | 最小値-最大値   | 1.00 - 8.00      | 1.00 - 8.00                  |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.5283         |                              |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

a)各質問分類は1 (最も良い状態) から8 (最も悪い状態) までの数値にスコア化して評価した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.4.2-1 から抜粋)

## 2.7.6.37.4.9 不眠重症度 (ISI) 及び居眠りの頻度 (ESS) (副次評価項目)

ITT における不眠重症度 (ISI) の投与前, 投与後 2, 4 週の合計スコアを表 2.7.6-476 に示した。

不眠の重症度の評価は投与前, 投与後 2, 4 週に ISI を用いて評価した。ISI の合計スコアは, 0~7=臨床的に問題とならない不眠 (No clinically meaningful insomnia), 8~14=やや問題となる境界域の不眠 (Sub-threshold insomnia), 15~21=中等度の不眠 (Moderate clinical insomnia), 22~28=高度の不眠 (Severe clinical insomnia) のスコアにより分類した。

ISI ではエスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 2, 4 週において不眠重症度に関する合計平均スコアを有意に改善 (減少) し [それぞれ投与後 2 週: 7.88, 11.05 ( $p<0.0001$ ), 4 週: 7.26, 10.44 ( $p<0.0001$ ); 分散分析], 投与前と比較した合計スコアを有意に改善した [それぞれ投与後 2 週: -7.17, -3.31 ( $p<0.0001$ ), 4 週: -7.93, -3.99 ( $p<0.0001$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析]。

ITT におけるエプワース眠気尺度 (ESS) の投与前, 投与後 2, 4 週の合計スコアを表

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6-477 に示した。

居眠りの頻度は投与前, 投与後 2, 4 週に ESS を用いて 0=全く居眠りしない (Would never doze), 1=数回居眠りした (Slight chance of dozing), 2=中等度の頻度で居眠りした (Moderate chance of dozing), 3=高頻度で居眠りした (High chance of dozing) の 4 段階の評価スケールで行った。エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 2, 4 週において居眠りの頻度に関する合計スコアを有意に改善 (減少) し [それぞれ投与後 2 週: 6.31, 7.32 ( $p=0.0279$ ), 4 週: 5.61, 6.94 ( $p=0.0045$ ); 分散分析], 投与前と比較した合計スコアを有意に改善した [それぞれ投与後 2 週: -2.03, -1.48 ( $p=0.0258$ ), 4 週: -2.76, -1.84 ( $p=0.0029$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析]。

表 2.7.6-476 不眠重症度 (ISI) (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期  | 不眠重症度 (ISI)<br>合計スコア | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|-------|----------------------|------------------|------------------------------|
| 投与前   | 例数                   | 204              | 195                          |
|       | 平均値                  | 14.42            | 14.96                        |
|       | 標準偏差                 | 5.23             | 4.90                         |
|       | 中央値                  | 15.00            | 15.00                        |
|       | 最小値-最大値              | 2.00 - 28.00     | 0.00 - 27.00                 |
| 投与後2週 | 例数                   | 189              | 184                          |
|       | 平均値                  | 11.05            | 7.88                         |
|       | 標準偏差                 | 6.02             | 5.46                         |
|       | 中央値                  | 11.00            | 8.00                         |
|       | 最小値-最大値              | 0.00 - 27.00     | 0.00 - 24.00                 |
|       | プラセボ群との比較            | p<0.0001         |                              |
| 投与後4週 | 例数                   | 194              | 191                          |
|       | 平均値                  | 10.44            | 7.26                         |
|       | 標準偏差                 | 6.32             | 5.94                         |
|       | 中央値                  | 10.00            | 6.00                         |
|       | 最小値-最大値              | 0.00 - 28.00     | 0.00 - 26.00                 |
|       | プラセボ群との比較            | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は, 固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.2.6.1a から抜粋)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-477 居眠りの頻度 (ESS) (ITT) (外国 190-054 試験)

| 評価時期  | 居眠りの頻度 (ESS) | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|-------|--------------|------------------|------------------------------|
| 投与前   | 例数           | 204              | 196                          |
|       | 平均値          | 8.80             | 8.36                         |
|       | 標準偏差         | 5.13             | 4.46                         |
|       | 中央値          | 8.00             | 8.00                         |
|       | 最小値-最大値      | 0.00 - 22.00     | 0.00 - 22.00                 |
| 投与後2週 | 例数           | 189              | 183                          |
|       | 平均値          | 7.32             | 6.31                         |
|       | 標準偏差         | 4.46             | 3.69                         |
|       | 中央値          | 7.00             | 5.00                         |
|       | 最小値-最大値      | 0.00 - 23.00     | 0.00 - 19.00                 |
|       | プラセボ群との比較    |                  | p=0.0279                     |
| 投与後4週 | 例数           | 194              | 191                          |
|       | 平均値          | 6.94             | 5.61                         |
|       | 標準偏差         | 4.42             | 3.98                         |
|       | 中央値          | 7.00             | 5.00                         |
|       | 最小値-最大値      | 0.00 - 23.00     | 0.00 - 24.00                 |
|       | プラセボ群との比較    |                  | p=0.0045                     |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.2.7a から抜粋)

## 2.7.6.37.4.10 閉経期症状の評価 (グリーン更年期症状スケール)

閉経期症状の評価は投与前、投与後 2, 4 週に 4 スケール (心理的症状, 身体症状, 血管運動性症状, 性的症状) から構成されるグリーン更年期症状スケール (GCS) により行った。反応スケールは心理的症状, 身体症状, 血管運動性症状, 性的症状でそれぞれ 0~33, 0~21, 0~6, 0~3, 0~66 のスコアにより評価を行った。スコアが小さいほど閉経期症状の重症度が低いことを示す。

ITT における GCS の投与後 4 週におけるスケール別のスコアを表 2.7.6-478 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 4 週において GCS の心理的症状の平均スコアを有意に改善 (減少) した [それぞれ 6.12, 7.35 ( $p=0.0379$ ) ; 分散分析] (表 2.7.6-478)。また, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前から投与後 4 週の GCS 合計スコアの平均変化量 [それぞれ-4.01, -2.44 ( $p=0.0334$ ) ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様], 投与後 2 週及び 4 週の GCS の心理的症状の平均変化量 [それぞれ投与後 2 週:-2.45, -1.76 ( $p=0.0344$ ), 4 週:-2.65, -1.51 ( $p=0.0086$ )], 投与後 4 週の GCS の血管運動性症状の平均変化量 [それぞれ-0.94, -0.53 ( $p=0.0313$ )] を有意に改善した。その他の GCS スケールや評価時期においてプラセボ群との有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-478 投与後 4 週の閉経期症状 (GCS) (ITT) (外国 190-054 試験)

| スケール<br>(質問項目)     | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|--------------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 心理的症狀 (1-11)       | 例数        | 193              | 191                          |
|                    | 平均値       | 7.35             | 6.12                         |
|                    | 標準偏差      | 4.89             | 5.20                         |
|                    | 中央値       | 7.00             | 6.00                         |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 24.00     | 0.00 - 29.00                 |
|                    | プラセボ群との比較 | p=0.0379         |                              |
| 身体症状 (12-18)       | 例数        | 193              | 191                          |
|                    | 平均値       | 2.48             | 2.57                         |
|                    | 標準偏差      | 2.61             | 3.02                         |
|                    | 中央値       | 2.00             | 2.00                         |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 16.00     | 0.00 - 18.00                 |
|                    | プラセボ群との比較 | p=0.6686         |                              |
| 血管運動性症状<br>(19-20) | 例数        | 193              | 191                          |
|                    | 平均値       | 1.86             | 1.64                         |
|                    | 標準偏差      | 1.61             | 1.58                         |
|                    | 中央値       | 2.00             | 1.00                         |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 6.00      | 0.00 - 6.00                  |
|                    | プラセボ群との比較 | p=0.2554         |                              |
| 性的症状 (21)          | 例数        | 192              | 190                          |
|                    | 平均値       | 0.67             | 0.54                         |
|                    | 標準偏差      | 0.95             | 0.89                         |
|                    | 中央値       | 0.00             | 0.00                         |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 3.00      | 0.00 - 3.00                  |
|                    | プラセボ群との比較 | p=0.1390         |                              |
| 合計 (1-21)          | 例数        | 193              | 191                          |
|                    | 平均値       | 12.35            | 10.87                        |
|                    | 標準偏差      | 7.74             | 8.30                         |
|                    | 中央値       | 11.00            | 10.00                        |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 41.00     | 0.00 - 41.00                 |
|                    | プラセボ群との比較 | p=0.1228         |                              |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.4.4-1 から抜粋)

## 2.7.6.37.4.11 日常生活に及ぼす閉経周期又は閉経期症状の影響 (SDISS) (副次評価項目)

日常生活に及ぼす閉経周期又は閉経期症状の影響の評価は投与前、投与後 4 週に 5 スケール (仕事/学業, 社会生活, 家族内のコミュニケーションや役割, 週あたりの損失日, 週あたりの低生産) から構成される SDISS により行った。反応スケールは個々の質問に対して 0=全く支障なし (no disruption) から 10=極めて支障あり (extreme disruption), 合計スコアに対して 0=高度な症状はない (least severe symptom) から 30=最も高度な症状 (most severe symptom) の評価スケールにより行った。

ITT における SDISS の投与後 4 週におけるスケール別のスコアを表 2.7.6-479 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 4 週において SDISS 合計スコア, SDISS の家族内のコミュニケーションや役割, SDISS の社会生活の平均スコアを有意に改善 (減少) した [それぞれ SDISS 合計スコア: 3.89, 5.41 ( $p=0.0362$ ), SDISS の家族内のコミュ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ニケーションや役割：1.30, 2.01 ( $p=0.0053$ )，SDISS の社会生活：1.24, 1.77 ( $p=0.0303$ )；分散分析]。その他の SDISS スケールや評価時期においてプラセボ群との有意差はみられなかった（表 2.7.6-479）。また、エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前から投与後 4 週の SDISS の家族内のコミュニケーションや役割の合計スコアの平均変化量 [それぞれ-0.84, -0.70 ( $p=0.0423$ )；投与前値をモデルに含めた共分散分析] を有意に改善した。

表 2.7.6-479 投与後 4 週の日常生活に及ぼす閉経周辺期又は閉経期症状の影響（SDISS）  
（ITT）（外国 190-054 試験）

| スケール                   | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 (n=199) |
|------------------------|-----------|------------------|---------------------------|
| 仕事／学業                  | 例数        | 177              | 174                       |
|                        | 平均値       | 1.63             | 1.32                      |
|                        | 標準偏差      | 2.02             | 1.87                      |
|                        | 中央値       | 1.00             | 0.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.00      | 0.00 - 10.00              |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.2968         |                           |
| 社会生活                   | 例数        | 188              | 187                       |
|                        | 平均値       | 1.77             | 1.24                      |
|                        | 標準偏差      | 2.16             | 1.71                      |
|                        | 中央値       | 1.00             | 0.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.00      | 0.00 - 8.00               |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.0303         |                           |
| 家族内のコミュニケーションや役割       | 例数        | 188              | 187                       |
|                        | 平均値       | 2.01             | 1.30                      |
|                        | 標準偏差      | 2.42             | 1.81                      |
|                        | 中央値       | 1.00             | 0.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00     | 0.00 - 8.00               |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.0053         |                           |
| 週あたりの損失日 <sup>a)</sup> | 例数        | 190              | 188                       |
|                        | 平均値       | 0.27             | 0.23                      |
|                        | 標準偏差      | 0.70             | 0.87                      |
|                        | 中央値       | 0.00             | 0.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 4.00      | 0.00 - 7.00               |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.9057         |                           |
| 週あたりの低生産 <sup>b)</sup> | 例数        | 190              | 188                       |
|                        | 平均値       | 1.00             | 0.81                      |
|                        | 標準偏差      | 1.49             | 1.46                      |
|                        | 中央値       | 0.00             | 0.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 7.00      | 0.00 - 7.00               |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.3771         |                           |
| 合計                     | 例数        | 188              | 187                       |
|                        | 平均値       | 5.41             | 3.89                      |
|                        | 標準偏差      | 6.22             | 4.93                      |
|                        | 中央値       | 3.00             | 2.00                      |
|                        | 最小値-最大値   | 0.00 - 24.00     | 0.00 - 21.00              |
|                        | プラセボ群との比較 | p=0.0362         |                           |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

a) 症状のために仕事、学業、その他の日常業務を行うことができなかった日

b) 仕事、学業、その他の日常業務を行ったが、症状のために支障があったと感じた日

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.4.5-1 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.37.4.12 うつ病評価尺度 (MADRS)

うつ病症状の評価は投与前, 投与後 4 週に臨床面接に基づいて 10 設問 (外見に表出される悲しみ, 言葉で表現された悲しみ, 内的緊張, 睡眠減少, 食欲減退, 集中困難, 制止, 感情を持ってないこと, 悲観的思考, 自殺思考) から構成されるモントゴメリー／アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) により行った。治験担当医師は過去 1 週間の被験者の状態を基準に評価が定められた尺度の段階 (0, 2, 4, 6) 又はそれらの中間 (1, 3, 5) に該当するかを判断した。

ITT における MADRS の投与後 4 週における合計スコアを表 2.7.6-480 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 4 週において MADRS 合計スコアの平均スコアに有意差はみられなかった [それぞれ 8.36, 9.97 ( $p=0.0905$ ) ; 分散分析] (表 2.7.6-480)。また, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前から投与後 4 週の MADRS 合計スコアの平均変化量 [それぞれ-3.30, -1.72 ( $p=0.0273$ ) ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析] を有意に改善した。

表 2.7.6-480 投与後 4 週の MADRS 合計スコア (ITT)  
(外国 190-054 試験)

| 評価項目       | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|------------|-----------|------------------|------------------------------|
| MADRS合計スコア | 例数        | 189              | 189                          |
|            | 平均値       | 9.97             | 8.36                         |
|            | 標準偏差      | 6.86             | 7.15                         |
|            | 中央値       | 9.00             | 7.00                         |
|            | 最小値-最大値   | 0.00 – 34.00     | 0.00 – 37.00                 |
|            | プラセボ群との比較 | $p=0.0905$       |                              |

プラセボ群との比較は, 固定効果として投与群, 施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 11.4.1.4.6-1 から抜粋)

## 2.7.6.37.4.13 閉経周辺期又は閉経期症状の概括評価

閉経周辺期又は閉経期症状の概括評価 (Physician Global Assessment) は医師により 0=評価せず (Not assessed), 1=著明改善 (Very much improved), 2=中等度改善 (Much improved), 3=軽度改善 (Minimally improved), 4=不変 (No change), 5=やや悪化 (Minimally worse), 6=悪化 (Much worse), 7=著明悪化 (Very much worse) の評価段階により行った。

ITT における概括評価の投与後 4 週における合計スコアを表 2.7.6-481 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与後 4 週において概括評価の合計スコアの平均スコアを有意に改善した [それぞれ 2.65, 3.26 ( $p<0.0001$ ) ; 分散分析] (表 2.7.6-481)。また, エスゾピクロン 3 mg 群はプラセボ群と比較して投与前から投与後 4 週の概括評価の平均変化量 [それぞれ-1.15, -0.41 ( $p<0.0001$ ) ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析] を有意に改善した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-481 投与後 4 週の閉経周辺期又は閉経期症状の概括評価 (ITT)  
(外国 190-054 試験)

| 評価項目           | 要約統計量     | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|----------------|-----------|------------------|------------------------------|
| 概括評価の<br>合計スコア | 例数        | 191              | 190                          |
|                | 平均値       | 3.26             | 2.65                         |
|                | 標準偏差      | 1.14             | 1.18                         |
|                | 中央値       | 4.00             | 2.00                         |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 6.00      | 1.00 - 6.00                  |
|                | プラセボ群との比較 | p<0.0001         |                              |

プラセボ群との比較は、固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.2.2.11a から抜粋)

### 2.7.6.37.5 安全性の結果

#### 2.7.6.37.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-482 に示した。

有害事象の発現率はプラセボ群 47.1% (98/208 例), エスゾピクロン 3 mg 群 58.8% (117/199 例), 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率はプラセボ群 27.9% (58/208 例), エスゾピクロン 3 mg 群 42.7% (85/199 例) であった。有害事象により治験を中止した被験者はプラセボ群 1.0% (2/208 例) よりもエスゾピクロン 3 mg 群 3.5% (7/199 例) の発現率の方が高かった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であったが、高度の有害事象がプラセボ群 3.4% (7/208 例), エスゾピクロン 3 mg 群 1.5% (3/199 例) にみられた。死亡例、重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6-482 有害事象の要約 (外国 190-054 試験; 二重盲検期)

|                             | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=199) |
|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 223              | 273                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 98 (47.1)        | 117 (58.8)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 126              | 190                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 58 (27.9)        | 85 (42.7)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 7 (3.4)          | 3 (1.5)                      |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 2 (1.0)          | 7 (3.5)                      |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.5.1.11の表12.2.1-1, 付表2.7.6-108から抜粋し改変)

#### 2.7.6.37.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-483 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 (不快な味) [プラセボ群 0.5% (1/208 例), エスゾピクロン 3 mg 群 18.1% (36/199 例)], 以下

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

同様の順序で記載] が最も多く、次いで、背部痛 [1.9% (4/208 例), 5.0% (10/199 例)] であった。なお、プラセボ群で発現率が高かった有害事象は頭痛 14.9% (31/208 例), 悪心 3.8% (8/208 例), 筋肉痛 3.4% (7/208 例) であった。

また、エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 (不快な味) [0.5% (1/208 例), 18.1% (36/199 例)], 口内乾燥 [1.4% (3/208 例), 4.0% (8/199 例)], 悪心 [2.4% (5/208 例), 3.5% (7/199 例)], 傾眠 [1.0% (2/208 例), 3.5% (7/199 例)] であった。なお、プラセボ群で発現率が高かった副作用は、頭痛 11.1% (23/208 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-108 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-109 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-110 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-483 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-054 試験）

| 基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>       | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                       | 208       |                   | 199               |                   |
| 合計                           | 98 (47.1) | 58 (27.9)         | 117 (58.8)        | 85 (42.7)         |
| 頭痛（Headache）                 | 31 (14.9) | 23 (11.1)         | 29 (14.6)         | 19 (9.5)          |
| 疼痛（Pain）                     | 5 (2.4)   | 0 (0.0)           | 9 (4.5)           | 5 (2.5)           |
| 背部痛（Back pain）               | 4 (1.9)   | 3 (1.4)           | 10 (5.0)          | 3 (1.5)           |
| 頸部痛（Neck pain）               | 5 (2.4)   | 2 (1.0)           | 2 (1.0)           | 1 (0.5)           |
| 悪心（Nausea）                   | 8 (3.8)   | 5 (2.4)           | 7 (3.5)           | 7 (3.5)           |
| 消化不良（Dyspepsia）              | 5 (2.4)   | 2 (1.0)           | 9 (4.5)           | 5 (2.5)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）              | 3 (1.4)   | 3 (1.4)           | 8 (4.0)           | 8 (4.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                 | 5 (2.4)   | 5 (2.4)           | 4 (2.0)           | 4 (2.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                 | 7 (3.4)   | 1 (0.5)           | 5 (2.5)           | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）            | 6 (2.9)   | 6 (2.9)           | 5 (2.5)           | 5 (2.5)           |
| 傾眠（Somnolence）               | 3 (1.4)   | 2 (1.0)           | 7 (3.5)           | 7 (3.5)           |
| 感染（Infection）                | 6 (2.9)   | 1 (0.5)           | 8 (4.0)           | 3 (1.5)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）             | 4 (1.9)   | 0 (0.0)           | 4 (2.0)           | 2 (1.0)           |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste） | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           | 36 (18.1)         | 36 (18.1)         |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-108 から抜粋）

## 2.7.6.37.5.3 器官分類別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-484 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で有害事象発現率が最も高かった器官分類は，全身系〔プラセボ群 27.9%（58/208 例），エスゾピクロン 3 mg 群 27.6%（55/199 例），以下同様の順序で記載〕であり，次いで，特殊感覚〔2.4%（5/208 例），20.1%（40/199 例）〕，消化器系〔14.4%（30/208 例），16.6%（33/199 例）〕，神経系〔7.7%（16/208 例），11.6%（23/199 例）〕であった。なお，プラセボ群では，全身系 27.9%（58/208 例），消化器系 14.4%（30/208 例）の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-484 器官分類別の有害事象及び副作用（外国 190-054 試験；二重盲検期）

| 器官分類（COSTART） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                    | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                             | 208       |                   | 199               |                   |
| 合計                                                 | 98 (47.1) | 58 (27.9)         | 117 (58.8)        | 85 (42.7)         |
| 全身系（Body as a Whole）                               | 58 (27.9) | 36 (17.3)         | 55 (27.6)         | 27 (13.6)         |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                              | 5 (2.4)   | 3 (1.4)           | 3 (1.5)           | 1 (0.5)           |
| 消化器系（Digestive）                                    | 30 (14.4) | 20 (9.6)          | 33 (16.6)         | 28 (14.1)         |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 3 (1.4)   | 2 (1.0)           | 5 (2.5)           | 3 (1.5)           |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 4 (1.9)   | 0 (0.0)           | 6 (3.0)           | 3 (1.5)           |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 12 (5.8)  | 4 (1.9)           | 11 (5.5)          | 4 (2.0)           |
| 神経系（Nervous）                                       | 16 (7.7)  | 12 (5.8)          | 23 (11.6)         | 22 (11.1)         |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 19 (9.1)  | 5 (2.4)           | 17 (8.5)          | 9 (4.5)           |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）                     | 7 (3.4)   | 3 (1.4)           | 6 (3.0)           | 3 (1.5)           |
| 特殊感覚（Special Senses）                               | 5 (2.4)   | 1 (0.5)           | 40 (20.1)         | 38 (19.1)         |
| 泌尿器系（Urogenital）                                   | 12 (5.8)  | 4 (1.9)           | 11 (5.5)          | 5 (2.5)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-108 から抜粋）

## 2.7.6.37.5.4 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象

単盲検休薬期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-485 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群でプラセボ群より発現率が高かった有害事象は，鼓腸，そう痒症〔プラセボ群 0.0%（0/208 例），エスゾピクロン 3 mg 群 1.0%（2/199 例）〕であった。なお，プラセボ群で発現率が高かった有害事象は，疼痛 2.4%（5/208 例）であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-485 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-054 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                | 208       | 199               |
| 合計                                    | 21 (10.1) | 19 (9.5)          |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 10 (4.8)  | 3 (1.5)           |
| 疼痛（Pain）                              | 5 (2.4)   | 2 (1.0)           |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
| 事故による外傷（Accidental injury）            | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 頸部痛（Neck pain）                        | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                   | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）    | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| ウイルス感染（Viral infection）               | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 動悸（Palpitation）                       | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 4 (1.9)   | 5 (2.5)           |
| 下痢（Diarrhea）                          | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
| 鼓腸（Flatulence）                        | 0 (0.0)   | 2 (1.0)           |
| 悪心（Nausea）                            | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                  | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 口渇（Thirst）                            | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>          | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
| 関節痛（Arthralgia）                       | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                      | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 1 (0.5)   | 2 (1.0)           |
| 激越（Agitation）                         | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 錯感覚（Paresthesia）                      | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 3 (1.4)   | 2 (1.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           |
| 感染（Infection）                         | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 肺炎（Pneumonia）                         | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                       | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)   | 6 (3.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0)   | 2 (1.0)           |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）            | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 発疹（Rash）                              | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-485 単盲検休業期に新たに発現した有害事象（外国 190-054 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                          | 208       | 199               |
| 合計                              | 21 (10.1) | 19 (9.5)          |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 4 (1.9)   | 1 (0.5)           |
| 乳房痛（Breast pain）                | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 排尿困難（Dysuria）                   | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 血尿（Hematuria）                   | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 子宮新生物（Uterine neoplasm）         | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。  
(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.6a から抜粋し改変)

## 2.7.6.37.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.37.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.37.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-486 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は二重盲検期には発現しなかったが、単盲検期のプラセボ投与期間中に 1 例 1 件に発現した。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-486 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-054 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群             | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰 | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|-----------------|------------------------|-----|----|-----------|---------------|
| 1186004   | 47<br>女  | — <sup>a)</sup> | 腸閉塞                    | 中等度 | 回復 | 中止        | 関連なし          |

a)単盲検期のプラセボ投与期間中に発現した。

(添付資料5.3.5.1.11の付表16.2.11から抜粋)

## 2.7.6.37.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-487 に示した。

二重盲検期に有害事象が発現し、中止に至った有害事象は 9 例 10 件 [プラセボ群 2 例 2 件 (1.0%, 2/208 例), エスゾピクロン 3 mg 群 7 例 8 件 (3.5%, 7/199 例)] であった。また、単盲検休業期に発現した有害事象でエスゾピクロン 3 mg 群の 2 例が治験を中止した。

エスゾピクロン 3 mg 群の中止に至った有害事象のうち、8 例 9 件（うち 2 例 2 件は単盲検休業期に発現）は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-487 中止に至った有害事象（外国 190-054 試験）

| 被験者<br>番号             | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>COSTART<br>基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 1067004               | 40<br>女  | プラセボ群<br>6 日後            | 頭痛                     | 高度  | 回復<br>11 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1159010               | 50<br>女  | プラセボ群<br>29 日後           | 不安                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0540007               | 52<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後           | 不安                     | 中等度 | 回復<br>16 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0548001               | 48<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後           | 悪心                     | 軽度  | 回復<br>13 日後             | 非重篤 | 不明             |
| 0554003               | 49<br>女  | 3 mg 群<br>17 日後          | 不眠症                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 1097011               | 54<br>女  | 3 mg 群<br>7 日後           | 関節痛                    | 軽度  | 回復<br>21 日後             | 非重篤 | 不明             |
| 1097014               | 48<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 中等度 | 回復<br>7 日後              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1097027 <sup>b)</sup> | 50<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後          | 蕁麻疹                    | 中等度 | 回復<br>30 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1154009               | 54<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後           | 背部痛                    | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|                       |          | 3 mg 群<br>2 日後           | 胸痛                     | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1156008               | 48<br>女  | 3 mg 群<br>9 日後           | 味覚異常<br>(不快な味)         | 軽度  | 回復<br>9 日後              | 非重篤 | 関連あり           |
| 1162008 <sup>b)</sup> | 49<br>女  | 3 mg 群<br>30 日後          | 動悸                     | 中等度 | 回復<br>33 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

b)単盲検期に発現した有害事象により中止に至った症例（有害事象の集計対象外）

（添付資料 5.3.5.1.11 の付表 16.2.12 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.37.5.7 臨床検査値

二重盲検期又は非盲検期において臨床検査値で治験薬投与に関連した安全性の懸念はみられなかった。

## 2.7.6.37.5.8 血圧, 脈拍数及び心電図

バイタルサイン（呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重）は投与前, 二重盲検期（Visit 4, Visit 5）及び休薬期（Visit 6）に測定した（体重は Visit 1 及び Visit 5 のみ）。バイタルサインの投与前から休薬期の変化を表 2.7.6-488 に示した。

心拍数, 血圧, 呼吸数, 体温, 体重の投与前からの平均変化量は小さく, プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群で同様であった。

表 2.7.6-488 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-054 試験）

| 項目              |                          | プラセボ群<br>(n=208) | エスゾピクロン 3 mg 群<br>(n=199) |
|-----------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値                     | 16.67            | 16.78                     |
|                 | 投与前から単盲検休薬期（Visit 6）の変化量 | 0.16             | -0.04                     |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値                     | 71.67            | 71.71                     |
|                 | 投与前から単盲検休薬期（Visit 6）の変化量 | 0.48             | -0.21                     |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                     | 117.63           | 117.75                    |
|                 | 投与前から単盲検休薬期（Visit 6）の変化量 | 0.75             | -0.98                     |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                     | 74.82            | 75.30                     |
|                 | 投与前から単盲検休薬期（Visit 6）の変化量 | 0.36             | -0.91                     |
| 体温 (°C)         | 投与前値                     | 36.65            | 36.65                     |
|                 | 投与前から単盲検休薬期（Visit 6）の変化量 | 0.00             | -0.03                     |
| 体重 (kg)         | 投与前値                     | 75.83            | 74.81                     |
|                 | 投与前から二重盲検期（Visit 5）の変化量  | 0.30             | -0.02                     |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.4a から抜粋）

心電図の評価項目である PR 間隔, RR 間隔, 心拍数（ventricular heart rate）, QRS 期, QT 間隔, QTcB 間隔, QTcF 間隔はプラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群で同様であった。

## 2.7.6.37.6 結論

エスゾピクロン 3 mg は更年期又は閉経期による不眠症患者に対し, 睡眠潜時を短縮し, 睡眠維持及び睡眠時間を改善した。更に, 睡眠の深さ, 睡眠の質ともにエスゾピクロン 3 mg 群で有意な改善がみられた。エスゾピクロン 3 mg 群は QOL の多くの評価項目, 及び翌日の機能のすべての評価項目で改善がみられ, ほてりによる中途覚醒回数の減少がみられた。投与中止後の睡眠又は QOL 評価により反跳性不眠はみられなかった。エスゾピクロン 3 mg の忍容性は良好であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.38 外国 190-902 試験 [全般性不安障害による不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.13)

**2.7.6.38.1 試験方法**

全般性不安障害による不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性、忍容性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-489 に示した。

表 2.7.6-489 試験方法の概略 (外国 190-902 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-902                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 目的        | <p>主目的：<br/>全般性不安障害による不眠症患者にエスゾピクロン 3 mg を投与し、不眠症に対する有効性を主観的に評価する。</p> <p>副次目的：<br/>(1)全般性不安障害に対するエスシタロプラム 10 mg を就寝時に投与した場合のエスゾピクロン 3 mg が及ぼす影響を評価する。<br/>(2)不眠症及び全般性不安障害を有する患者にエスゾピクロン及びエスシタロプラムを投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 治験デザイン    | 無作為化, プラセボ対照, 並行群間, 二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 対象        | 全般性不安障害による不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 選択基準      | <p>(1)英語での会話, 読解, 理解ができ, 治験実施計画書を理解し遵守することが可能な者。被験者の秘密が保全される旨を含め, 同意文書に署名した者。</p> <p>(2)同意取得時の年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(3)妊娠の可能性のある女性 (閉経後 1 年以内かつ／又は不妊手術を行っていない) は, 妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名した者。また, スクリーニング時の来院前の 30 日間は信頼性があり医学的に許容できる避妊具を用いて避妊を行い, 治験薬投与終了後の 30 日間は避妊を継続することに同意した者。妊婦, 授乳中でないこと。すべての女性は Visit 1 に実施した血清中妊娠検査が陰性であること。</p> <p>(4)DSM-IV の全般性不安障害の基準に該当する者</p> <p>(5)DSM-IV の全般性不安障害に伴う不眠症の基準に該当する者</p> <p>(6)スクリーニング時の身体所見や既往歴において, 健康状態が良好である者 (臨床的に問題となる異常が存在するかにより判断する)。临床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見又は慢性疾患がみられないこと。</p> <p>(7)過去 1 ヶ月にわたり睡眠潜時が 30 分以上, 総睡眠時間が 6.5 時間以下であることが 1 週間に 3 回以上である者</p> <p>(8)治験実施計画書で規定されていない併用薬剤を使用する予定のある場合はスクリーニング時の来院前の 30 日間は用量を変更せずに使用すること。ホルモン補充療法が必要な場合はスクリーニング時の来院前の 90 日は用量を変更しないこと。</p> <p>(9)被験者が評価した Visit 1 の Hospital anxiety and depression scale (HADS) 不安サブスケールのスコアが 10 以上の者</p> <p>(10)医師が評価した Visit 1 の MADRS が 20 以下の者</p> <p>(11)医師が評価した Visit 1 の Hamilton anxiety scale (HAM-A) が 20 以上, かつ HAM-A スケールの Item 1 及び Item 2 が少なくとも 2 である者</p> <p>(12)医師が評価した Visit 1 の Clinician global impression (CGI) 重症度が 4 以上</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-489 試験方法の概略（外国 190-902 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準<br>(続き) | <p>である者</p> <p>(13)治験中の制限規定を遵守し、治験期間中は実施医療機関に滞在すること、治験実施計画書に規定された追跡調査のために実施医療機関に戻る事が可能な者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 除外基準         | <p>(1)過去にゾピクロン又はエスゾピクロンの治験に参加したことのある者、又は過去にゾピクロン又はエスゾピクロンを服用した者、又はシタロプラム、エスシタロプラム、ゾピクロン、エスゾピクロンに対する過敏症を有する者</p> <p>(2)スクリーニング時前の 30 日以内に治験に参加したことのある者、現在治験に参加している者、又は Visit 1 の 12 週間以内に徐放性の向精神薬の治験に参加した者</p> <p>(3)治験責任医師又は治験分担医師の問診により自殺の危険性が高いと判断された者（又は Visit 1 の MADRS の Item 10 のスコアが 3 以上）</p> <p>(4)過去 5 年以内に悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者</p> <p>(5)HIV 陽性、B 型肝炎、又は C 型肝炎の病歴が確認できる者</p> <p>(6)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者</p> <p>(7)過去 6 ヶ月以内に薬物、もしくはアルコールの乱用歴又は依存症がある者、又は Visit 1 の尿中における薬物及びアルコール検査が陽性を示す者、又は治験期間中にアルコール飲料の摂取や脱法薬物の使用を避けることができない者</p> <p>(8)原発性の精神障害が大うつ病である者</p> <p>(9)不眠障害や不安障害を除く DSM-IV 第 I 軸の医学的な障害の現病を有する者、又は Visit 1 の 6 ヶ月以内に医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する際に影響を及ぼすような精神障害を有する者</p> <p>(10)医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する際に影響を及ぼすような DSM-IV 第 II 軸のパーソナリティ障害又はその他のパーソナリティ障害の既往を有する者</p> <p>(11)治療抵抗性の全般性不安障害（全般性不安障害に SSRI, SNRI, ベンゾジアゼピン、非ベンゾジアゼピンによる 2 剤以上の適切な治療を行っても反応しない場合）を有する者</p> <p>(12)その他の原発性の睡眠障害（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）を有する者、あるいは睡眠に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある二次性の睡眠障害（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者</p> <p>(13)概日リズム障害の既往を有する者、又は標準時間帯よりも 3 時間帯を越えて旅行した者、又は交代勤務従事者や夜間勤務従事者</p> <p>(14)熱性痙攣を含む痙攣の既往を有する者</p> <p>(15)Visit 1 の 30 日以内に精神療法的介入を開始した者。ただし、安定的であり全般性不安障害に直接影響しなければ心理療法は継続しても良い。</p> <p>(16)Visit 1 の 3 ヶ月以内に電気ショック療法を行っている者又は行ったことのある者</p> <p>(17)Visit 1 の 1 週間以内に本試験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> <p>(18)精神疾患のために β 遮断薬を使用した者、又は Visit 1 前の 30 日以内に疾患に対する薬剤の用量が安定していない者</p> <p>(19)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-489 試験方法の概略（外国 190-902 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）<br>エスシタロプラム 10 mg（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 7～10 日間の単盲検プラセボ投与後, エスゾピクロン 3 mg 又はプラセボを 8 週間投与した。更に, 二重盲検下での投与に加え, すべての被験者はエスシタロプラム 10 mg を非盲検下で 1 日 1 回 10 週間就寝時に投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 併用薬剤<br>併用療法          | 以下の薬剤は治験期間中の使用は禁止し, Visit 1 前の 1 週間又は半減期の 5 倍の期間（あるいはそれ以上の期間）は使用することを禁止した。<br>抗精神病薬, 抗うつ薬, 抗不安薬（ベンゾジアゼピンを含む）, 非ベンゾジアゼピン等の鎮静睡眠薬, 中枢性オピオイド作動薬／拮抗薬, 抗痙攣薬, MAO 阻害薬, 気分安定剤, ハーブ含有製剤（セントジョーンズワート, カバ, セイヨウカノコソウ, メラトニン等）, 鎮静性抗ヒスタミン剤, 中枢性 $\alpha$ -2 アドレナリン受容体作動薬, 強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール：Nizoral, イトラコナゾール：Sporanox, クラリスロマイシン：Biaxin, ネファゾドン：Serzone, トロレアンドマイシン：TAO, リトナビル：Norvir, ネルフィナビル：Viracept）<br>スクリーニング時（Visit 1）の 12 週間以内の徐放性抗精神病薬の使用は禁止した。上記以外の慢性疾患に対する医薬品は少なくとも Visit 1 前の 30 日間, 用量を変更せずに使用していれば併用可能とした。上記以外の一般用医薬品（鎮痛剤, 外用軟膏剤等）についても併用可能とした。ホルモン補充療法はスクリーニング時前の 90 日間用量を変更せずに治験期間中に行い, 治験薬の最終投与日から 30 日間は継続することに同意するのであれば使用を許容した。ホルモン避妊薬は Visit 1 前の 30 日間用量を変更せず, 治験期間を終了後 30 日間継続する。精神医学的ではない理由やその他の症状による $\beta$ 遮断薬の使用は Visit 1 前の 30 日間用量を変更せずに使用するのであれば許容することとした。<br>経口避妊薬やホルモン療法を行うすべての女性被験者は治験薬投与期間中の各日は同一時刻で服用することとした。<br>治験期間中はアルコールの摂取は行わないようにした。二重盲検期の治験薬投与時刻の 2 時間前には夕食を済ませた。二重盲検期の治験薬投与後 8 時間以内は自動車運転や重機の操作に従事しないようにした。 |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-490 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 評価項目                  | 有効性：<br>睡眠潜時（主要評価項目）, [総睡眠時間, HAM-A 合計スコア, HAM-A 反応率, CGI 重症度, CGI 改善度の不安改善までの期間（主な副次評価項目）], CGI 寛解率, 中途覚醒時間, 中途覚醒回数, 睡眠の深さ, 睡眠の質, 翌日の機能（日中の集中力・思考力, 日中の活動能力, 集中力, 身体健康感）, 週あたりの居眠りの合計時間, 不眠重症度, 被験者による不安の自己評価（Hospital anxiety and depression scale, HADS）, HAM-D-17 スコア（合計スコア, 反応率, 寛解率）<br>安全性：<br>有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 反跳性不眠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-489 試験方法の概略（外国 190-902 試験）（続き）

| 項 目  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法 | 有効性及び安全性の評価項目の解析はすべて ITT（無作為化され、二重盲検期に 1 回でも治験薬の投与を受けた全被験者）で実施した。検定はすべて原則として有意水準 5%の両側検定とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|      | <p>有効性：</p> <p>有効性の解析は発現までの期間を除き LOCF 法を使用した。主要評価項目、主な副次評価項目の補足的な解析として Observed case（OC）での解析も実施した。すべての有効性パラメータについては、投与開始後の各 Visit、二重盲検期の平均における要約統計量を投与群ごとに算出した。睡眠潜時、総睡眠時間、HAM-A の投与前からの変化量、CGI 重症度の投与前からの変化量、HAM-A の不安改善までの期間、CGI 改善度の不安改善までの期間の多重性の考慮としては逐次棄却型検定を行った。</p> <p><u>主要評価項目、主な副次評価項目：</u></p> <p>主要評価項目である睡眠潜時の投与前からの変化量について、二重盲検期（8 週）の平均の対数変換データを用いてプラセボ+エスシタロプラム群とエスゾピクロン+エスシタロプラム群を比較した。投与群間の比較は、固定効果として投与群、施設、共変量として投与前値を因子として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。主な副次評価項目である二重盲検期の平均の総睡眠時間の投与前からの変化量、HAM-A 合計スコアの投与前から投与後 8 週までの変化量、CGI 重症度の投与前から投与後 8 週の変化量の解析は、主要評価項目と同様に共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。また、投与後 8 週に HAM-A 合計スコアの 50%不安改善率がみられた症例数、割合を投与群ごとに示し、層別化因子を含めない一般連関統計量に対する Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。CGI 改善度の不安改善までの期間については、Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の分布を推定し、ログランク検定を用いて投与後 8 週までの値を比較した。</p> <p><u>睡眠に関する副次評価項目の解析：</u></p> <p>投与後 10 週を含む各 Visit、二重盲検期の平均における投与前からの変化量について、睡眠潜時（主要評価項目の二重盲検期の平均を除く）、総睡眠時間（主な副次評価項目の二重盲検期の平均を除く）、中途覚醒時間、中途覚醒回数、睡眠の深さ、睡眠の質、日中の集中力・思考力、集中力、身体健康感、日中の活動能力、不眠重症度を主要評価項目と同様の方法で解析した。前述したが、睡眠潜時、中途覚醒時間については解析前に対数変換した。</p> <p>安全性：</p> <p>すべての有害事象を MedDRA（ver.8.0）に基づき読み替え、投与群、MedDRA の器官別大分類、基本語ごとに単盲検導入期、二重盲検期、単盲検休薬期に発現した有害事象を示した。</p> <p>反跳性の効果は睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間、不眠重症度、HAM-A 合計スコア、HAM-D 合計スコア、CGI 重症度、HADS から評価した。単盲検休薬期に収集した日誌による各投与後評価における投与前からの変化を算出し、単盲検休薬期の平均の投与前からの変化も算出した。要約統計量は各評価時期において投与群ごとに示した。投与前後の比較として、各投与群で 1 標本 Wilcoxon 検定を実施した。更に、主要評価項目と同様の方法でこれらの変数の投与前からの変化について投与群間で比較した。</p> |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-489 試験方法の概略（外国 190-902 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例数の<br>設定根拠 | エスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で約 700 例を無作為に割付けた。全被験者の 60%が治験を最後まで完了すると想定し、約 420 例が 8 週間の二重盲検期を完了すると推定した。症例数の算出は有効性主要評価項目である睡眠潜時の二重盲検期の平均から行った。先行試験の睡眠潜時を参考に、睡眠潜時の自然対数の標準偏差を約 0.45 と推定した。この推定を用いると、有意水準両側 5%とした場合に対数尺度において両群間に 0.15 の差を検出できる確率は約 90%以上となる。この差はプラセボと比較してエスゾピクロンの睡眠潜時が 16%短縮することに相当する。この症例数であれば、標準偏差を 6.0 と想定して、主な副次評価項目である HAM-A の投与前から投与後 8 週の変化においても両群間に 2.0 の差を検出できる確率が約 90%以上得られる。 |
| 目標症例数        | 700 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 実施施設         | 69 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-490 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-902 試験）

| 観察・検査項目                           | スクリーニング | 非盲検；エスシタロプラム 10 mg（1 日 1 回投与） |                                     |         |         |         |             |              |
|-----------------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|-------------|--------------|
|                                   |         | 投与前<br>無作為化                   | 二重盲検；エスゾピクロン 3 mg 又はプラセボ（1 日 1 回投与） |         |         |         |             | 単盲検期<br>治験終了 |
|                                   | Visit 1 | Visit 2                       | Visit 3                             | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7／中止時 | Visit 8      |
| 時期                                | -7～10 日 | 0 週                           | 1 週                                 | 2 週     | 4 週     | 6 週     | 8 週         | 10 週         |
| 同意取得                              | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| 選択基準・除外基準の確認                      | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| 無作為割付の適格性確認                       |         | ○                             |                                     |         |         |         |             |              |
| 既往歴／睡眠歴                           | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| 身体所見                              | ○       |                               |                                     |         |         |         | ○           |              |
| バイタルサイン <sup>a)</sup>             | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| 身長 <sup>b)</sup>                  | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| 臨床検査／血清中妊娠検査を含む妊娠検査 <sup>c)</sup> | ○       |                               |                                     |         |         |         | ○           |              |
| 尿中薬物検査／アルコール検査 <sup>c)</sup>      | ○       | ○                             |                                     |         | ○       |         | ○           |              |
| 尿中妊娠検査 <sup>d)</sup>              |         |                               |                                     |         |         |         |             | ○            |
| M.I.N.I.                          | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| 有害事象                              |         | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| 併用薬剤                              | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| 治験薬の処方／回収                         | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| 医学的事象調査票                          | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| 服薬状況の記録                           | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           |              |
| 電子的睡眠日誌入力トレーニング／確認 <sup>e)</sup>  | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           |              |
| HADS（被験者による評価）                    | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| MADRS（医師による評価）                    | ○       |                               |                                     |         |         |         |             |              |
| HAM-A（医師による評価）                    | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| CGI 重症度（医師による評価）                  | ○       | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| HAM-D（医師による評価）                    |         | ○                             | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| CGI 寛緩率（医師による評価）                  |         |                               | ○                                   | ○       | ○       | ○       | ○           | ○            |
| SDISS（被験者による評価）                   |         | ○                             |                                     |         | ○       |         | ○           | ○            |
| ISI（被験者による評価）                     |         | ○                             | ○                                   |         | ○       |         | ○           | ○            |
| Q-LES-Q（被験者による評価）                 |         | ○                             |                                     |         |         |         | ○           | ○            |

a)バイタルサインは座位血圧，体重，体温を含む      b)身長は Visit 1 のみ測定      c)詳細は治験実施計画書の別添，臨床検査マニュアルを参照

d)尿中妊娠検査は Visit 8 のみ実施      e)被験者は Visit 1 の朝（午前 6 時～10 時）から Visit 8 の朝まで睡眠日誌を入力する

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-116 に示した。スクリーニングされた症例は 945 例であった。このうちスクリーニング脱落例は 200 例であった。無作為化された 595 例のうち 2 例が治験薬を服用しなかったため、すべての解析から除外され、593 例（プラセボ+エスシタロプラム群 299 例, エスゾピクロン+エスシタロプラム群 294 例）が有効性及び安全性の解析対象集団である ITT となった。二重盲検期及び単盲検期を完了した治験全体の完了例は 462 例（プラセボ+エスシタロプラム群 233 例, エスゾピクロン+エスシタロプラム群 229 例）であった。

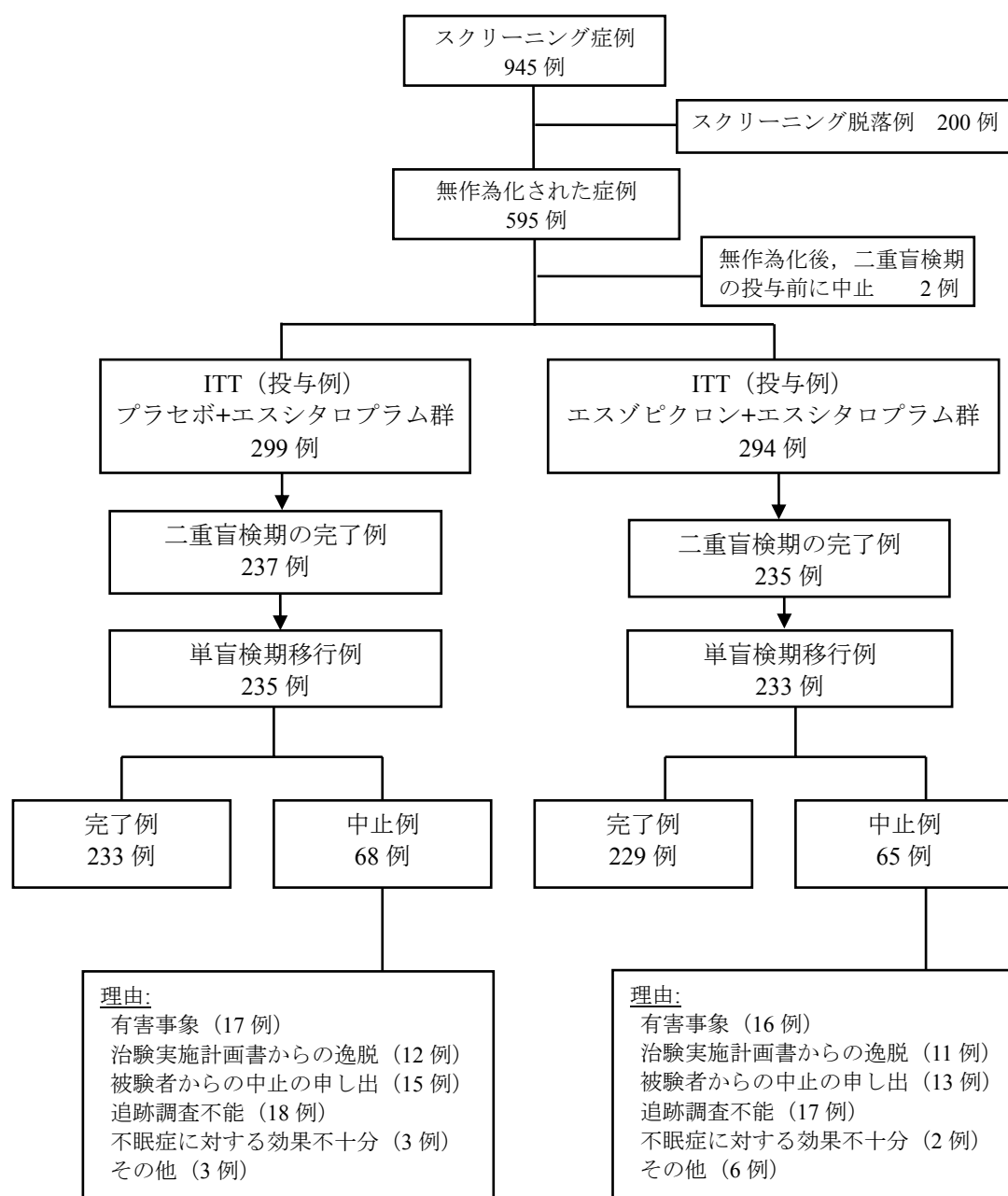


図 2.7.6-116 症例の内訳（外国 190-902 試験）

（添付資料5.3.5.1.13の図10.1-1を改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

中止例の内訳を表 2.7.6-491 に示した。ITT (593 例) のうち中止例はプラセボ+エスシタロプラム群 68 例 (22.7%), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 65 例 (22.1%) であり, 主な中止例の内訳は「追跡調査不能」がプラセボ+エスシタロプラム群 18 例 (6.0%), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 17 例 (5.8%), 「有害事象」がプラセボ+エスシタロプラム群 17 例 (5.7%), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 16 例 (5.4%), 「被験者からの中止の申し出」がプラセボ+エスシタロプラム群 15 例 (5.0%), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 13 例 (4.4%) であった。

表 2.7.6-491 中止例の内訳 (外国 190-902 試験)

|              | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 | 合計         |
|--------------|--------------------|-----------------------|------------|
| 無作為化された症例 合計 | 301                | 294                   | 595        |
| ITT (投与例)    | 299                | 294                   | 593        |
| 二重盲検期の完了例    | 237 (79.3)         | 235 (79.9)            | 472 (79.6) |
| 単盲検期移行例      | 235 (78.6)         | 233 (79.3)            | 468 (78.9) |
| 完了例          | 233 (77.9)         | 229 (77.9)            | 462 (77.9) |
| 中止例          | 68 (22.7)          | 65 (22.1)             | 133 (22.4) |
| 中止理由         |                    |                       |            |
| 有害事象         | 17 (5.7)           | 16 (5.4)              | 33 (5.5)   |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 12 (4.0)           | 11 (3.7)              | 23 (3.9)   |
| 被験者からの中止の申し出 | 15 (5.0)           | 13 (4.4)              | 28 (4.7)   |
| 追跡調査不能       | 18 (6.0)           | 17 (5.8)              | 35 (5.9)   |
| 不眠症に対する効果不十分 | 3 (1.0)            | 2 (0.7)               | 5 (0.8)    |
| その他          | 3 (1.0)            | 6 (2.0)               | 9 (1.5)    |

数値は例数, ( ) 内は ITT (投与例) に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 10.1-1 から抜粋)

## 2.7.6.38.3 被験者背景

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 593 例における被験者背景を表 2.7.6-492 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-492 被験者背景（外国 190-902 試験）

| 項目                      |                         | 分類                                                                                         | プラセボ+<br>エシタロプラム群<br>(n=299)                                                     | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群<br>(n=294)                                                  |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢（歳）                   |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 39.7 ± 11.6<br>18 - 64                                                           | 40.2 ± 11.9<br>18 - 64                                                           |
| 性別                      | 男                       |                                                                                            | 101 (33.8)                                                                       | 100 (34.0)                                                                       |
|                         | 女                       |                                                                                            | 198 (66.2)                                                                       | 194 (66.0)                                                                       |
| 身長（cm）                  |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 169.37 ± 9.91<br>144.8 - 200.7                                                   | 168.82 ± 9.68<br>139.7 - 193.0                                                   |
| 体重（kg）                  |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 79.74 ± 19.27<br>44.2 - 167.8                                                    | 77.50 ± 18.83<br>37.2 - 157.9                                                    |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） |                         | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 27.74 ± 6.18<br>16.8 - 63.2                                                      | 27.07 ± 5.64<br>16.2 - 54.5                                                      |
| 男                       | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 27.01 ± 4.23<br>17.9 - 40.6                                                      | 27.14 ± 4.10<br>19.3 - 43.4                                                      |
| 女                       | BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値                                                                        | 28.11 ± 6.94<br>16.8 - 63.2                                                      | 27.03 ± 6.30<br>16.2 - 54.5                                                      |
| 通常 of 睡眠潜時              |                         | 10 分未満<br>10 分以上 14 分以下<br>15 分以上 29 分以下<br>30 分以上 44 分以下<br>45 分以上 59 分以下<br>60 分以上<br>不明 | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>7 (2.3)<br>69 (23.1)<br>64 (21.4)<br>159 (53.2)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (1.0)<br>77 (26.2)<br>67 (22.8)<br>146 (49.7)<br>1 (0.3) |
| 通常 of 総睡眠時間             |                         | 5 時間以下<br>5～6 時間以下<br>6～6.5 時間以下<br>6.5～7 時間以下<br>7～8 時間以下<br>8 時間～<br>不明                  | 169 (56.5)<br>85 (28.4)<br>41 (13.7)<br>2 (0.7)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 163 (55.4)<br>91 (31.0)<br>35 (11.9)<br>4 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 通常 of<br>中途覚醒回数         |                         | 0 回<br>1～2 回<br>3～5 回<br>6 回以上<br>不明                                                       | 6 (2.0)<br>102 (34.1)<br>155 (51.8)<br>36 (12.0)<br>0 (0.0)                      | 5 (1.7)<br>107 (36.4)<br>150 (51.0)<br>31 (10.5)<br>1 (0.3)                      |
| 通常 of<br>夜間覚醒時間         |                         | 0 分<br>45 分未満<br>45 分以上 1.5 時間以下<br>1.5 時間～<br>不明                                          | 7 (2.3)<br>93 (31.1)<br>127 (42.5)<br>69 (23.1)<br>3 (1.0)                       | 5 (1.7)<br>95 (32.3)<br>120 (40.8)<br>72 (24.5)<br>2 (0.7)                       |

性別、通常 of 睡眠潜時、通常 of 夜間睡眠時間、通常 of 中途覚醒回数、通常 of 夜間覚醒時間の数値は例数（%）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.1.3.1, 表 14.1.4 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.4 有効性の結果

## 2.7.6.38.4.1 睡眠潜時（主要評価項目）

ITTにおける睡眠潜時を表 2.7.6-493 に、投与前からの平均変化量を図 2.7.6-117 に示した。

二重盲検期の平均における睡眠潜時の中央値はプラセボ+エスシタロプラム群 48.81 分、エスゾピクロン+エスシタロプラム群 36.90 分であった。

投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では-41.83 分、プラセボ+エスシタロプラム群では-27.65 分であり、エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの睡眠潜時の変化量に有意差がみられた ( $p<0.0001$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

表 2.7.6-493 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期  | 要約統計量     | 睡眠潜時 (分)           |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数        | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値       | 101.07             | 93.12              |                    |                    |
|       | 標準偏差      | 103.26             | 84.04              |                    |                    |
|       | 中央値       | 66.43              | 63.35              |                    |                    |
|       | 最小値-最大値   | 12.27 - 540.00     | 4.80 - 540.00      |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数        | 299                | 292                | 299                | 292                |
|       | 平均値       | 82.18              | 53.76              | -18.88             | -39.09             |
|       | 標準偏差      | 97.25              | 62.65              | 84.26              | 73.95              |
|       | 中央値       | 51.25              | 33.57              | -9.00              | -21.98             |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 2.22 - 540.00      | -408.13 - 345.33   | -486.67 - 184.56   |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後2週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|       | 平均値       | 72.36              | 50.58              | -28.70             | -42.54             |
|       | 標準偏差      | 88.83              | 50.33              | 92.74              | 78.25              |
|       | 中央値       | 45.50              | 33.45              | -13.90             | -25.62             |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 2.33 - 330.00      | -524.44 - 438.36   | -513.14 - 136.71   |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後4週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|       | 平均値       | 71.09              | 49.90              | -29.98             | -43.22             |
|       | 標準偏差      | 87.20              | 49.04              | 94.11              | 73.92              |
|       | 中央値       | 48.80              | 33.68              | -15.09             | -27.11             |
|       | 最小値-最大値   | 5.00 - 540.00      | 2.00 - 300.69      | -522.42 - 439.79   | -481.43 - 130.14   |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後6週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|       | 平均値       | 69.40              | 51.03              | -31.66             | -42.09             |
|       | 標準偏差      | 89.18              | 63.63              | 96.82              | 78.70              |
|       | 中央値       | 43.75              | 30.00              | -15.27             | -28.29             |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 0.00 - 540.00      | -522.42 - 474.93   | -509.80 - 423.33   |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p=0.0001$         |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

投与群間の比較は、対数変換したデータに対して投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-493 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期                                | 要約統計量     | 睡眠潜時 (分)           |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                     |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後8週                               | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|                                     | 平均値       | 72.04              | 51.14              | -29.03             | -41.97             |
|                                     | 標準偏差      | 96.49              | 67.00              | 94.73              | 82.78              |
|                                     | 中央値       | 42.00              | 30.21              | -16.75             | -27.15             |
|                                     | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 0.00 - 540.00      | -537.14 - 512.50   | -508.64 - 423.33   |
|                                     | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.0003           |                    |
| 二重盲検<br>期の平均<br>(主要エ<br>ンドポイ<br>ント) | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|                                     | 平均値       | 73.41              | 51.29              | -27.65             | -41.83             |
|                                     | 標準偏差      | 85.95              | 48.20              | 86.75              | 69.77              |
|                                     | 中央値       | 48.81              | 36.90              | -11.45             | -24.99             |
|                                     | 最小値-最大値   | 4.79 - 540.00      | 2.51 - 340.61      | -480.97 - 431.36   | -436.91 - 172.26   |
|                                     | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期                  | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|                                     | 平均値       | 75.06              | 62.88              | -26.00             | -30.24             |
|                                     | 標準偏差      | 100.92             | 77.62              | 99.20              | 89.74              |
|                                     | 中央値       | 46.07              | 39.75              | -15.14             | -18.72             |
|                                     | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 0.00 - 540.00      | -536.00 - 472.50   | -504.89 - 423.33   |
|                                     | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.4088           |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

外れ値 (&gt;540 分) を除外して算出した。

投与群間の比較は、対数変換したデータに対して投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.1-1, 表 11.4.1.7.1-1 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

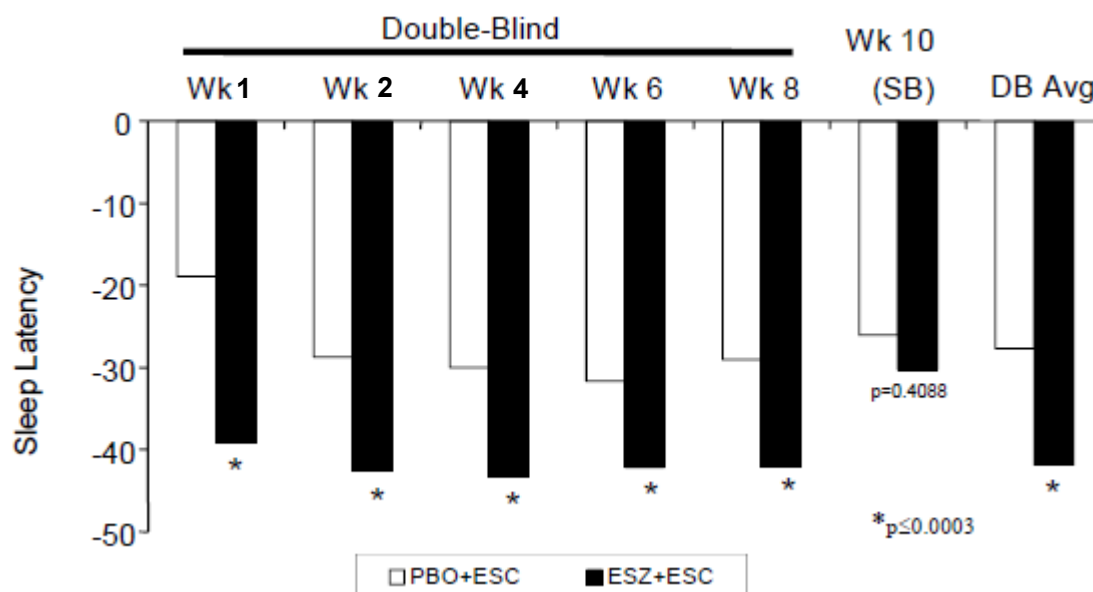


図 2.7.6-117 睡眠潜時の投与前からの平均変化 (ITT)  
(外国 190-902 試験)

外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC エスゾピクロン+エスシタロプラム群  
(添付資料 5.3.5.1.13 の図 11.4.1.7.1-1)

投与前からの二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) の平均変化量は投与後 8 週まで短縮しており, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの睡眠潜時の変化量に有意差がみられた (それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0003$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の短縮がみられたが, 投与群間で有意差はみられなかった ( $p=0.4088$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

#### 2.7.6.38.4.2 総睡眠時間 (主な副次評価項目)

ITT における総睡眠時間を表 2.7.6-494 に, 投与前からの平均変化量を図 2.7.6-118 に示した。

二重盲検期の平均における総睡眠時間の中央値はプラセボ+エスシタロプラム群 384.15 分, エスゾピクロン+エスシタロプラム群 412.61 分であった。

投与前から二重盲検期の平均の平均変化量はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では 71.35 分, プラセボ+エスシタロプラム群では 41.33 分であり, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの総睡眠時間の変化量に有意差がみられた ( $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-494 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期      | 要約統計量     | 総睡眠時間 (分)          |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-----------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|           |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前       | 例数        | 299                | 294                |                    |                    |
|           | 平均値       | 328.14             | 327.57             |                    |                    |
|           | 標準偏差      | 94.38              | 84.93              |                    |                    |
|           | 中央値       | 338.13             | 337.42             |                    |                    |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 542.00      | 0.00 - 540.00      |                    |                    |
| 投与後<br>1週 | 例数        | 299                | 292                | 299                | 292                |
|           | 平均値       | 351.65             | 387.85             | 23.50              | 60.33              |
|           | 標準偏差      | 95.90              | 83.88              | 78.63              | 65.74              |
|           | 中央値       | 363.75             | 400.36             | 20.00              | 53.57              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 572.50      | 0.00 - 585.00      | -293.43 - 317.17   | -114.29 - 325.00   |
|           | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後<br>2週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|           | 平均値       | 369.09             | 394.27             | 40.95              | 66.71              |
|           | 標準偏差      | 97.05              | 80.33              | 83.91              | 70.85              |
|           | 中央値       | 384.38             | 407.80             | 34.29              | 55.71              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 652.50      | 72.86 - 570.83     | -293.43 - 471.67   | -114.29 - 396.86   |
|           | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後<br>4週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|           | 平均値       | 372.69             | 401.13             | 44.54              | 73.56              |
|           | 標準偏差      | 94.58              | 79.33              | 86.91              | 73.69              |
|           | 中央値       | 380.45             | 416.89             | 33.25              | 64.75              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 652.50      | 111.82 - 597.86    | -293.43 - 460.00   | -124.17 - 405.57   |
|           | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後<br>6週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|           | 平均値       | 377.06             | 404.51             | 48.92              | 76.95              |
|           | 標準偏差      | 97.39              | 86.39              | 89.39              | 78.89              |
|           | 中央値       | 391.88             | 420.00             | 44.29              | 72.23              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 652.00      | 0.00 - 620.00      | -293.43 - 468.85   | -260.00 - 436.62   |
|           | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後<br>8週 | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|           | 平均値       | 376.89             | 406.97             | 48.75              | 79.40              |
|           | 標準偏差      | 100.33             | 88.66              | 90.87              | 81.98              |
|           | 中央値       | 398.57             | 421.22             | 41.05              | 68.67              |
|           | 最小値-最大値   | 0.00 - 652.50      | 0.00 - 656.67      | -293.43 - 479.29   | -260.00 - 437.00   |
|           | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群  
外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-494 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期                                | 要約統計量     | 総睡眠時間 (分)          |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                     |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 二重盲検<br>期の平均<br>(主要エ<br>ンドポイ<br>ント) | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|                                     | 平均値       | 369.48             | 398.92             | 41.33              | 71.35              |
|                                     | 標準偏差      | 91.31              | 76.55              | 79.49              | 66.23              |
|                                     | 中央値       | 384.15             | 412.61             | 35.05              | 60.59              |
|                                     | 最小値-最大値   | 0.00 – 634.29      | 83.03 – 570.62     | –293.43 – 426.88   | –114.29 – 382.78   |
|                                     | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期                  | 例数        | 299                | 294                | 299                | 294                |
|                                     | 平均値       | 375.94             | 385.31             | 47.80              | 57.74              |
|                                     | 標準偏差      | 103.49             | 94.58              | 94.95              | 88.72              |
|                                     | 中央値       | 390.00             | 405.58             | 41.65              | 55.69              |
|                                     | 最小値-最大値   | 0.00 – 652.50      | 0.00 – 620.00      | –293.43 – 469.50   | –260.00 – 434.50   |
|                                     | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.1862           |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.2-1, 表 11.4.1.7.2-1 から抜粋し改変)

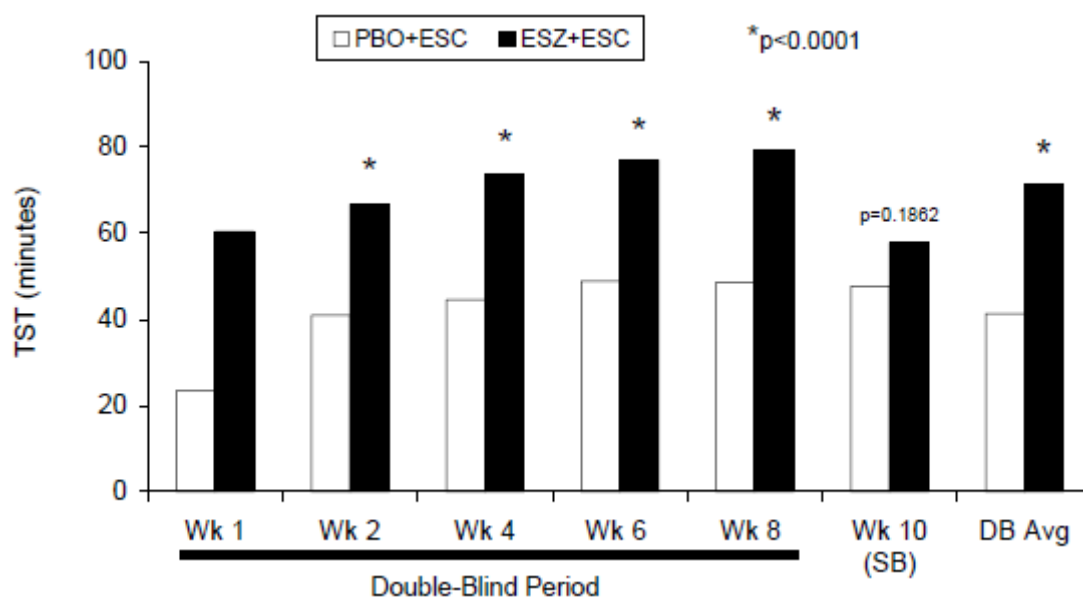


図 2.7.6-118 総睡眠時間の投与前からの平均変化 (ITT)  
(外国 190-902 試験)

TST : 総睡眠時間 外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC エスゾピクロン+エスシタロプラム群

(添付資料 5.3.5.1.13 の図 11.4.1.7.2-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

投与前からの二重盲検期（投与後 1, 2, 4, 6, 8 週）の平均変化量は投与後 8 週まで延長しており、エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの総睡眠時間の変化量に有意差がみられた（すべて  $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析，以下同様）。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の延長がみられたが，投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.1862$ ）。

## 2.7.6.38.4.3 HAM-A 合計スコア（主な副次評価項目）

ITT における HAM-A 合計スコアを表 2.7.6-495 に示した。

投与後 8 週における HAM-A 合計スコアの平均値はプラセボ+エスシタロプラム群 11.54，エスゾピクロン+エスシタロプラム群 9.84 であった。

投与前から投与後 8 週の変化量の最小二乗平均値はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では -11.87，プラセボ+エスシタロプラム群では -10.45 であり，エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの HAM-A 合計スコアの変化量に有意差がみられた（ $p=0.0072$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

表 2.7.6-495 HAM-A 合計スコア（ITT-LOCF）（外国 190-902 試験）

| 評価時期  | 要約統計量            | HAM-A 合計スコア        |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数               | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値              | 22.36              | 21.77              |                    |                    |
|       | 標準偏差             | 6.00               | 6.33               |                    |                    |
|       | 中央値              | 22.00              | 22.00              |                    |                    |
|       | 最小値-最大値          | 6.00 - 38.00       | 0.00 - 39.00       |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 17.73              | 16.25              | -4.62              | -5.55              |
|       | 標準偏差             | 7.09               | 7.17               | 5.80               | 5.57               |
|       | 中央値              | 18.00              | 16.00              | -4.00              | -5.00              |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 39.00       | 0.00 - 34.00       | -26.00 - 14.00     | -25.00 - 14.00     |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -4.58 ± 0.32       | -5.68 ± 0.32       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0109           |
| 投与後2週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 14.40              | 13.01              | -7.94              | -8.79              |
|       | 標準偏差             | 7.12               | 6.97               | 6.30               | 6.10               |
|       | 中央値              | 14.00              | 13.00              | -7.00              | -8.00              |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 40.00       | 0.00 - 31.00       | -28.00 ± 14.00     | -25.00 - 10.00     |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -7.91 ± 0.33       | -8.91 ± 0.33       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0250           |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-495 HAM-A 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期                 | 要約統計量            | HAM-A 合計スコア        |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                      |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後4週                | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 13.14              | 11.41              | -9.21              | -10.40             |
|                      | 標準偏差             | 7.27               | 6.57               | 6.93               | 6.35               |
|                      | 中央値              | 8.00               | 6.00               | -13.00             | -15.00             |
|                      | 最小値-最大値          | 0.00 - 42.00       | 0.00 - 33.00       | -30.00 - 14.00     | -26.00 ± 11.00     |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -9.00 ± 0.35       | -10.36 ± 0.35      |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.0041           |                    |
| 投与後6週                | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 12.06              | 10.37              | -10.29             | -11.44             |
|                      | 標準偏差             | 7.70               | 6.73               | 7.23               | 6.57               |
|                      | 中央値              | 6.00               | 5.00               | -15.00             | -16.00             |
|                      | 最小値-最大値          | 0.00 - 42.00       | 0.00 - 35.00       | -31.00 - 14.00     | -34.00 - 5.00      |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -9.94 ± 0.38       | -11.35 ± 0.38      |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.0060           |                    |
| 投与後8週<br>(主要エンドポイント) | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 11.54              | 9.84               | -10.80             | -11.96             |
|                      | 標準偏差             | 7.82               | 6.62               | 7.63               | 6.60               |
|                      | 中央値              | 10.00              | 8.50               | -11.00             | -12.50             |
|                      | 最小値-最大値          | 0.00 - 42.00       | 0.00 - 33.00       | -31.00 - 14.00     | -29.00 - 5.00      |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -10.45 ± 0.39      | -11.87 ± 0.39      |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.0072           |                    |
| 投与後10週<br>単盲検期       | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 11.36              | 9.97               | -10.99             | -11.84             |
|                      | 標準偏差             | 8.14               | 6.70               | 7.70               | 7.11               |
|                      | 中央値              | 10.00              | 9.00               | -11.00             | -12.00             |
|                      | 最小値-最大値          | 0.00 - 42.00       | 0.00 - 30.00       | -31.00 - 14.00     | -29.00 - 14.00     |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -10.38 ± 0.42      | -11.56 ± 0.41      |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.0344           |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.8.1-1 から抜粋)

HAM-A 合計スコアの投与前からの二重盲検期（投与後 1, 2, 4, 6, 8 週）の変化量の最小二乗平均値は投与後 8 週まで減少しており，エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの HAM-A 合計スコアの変化量に有意差がみられた（それぞれ  $p=0.0109$ ,  $p=0.0250$ ,  $p=0.0041$ ,  $p=0.0060$ ,  $p=0.0072$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析，以下同様）。エスゾピクロンの休薬後 2 週の単盲検期（投与後 10 週）でも投与前からの変化量に有意な改善がみられた（ $p=0.0344$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ITT における睡眠に関する項目（No. 4）を除いた HAM-A 合計スコアを表 2.7.6-496 に示した。

表 2.7.6-496 睡眠に関する項目（No. 4）を除いた HAM-A 合計スコア（ITT-LOCF）  
（外国 190-902 試験）

| 評価時期  | 要約統計量            | HAM-A 合計スコア        |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数               | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値              | 19.42              | 18.91              |                    |                    |
|       | 標準偏差             | 5.72               | 5.98               |                    |                    |
|       | 中央値              | 19.00              | 19.00              |                    |                    |
|       | 最小値-最大値          | 4.00 - 35.00       | 0.00 - 35.00       |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 15.31              | 14.40              | -4.10              | -4.55              |
|       | 標準偏差             | 6.55               | 6.62               | 5.33               | 5.06               |
|       | 中央値              | 15.00              | 14.00              | -4.00              | -4.00              |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 36.00       | 0.00 - 31.00       | -24.00 - 13.00     | -21.00 - 15.0      |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -4.05 ± 0.29       | -4.63 ± 0.29       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.1341           |
| 投与後2週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 12.46              | 11.52              | -6.95              | -7.42              |
|       | 標準偏差             | 6.51               | 6.43               | 5.76               | 5.61               |
|       | 中央値              | 12.00              | 11.00              | -6.00              | -7.00              |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 37.00       | 0.00 - 29.00       | -27.00 - 13.00     | -22.00 - 9.00      |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -6.90 ± 0.30       | -7.52 ± 0.30       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.1227           |
| 投与後4週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 11.37              | 10.07              | -8.04              | -8.87              |
|       | 標準偏差             | 6.63               | 6.05               | 6.40               | 5.88               |
|       | 中央値              | 10.00              | 10.00              | -8.00              | -9.00              |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 38.00       | 0.00 - 29.00       | -28.00 - 13.00     | -23.00 - 9.00      |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -7.85 ± 0.32       | -8.85 ± 0.32       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0215           |
| 投与後6週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 10.48              | 9.25               | -8.93              | -9.69              |
|       | 標準偏差             | 6.98               | 6.16               | 6.66               | 6.00               |
|       | 中央値              | 10.00              | 8.00               | -8.00              | -10.00             |
|       | 最小値-最大値          | 0.00 - 38.00       | 0.00 - 32.00       | -30.00 - 13.00     | -30.00 - 7.00      |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -8.63 ± 0.35       | -9.63 ± 0.34       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0303           |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-496 睡眠に関する項目 (No. 4) を除いた HAM-A 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期               | 要約統計量            | HAM-A 合計スコア        |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後8週              | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値              | 9.94               | 8.68               | -9.48              | -10.26             |
|                    | 標準偏差             | 7.12               | 6.08               | 7.01               | 6.11               |
|                    | 中央値              | 9.00               | 7.00               | -9.00              | -11.00             |
|                    | 最小値-最大値          | 0.00 - 38.00       | 0.00 - 29.00       | -28.00 - 13.00     | -26.00 - 5.00      |
|                    | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -9.71 ± 0.36       | -10.21 ± 0.36      |
|                    | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0316           |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値              | 9.77               | 8.48               | -9.64              | -10.46             |
|                    | 標準偏差             | 7.42               | 6.16               | 7.03               | 6.54               |
|                    | 中央値              | 9.00               | 7.00               | -9.00              | -11.00             |
|                    | 最小値-最大値          | 0.00 - 38.00       | 0.00 - 27.00       | -30.00 - 13.00     | -26.00 - 15.00     |
|                    | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -9.11 ± 0.38       | -10.23 ± 0.38      |
|                    | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0265           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.8.1-2 から抜粋)

エスゾピクロン+エスシタロプラム群の睡眠に関する項目を除いた HAM-A 合計スコアの投与前から投与後 4, 6, 8 週の変化量の最小二乗平均値はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して有意な減少がみられた (それぞれ  $p=0.0215$ ,  $p=0.0303$ ,  $p=0.0316$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様)。エスゾピクロンの休薬後 2 週の単盲検期 (投与後 10 週) でも投与前からの変化量に有意な改善がみられた ( $p=0.0265$ )。

## 2.7.6.38.4.4 CGI 重症度 (主な副次評価項目)

ITT における CGI 重症度を表 2.7.6-497 に示した。

投与後 8 週における CGI 重症度の平均値はプラセボ+エスシタロプラム群 2.83, エスゾピクロン+エスシタロプラム群 2.64 であった。

投与前から投与後 8 週の変化量の最小二乗平均値はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では -1.65, プラセボ+エスシタロプラム群では -1.51 であり, 投与群間で投与前からの CGI 重症度の変化量に有意差はみられなかった ( $p=0.1184$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様)。

投与前から投与後 1 週の変化量の最小二乗平均値はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では -0.62, プラセボ+エスシタロプラム群では -0.48 であり, 投与群間で投与前からの CGI 重症度の変化量に有意差がみられた ( $p=0.0290$ ) が, その他の評価時期では有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-497 CGI 重症度 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期  | 要約統計量            | CGI 重症度            |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数               | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値              | 4.39               | 4.30               |                    |                    |
|       | 標準偏差             | 0.70               | 0.68               |                    |                    |
|       | 中央値              | 4.00               | 4.00               |                    |                    |
|       | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数               | 286                | 283                | 286                | 283                |
|       | 平均値              | 3.90               | 3.69               | -0.49              | -0.61              |
|       | 標準偏差             | 0.99               | 0.94               | 0.74               | 0.80               |
|       | 中央値              | 4.00               | 4.00               | 0.00               | 0.00               |
|       | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        | -3.00 - 2.00       | -4.00 - 1.00       |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -0.48 ± 0.05       | -0.62 ± 0.05       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.0290           |
| 投与後2週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 3.41               | 3.25               | -0.98              | -1.04              |
|       | 標準偏差             | 1.03               | 1.03               | 0.93               | 0.96               |
|       | 中央値              | 3.00               | 3.00               | -1.00              | -1.00              |
|       | 最小値-最大値          | 1.00 - 6.00        | 1.00 - 6.00        | -6.00 - 2.00       | -3.00 - 1.00       |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -0.96 ± 0.05       | -1.05 ± 0.05       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.2171           |
| 投与後4週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 3.17               | 3.00               | -1.21              | -1.29              |
|       | 標準偏差             | 1.08               | 1.05               | 0.98               | 0.99               |
|       | 中央値              | 3.00               | 3.00               | -1.00              | -1.00              |
|       | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        | -5.00 - 2.00       | -4.00 - 1.00       |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -1.20 ± 0.06       | -1.29 ± 0.06       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.2276           |
| 投与後6週 | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値              | 2.92               | 2.76               | -1.46              | -1.54              |
|       | 標準偏差             | 1.20               | 1.12               | 1.11               | 1.08               |
|       | 中央値              | 3.00               | 3.00               | -1.00              | -1.00              |
|       | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        | -5.00 - 2.00       | -4.00 - 1.00       |
|       | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -1.41 ± 0.06       | -1.51 ± 0.06       |
|       | プラセボ群との比較        |                    |                    |                    | p=0.2312           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-497 CGI 重症度 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期                 | 要約統計量            | CGI 重症度            |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                      |                  | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後8週<br>(主要エンドポイント) | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 2.83               | 2.64               | -1.56              | -1.65              |
|                      | 標準偏差             | 1.19               | 1.10               | 1.17               | 1.07               |
|                      | 中央値              | 3.00               | 3.00               | -2.00              | -2.00              |
|                      | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        | -6.00 - 2.00       | -4.00 - 1.00       |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -1.51 ± 0.07       | -1.65 ± 0.06       |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.1184           |                    |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期   | 例数               | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                      | 平均値              | 2.74               | 2.71               | -1.64              | -1.59              |
|                      | 標準偏差             | 1.25               | 1.09               | 1.20               | 1.08               |
|                      | 中央値              | 3.00               | 3.00               | -2.00              | -2.00              |
|                      | 最小値-最大値          | 1.00 - 7.00        | 1.00 - 6.00        | -6.00 - 2.00       | -4.00 - 2.00       |
|                      | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 |                    |                    | -1.57 ± 0.07       | -1.56 ± 0.07       |
|                      | プラセボ群との比較        |                    |                    | p=0.9457           |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。  
(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.18a から抜粋)

## 2.7.6.38.4.5 HAM-A 反応率 (主な副次評価項目)

ITT における HAM-A の 50%反応率 (投与前の HAM-A スコアから 50%以上減少した被験者の割合) を表 2.7.6-498 に示した。

投与後 8 週における HAM-A の 50%反応率はプラセボ+エスシタロプラム群 49.2%，エスゾピクロン+エスシタロプラム群 62.5%であり，有意差がみられた (p=0.0011)。多重性を考慮して階層化した仮説検定により投与群間で有意差はみられなかった。

その他の評価時期である投与後 2，6，10 週における HAM-A 50%反応率はプラセボ+エスシタロプラム群，エスゾピクロン+エスシタロプラム群でそれぞれ 29.8%，37.5% (投与後 2 週)，46.2%，56.0% (投与後 6 週)，51.5%，59.7% (投与後 10 週) であり，投与群間で有意差がみられた (それぞれ p=0.0454，p=0.0170，p=0.0443)。投与後 1，4 週では有意差はみられなかった (それぞれ p=0.1484，p=0.0505)。

表 2.7.6-498 HAM-A の 50%反応率 (ITT) (外国 190-902 試験)

| 評価時期          |       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) | p 値 <sup>a)</sup> |
|---------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 解析対象例数        |       | 299                           | 293                              |                   |
| 二重盲検期         | 投与後1週 | 42 (14.0)                     | 54 (18.4)                        | 0.1484            |
|               | 投与後2週 | 89 (29.8)                     | 110 (37.5)                       | 0.0454            |
|               | 投与後4週 | 118 (39.5)                    | 139 (47.4)                       | 0.0505            |
|               | 投与後6週 | 138 (46.2)                    | 164 (56.0)                       | 0.0170            |
|               | 投与後8週 | 147 (49.2)                    | 183 (62.5)                       | 0.0011            |
| 投与後10週 (単盲検期) |       | 154 (51.5)                    | 175 (59.7)                       | 0.0443            |

数値は例数，( ) は ITT に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.8.1-4)

a)p値は、層化因子を伴わない一般連関統計量を用いたCochran-Mantel-Haenszel 検定からの結果である。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.4.6 CGI 改善度の不安改善までの期間（主な副次評価項目）

ITTにおける CGI 改善度のスコアを表 2.7.6-499 に示した。

CGI 改善度の二重盲検期（投与後 1, 2, 4, 6, 8 週）の平均スコアは投与後 8 週まで減少しており，エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの CGI 改善度の平均スコアに有意差がみられた（それぞれ  $p=0.0002$ ,  $p=0.0045$ ,  $p=0.0183$ ,  $p=0.0054$ ,  $p=0.0084$ ；分散分析）。単盲検期の投与後 10 週では投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.9257$ ；分散分析）。

CGI 改善度の不安改善までの期間の中央値はプラセボ+エスシタロプラム群 28 日，エスゾピクロン+エスシタロプラム群 18 日であり，有意差がみられた（ $p=0.0522$ ）。多重性を考慮して階層化した仮説検定により CGI 改善度の不安改善までの期間に投与群間で有意差はみられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-499 CGI 改善度のスコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期           | 要約統計量     | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) |
|----------------|-----------|-------------------------------|----------------------------------|
| 投与後1週          | 例数        | 284                           | 286                              |
|                | 平均値       | 3.24                          | 2.97                             |
|                | 標準偏差      | 0.94                          | 0.89                             |
|                | 中央値       | 3.00                          | 3.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 6.00                   | 1.00 - 5.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.0002                      |                                  |
| 投与後2週          | 例数        | 286                           | 286                              |
|                | 平均値       | 2.76                          | 2.53                             |
|                | 標準偏差      | 0.96                          | 0.92                             |
|                | 中央値       | 3.00                          | 3.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 6.00                   | 1.00 - 5.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.0045                      |                                  |
| 投与後4週          | 例数        | 286                           | 286                              |
|                | 平均値       | 2.52                          | 2.30                             |
|                | 標準偏差      | 1.00                          | 0.97                             |
|                | 中央値       | 2.00                          | 2.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 7.00                   | 1.00 - 6.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.0183                      |                                  |
| 投与後6週          | 例数        | 286                           | 286                              |
|                | 平均値       | 2.41                          | 2.15                             |
|                | 標準偏差      | 1.06                          | 0.96                             |
|                | 中央値       | 2.00                          | 2.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 7.00                   | 1.00 - 6.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.0054                      |                                  |
| 投与後8週          | 例数        | 286                           | 286                              |
|                | 平均値       | 2.30                          | 2.07                             |
|                | 標準偏差      | 1.09                          | 1.02                             |
|                | 中央値       | 2.00                          | 2.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 7.00                   | 1.00 - 6.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.0084                      |                                  |
| 投与後10週<br>単盲検期 | 例数        | 286                           | 286                              |
|                | 平均値       | 2.24                          | 2.23                             |
|                | 標準偏差      | 1.13                          | 1.18                             |
|                | 中央値       | 2.00                          | 2.00                             |
|                | 最小値-最大値   | 1.00 - 7.00                   | 1.00 - 6.00                      |
|                | プラセボ群との比較 | p=0.9257                      |                                  |

投与群間の比較は、投与群、施設を固定効果として含めた分散分析 (ANOVA) モデルにおいて実施した。  
(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.20 から抜粋)

ITT における CGI 寛解率 (CGI 改善度スコアが 2 以下の被験者の割合) を表 2.7.6-500 に示した。CGI 改善度の二重盲検期 (投与後 1, 4, 6, 8 週) の寛解率は増加しており、エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの寛解率に有意差がみられた (それぞれ  $p=0.0133$ ,  $p=0.0415$ ,  $p=0.0358$ ,  $p=0.0059$ )。二重盲検期の投与後 2 週, 単盲検期の投与後 10 週では投与群間で有意差はみられなかった (それぞれ  $p=0.1325$ ,  $p=0.2281$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-500 CGI 寛解率 (ITT) (外国 190-902 試験)

| 評価時期          |       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) | p 値 <sup>a)</sup> |
|---------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 二重盲検期         | 投与後1週 | 63 (21.1)                     | 88 (29.9)                        | 0.0133            |
|               | 投与後2週 | 118 (39.5)                    | 134 (45.6)                       | 0.1325            |
|               | 投与後4週 | 151 (50.5)                    | 173 (58.8)                       | 0.0415            |
|               | 投与後6週 | 168 (56.2)                    | 190 (64.4)                       | 0.0358            |
|               | 投与後8週 | 175 (58.5)                    | 204 (69.4)                       | 0.0059            |
| 投与後10週 (単盲検期) |       | 182 (60.9)                    | 193 (65.6)                       | 0.2281            |

数値は例数, ( ) は ITT に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.8.3-1)

a)p値は, 層化因子を伴わない一般連関統計量を用いたCochran-Mantel-Haenszel 検定からの結果である。

## 2.7.6.38.4.7 中途覚醒時間 (副次評価項目)

ITT における中途覚醒時間を表 2.7.6-501 に, 投与前からの平均変化量を図 2.7.6-119 に示した。

二重盲検期の平均における中途覚醒時間の投与前からの平均変化量はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では-25.73 分, プラセボ+エスシタロプラム群では-14.71 分であり, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた ( $p<0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様)。

投与前からの二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) の平均変化量は投与後 8 週まで短縮しており, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた (それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.0006$ ,  $p=0.0043$ ,  $p=0.0060$ )。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の短縮がみられたが, 投与群間で有意差はみられなかった ( $p=0.9839$ )。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-501 中途覚醒時間 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期     | 要約統計量     | 中途覚醒時間 (分)         |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|----------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前      | 例数        | 293                | 293                |                    |                    |
|          | 平均値       | 58.26              | 58.44              |                    |                    |
|          | 標準偏差      | 58.50              | 51.22              |                    |                    |
|          | 中央値       | 21.43              | 21.00              |                    |                    |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 540.00      | 0.00 - 286.83      |                    |                    |
| 投与後1週    | 例数        | 295                | 291                | 291                | 290                |
|          | 平均値       | 53.90              | 38.22              | -2.53              | -20.90             |
|          | 標準偏差      | 53.25              | 44.74              | 41.51              | 43.43              |
|          | 中央値       | 39.55              | 20.00              | -4.00              | -13.71             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 240.00      | -168.00 - 250.71   | -286.83 - 141.61   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後2週    | 例数        | 296                | 294                | 292                | 293                |
|          | 平均値       | 46.81              | 35.77              | -11.53             | -22.83             |
|          | 標準偏差      | 56.01              | 42.75              | 43.71              | 39.15              |
|          | 中央値       | 29.86              | 17.14              | -10.85             | -16.43             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 377.50      | 0.00 - 222.86      | -240.00 - 250.71   | -175.58 - 150.97   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後4週    | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|          | 平均値       | 41.73              | 33.45              | -16.25             | -25.17             |
|          | 標準偏差      | 51.40              | 42.41              | 42.31              | 40.54              |
|          | 中央値       | 25.71              | 18.13              | -12.92             | -16.47             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 240.00      | -240.00 - 250.71   | -197.14 - 168.11   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.0006           |
| 投与後6週    | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|          | 平均値       | 37.71              | 30.22              | -20.19             | -28.64             |
|          | 標準偏差      | 49.91              | 43.82              | 45.53              | 42.85              |
|          | 中央値       | 22.31              | 14.55              | -15.00             | -20.27             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 324.00      | -240.00 - 250.71   | -215.93 - 159.61   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.0043           |
| 投与後8週    | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|          | 平均値       | 35.56              | 27.67              | -22.43             | -31.21             |
|          | 標準偏差      | 48.54              | 38.84              | 43.11              | 44.38              |
|          | 中央値       | 18.85              | 12.99              | -18.10             | -22.50             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 213.75      | -240.00 - 250.71   | -216.00 - 141.86   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.0060           |
| 二重盲検期の平均 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|          | 平均値       | 43.27              | 33.04              | -14.71             | -25.73             |
|          | 標準偏差      | 49.10              | 38.89              | 39.85              | 38.44              |
|          | 中央値       | 28.20              | 18.33              | -10.16             | -17.40             |
|          | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 224.32      | -240.00 - 250.71   | -180.95 - 152.43   |
|          | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p<0.0001           |

PBO+ESC : プラセボ+エシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エシタロプラム群

中途覚醒時間の値は外れ値 (&gt;540 分) を除外して算出した。

プラセボ群との比較は、対数変換したデータに対して投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-501 中途覚醒時間 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期               | 要約統計量     | 中途覚醒時間 (分)         |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                    | 平均値       | 34.82              | 36.61              | -23.25             | -22.24             |
|                    | 標準偏差      | 49.39              | 49.11              | 43.88              | 46.23              |
|                    | 中央値       | 17.78              | 17.32              | -18.33             | -17.18             |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 315.00      | 0.00 - 290.00      | -240.00 - 250.71   | -190.80 - 148.33   |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.9839           |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

中途覚醒時間の値は外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

プラセボ群との比較は、対数変換したデータに対して投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.7.3-1 から抜粋)

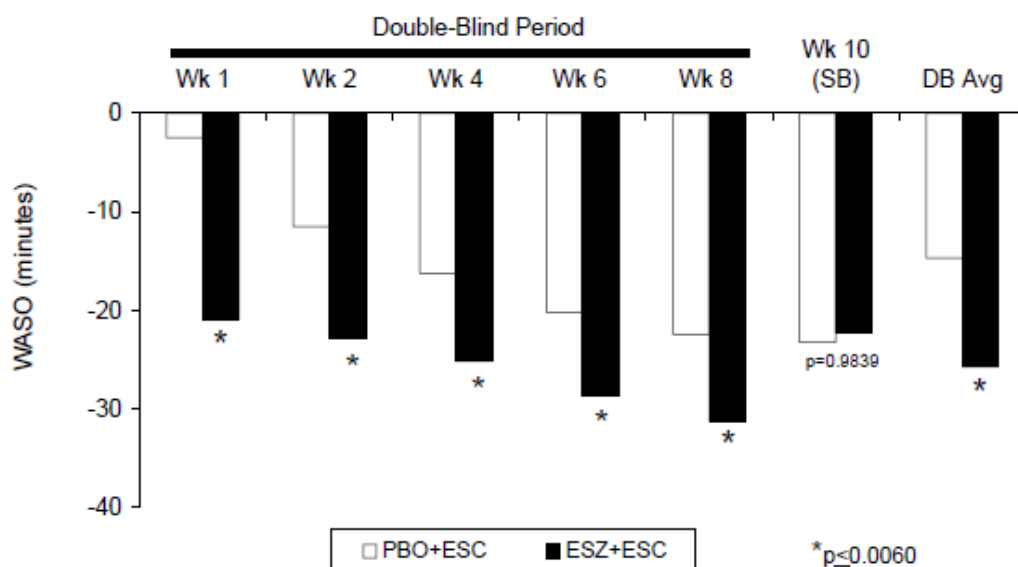


図 2.7.6-119 中途覚醒時間の投与前からの平均変化 (ITT)  
(外国 190-902 試験)

WASO : 中途覚醒時間 外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC エスゾピクロン+エスシタロプラム群

(添付資料 5.3.5.1.13 の図 11.4.1.7.3-1)

## 2.7.6.38.4.8 中途覚醒回数 (副次評価項目)

ITT における中途覚醒回数を表 2.7.6-502 に、投与前からの平均変化量を図 2.7.6-120 に示した。

二重盲検期の平均における中途覚醒回数の投与前からの平均変化量はエスゾピクロン+エスシタロプラム群では-0.74 回, プラセボ+エスシタロプラム群では-0.51 回であり, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの中途覚醒回数の変化量に有意差がみられた (p=0.0002 ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様)。

投与前からの二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) の平均変化量は投与後 8 週まで改善 (減少) しており, エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

較して投与前からの中途覚醒回数の変化量に有意差がみられた（それぞれ  $p<0.0001$ ,  $p=0.0069$ ,  $p=0.0020$ ,  $p=0.0308$ ,  $p=0.0404$ ）。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の減少がみられたが、投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.8604$ ）。

表 2.7.6-502 中途覚醒回数（ITT-LOCF）（外国 190-902 試験）

| 評価時期  | 要約統計量     | 中途覚醒回数             |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数        | 293                | 293                |                    |                    |
|       | 平均値       | 1.80               | 1.84               |                    |                    |
|       | 標準偏差      | 1.21               | 1.15               |                    |                    |
|       | 中央値       | 1.57               | 1.60               |                    |                    |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.00        | 0.00 - 6.50        |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数        | 295                | 291                | 291                | 290                |
|       | 平均値       | 1.55               | 1.22               | -0.26              | -0.63              |
|       | 標準偏差      | 1.09               | 0.93               | 0.76               | 0.94               |
|       | 中央値       | 1.40               | 1.00               | -0.29              | -0.50              |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 6.25        | 0.00 - 4.50        | -2.81 - 2.70       | -6.50 - 1.56       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後2週 | 例数        | 296                | 294                | 292                | 293                |
|       | 平均値       | 1.37               | 1.20               | -0.43              | -0.64              |
|       | 標準偏差      | 1.21               | 1.02               | 0.90               | 0.96               |
|       | 中央値       | 1.13               | 1.00               | -0.40              | -0.50              |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.00        | 0.00 - 6.13        | -4.00 - 5.14       | -5.50 - 2.13       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p=0.0069$         |                    |
| 投与後4週 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|       | 平均値       | 1.26               | 1.07               | -0.54              | -0.77              |
|       | 標準偏差      | 1.17               | 0.95               | 0.88               | 0.92               |
|       | 中央値       | 1.00               | 0.86               | -0.52              | -0.64              |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.33        | 0.00 - 5.50        | -4.23 - 4.48       | -5.50 - 1.56       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p=0.0020$         |                    |
| 投与後6週 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|       | 平均値       | 1.16               | 1.03               | -0.64              | -0.81              |
|       | 標準偏差      | 1.24               | 1.07               | 0.94               | 0.94               |
|       | 中央値       | 0.88               | 0.78               | -0.60              | -0.73              |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 7.78        | 0.00 - 7.40        | -4.13 - 4.21       | -5.50 - 2.93       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p=0.0308$         |                    |
| 投与後8週 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|       | 平均値       | 1.10               | 0.98               | -0.70              | -0.87              |
|       | 標準偏差      | 1.19               | 1.00               | 0.91               | 0.99               |
|       | 中央値       | 0.82               | 0.73               | -0.62              | -0.78              |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 7.78        | 0.00 - 6.00        | -3.93 - 4.21       | -5.50 - 1.56       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p=0.0404$         |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-502 中途覚醒回数 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期               | 要約統計量     | 中途覚醒回数             |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 二重盲検<br>期の平均       | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                    | 平均値       | 1.29               | 1.10               | -0.51              | -0.74              |
|                    | 標準偏差      | 1.09               | 0.91               | 0.76               | 0.86               |
|                    | 中央値       | 1.06               | 0.85               | -0.47              | -0.63              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 7.08        | 0.00 - 5.71        | -3.66 - 3.23       | -5.50 - 1.71       |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.0002           |                    |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                    | 平均値       | 1.09               | 1.13               | -0.71              | -0.71              |
|                    | 標準偏差      | 1.27               | 1.34               | 1.03               | 1.18               |
|                    | 中央値       | 0.77               | 0.93               | -0.64              | -0.69              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 8.92        | 0.00 - 14.22       | -4.50 - 5.06       | -5.50 - 10.22      |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.8604           |                    |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.7.4-1 から抜粋)

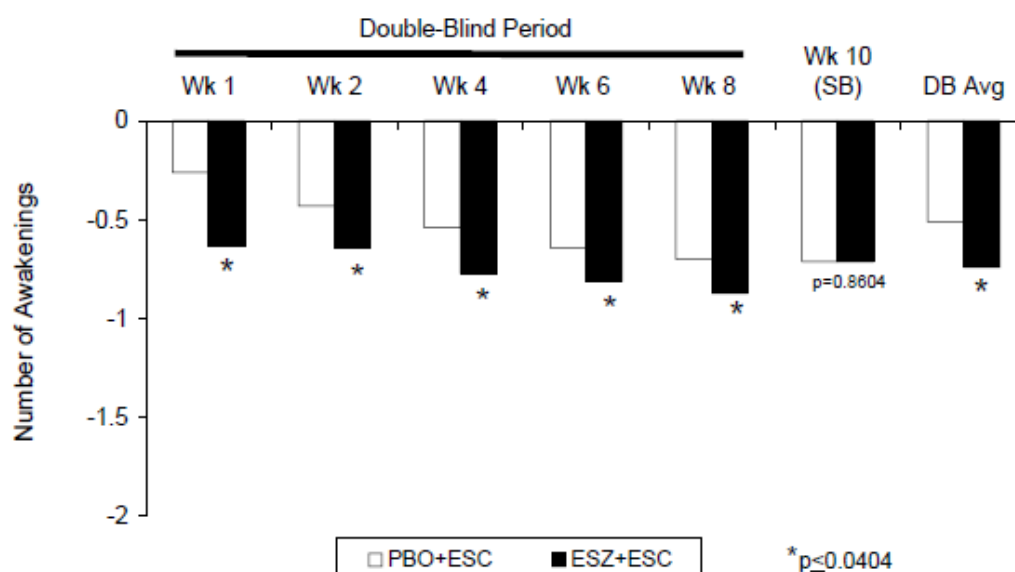


図 2.7.6-120 中途覚醒回数の投与前からの平均変化 (ITT)  
(外国 190-902 試験)

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

(添付資料 5.3.5.1.13 の図 11.4.1.7.4-1)

## 2.7.6.38.4.9 睡眠の深さ、睡眠の質 (副次評価項目)

ITTにおける睡眠の深さ、睡眠の質をそれぞれ表 2.7.6-503, 表 2.7.6-504 に示した。

睡眠の深さは 0=非常に浅い (very light), 10=非常に深い (very deep), 睡眠の質は 0=悪かった (poor) から 10=非常に良かった (excellent) の評価尺度 (整数値でのアナログスケール) により評価を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

睡眠の深さにおける投与前からの二重盲検期（投与後 1, 2, 4, 6, 8 週）及び二重盲検期の平均の平均変化量は投与後 8 週まで改善（増加）しており，エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの睡眠の深さの変化量に有意差がみられた（すべて  $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析，以下同様）。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の改善がみられたが，投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.8472$ ）。

睡眠の質における投与前からの二重盲検期（投与後 1, 2, 4, 6, 8 週）及び二重盲検期の平均の平均変化量は投与後 8 週まで改善（増加）しており，エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの睡眠の質の変化量に有意差がみられた（すべて  $p<0.0001$ ）。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の改善がみられたが，投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.7353$ ）。

表 2.7.6-503 睡眠の深さ（ITT-LOCF）（外国 190-902 試験）

| 評価時期  | 要約統計量     | 睡眠の深さ              |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数        | 293                | 293                |                    |                    |
|       | 平均値       | 4.81               | 4.82               |                    |                    |
|       | 標準偏差      | 1.56               | 1.71               |                    |                    |
|       | 中央値       | 4.71               | 4.86               |                    |                    |
|       | 最小値-最大値   | 0.83 - 9.29        | 0.00 - 9.44        |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数        | 295                | 291                | 291                | 290                |
|       | 平均値       | 5.18               | 5.96               | 0.38               | 1.14               |
|       | 標準偏差      | 1.73               | 1.83               | 1.30               | 1.34               |
|       | 中央値       | 5.14               | 6.14               | 0.36               | 1.06               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.57        | 1.00 - 9.86        | -4.67 - 4.43       | -3.71 - 5.43       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後2週 | 例数        | 296                | 294                | 292                | 293                |
|       | 平均値       | 5.59               | 6.08               | 0.81               | 1.27               |
|       | 標準偏差      | 1.83               | 1.85               | 1.39               | 1.38               |
|       | 中央値       | 5.63               | 6.33               | 0.70               | 1.14               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.14 - 10.00       | -4.14 - 7.13       | -1.55 - 5.86       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後4週 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|       | 平均値       | 5.71               | 6.35               | 0.91               | 1.54               |
|       | 標準偏差      | 1.80               | 1.81               | 1.51               | 1.48               |
|       | 中央値       | 5.75               | 6.44               | 0.90               | 1.39               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -5.17 - 7.79       | -2.07 - 6.20       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |
| 投与後6週 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|       | 平均値       | 5.94               | 6.53               | 1.14               | 1.73               |
|       | 標準偏差      | 1.92               | 1.84               | 1.58               | 1.58               |
|       | 中央値       | 6.00               | 6.67               | 1.17               | 1.54               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.14 - 8.26       | -3.29 - 6.92       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | $p<0.0001$         |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-503 睡眠の深さ (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期           | 要約統計量     | 睡眠の深さ              |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|----------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後8週          | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 6.07               | 6.65               | 1.27               | 1.84               |
|                | 標準偏差      | 1.92               | 1.89               | 1.69               | 1.67               |
|                | 中央値       | 6.08               | 6.85               | 1.14               | 1.77               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.14 - 8.19       | -3.29 - 7.12       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 二重盲検期の平均       | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.70               | 6.31               | 0.90               | 1.51               |
|                | 標準偏差      | 1.70               | 1.72               | 1.32               | 1.34               |
|                | 中央値       | 5.69               | 6.39               | 0.86               | 1.38               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.91        | 0.23 - 9.86        | -4.14 - 6.34       | -2.13 - 5.80       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後10週<br>単盲検期 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 6.09               | 6.14               | 1.29               | 1.33               |
|                | 標準偏差      | 2.00               | 1.98               | 1.80               | 1.71               |
|                | 中央値       | 6.18               | 6.37               | 1.17               | 1.20               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.14 - 8.33       | -4.22 - 6.54       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.8472           |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。  
(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.6 から抜粋)

表 2.7.6-504 睡眠の質 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期  | 要約統計量     | 睡眠の質               |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数        | 293                | 293                |                    |                    |
|       | 平均値       | 4.71               | 4.71               |                    |                    |
|       | 標準偏差      | 1.48               | 1.63               |                    |                    |
|       | 中央値       | 4.71               | 4.78               |                    |                    |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.57        | 0.14 - 9.50        |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数        | 295                | 291                | 291                | 290                |
|       | 平均値       | 5.07               | 5.87               | 0.38               | 1.17               |
|       | 標準偏差      | 1.71               | 1.79               | 1.25               | 1.29               |
|       | 中央値       | 5.00               | 6.00               | 0.40               | 1.01               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.57        | 1.00 - 10.00       | -4.43 - 4.07       | -3.25 - 5.29       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後2週 | 例数        | 296                | 294                | 292                | 293                |
|       | 平均値       | 5.51               | 6.01               | 0.82               | 1.30               |
|       | 標準偏差      | 1.76               | 1.80               | 1.31               | 1.33               |
|       | 中央値       | 5.60               | 6.20               | 0.75               | 1.17               |
|       | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.29 - 10.00       | -4.43 - 7.30       | -1.77 - 6.00       |
|       | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-504 睡眠の質 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期           | 要約統計量     | 睡眠の質               |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|----------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後4週          | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.63               | 6.23               | 0.94               | 1.52               |
|                | 標準偏差      | 1.74               | 1.79               | 1.41               | 1.42               |
|                | 中央値       | 5.70               | 6.31               | 0.91               | 1.44               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.43 - 8.04       | -2.14 - 6.50       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後6週          | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.85               | 6.38               | 1.15               | 1.68               |
|                | 標準偏差      | 1.84               | 1.80               | 1.54               | 1.49               |
|                | 中央値       | 5.88               | 6.50               | 1.21               | 1.60               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.43 - 8.21       | -2.66 - 6.93       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後8週          | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.98               | 6.50               | 1.28               | 1.80               |
|                | 標準偏差      | 1.87               | 1.86               | 1.59               | 1.59               |
|                | 中央値       | 6.08               | 6.62               | 1.27               | 1.88               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.43 - 8.21       | -2.69 - 6.98       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 二重盲検期の平均       | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.61               | 6.20               | 0.91               | 1.49               |
|                | 標準偏差      | 1.65               | 1.69               | 1.26               | 1.27               |
|                | 中央値       | 5.65               | 6.21               | 0.91               | 1.38               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 9.91        | 0.26 - 9.90        | -4.43 - 6.45       | -1.69 - 5.94       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p<0.0001           |                    |
| 投与後10週<br>単盲検期 | 例数        | 297                | 294                | 293                | 293                |
|                | 平均値       | 5.98               | 6.05               | 1.28               | 1.35               |
|                | 標準偏差      | 1.93               | 1.93               | 1.72               | 1.67               |
|                | 中央値       | 6.08               | 6.16               | 1.17               | 1.19               |
|                | 最小値-最大値   | 0.00 - 10.00       | 0.00 - 10.00       | -4.43 - 8.43       | -4.11 - 6.04       |
|                | プラセボ群との比較 |                    |                    | p=0.7353           |                    |

PBO+ESC：プラセボ+エスシタロプラム群，ESZ+ESC：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.5 から抜粋)

## 2.7.6.38.4.10 翌日の機能（副次評価項目）

ITT における二重盲検期の平均の日中の集中力・思考力、日中の活動能力、集中力、身体健康感の投与前からの変化量を表 2.7.6-505 に示した。

翌日の機能（日中の集中力・思考力、日中の活動能力、集中力、身体健康感）は 10 ポイントのスケールにより評価した。スコアが高いほど翌日の機能が良いことを示す。

二重盲検期の平均におけるすべての評価項目（日中の集中力・思考力、日中の活動能力、集中力、身体健康感）の投与前から平均変化量において、エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較してスコアを有意に増加した（それぞれ  $p=0.0006$ ,  $p=0.0020$ ,  $p=0.0007$ ,  $p=0.0072$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-505 翌日の機能の投与前からの平均変化量 (ITT)  
(外国 190-902 試験；二重盲検期の平均)

| 評価項目                         | 要約統計量     | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) |
|------------------------------|-----------|-------------------------------|----------------------------------|
| 日中の集中力・<br>思考力 <sup>a)</sup> | 例数        | 296                           | 294                              |
|                              | 平均値       | 0.78                          | 1.09                             |
|                              | 標準偏差      | 1.17                          | 1.17                             |
|                              | 中央値       | 0.76                          | 1.04                             |
|                              | 最小値-最大値   | -2.88 - 5.68                  | -4.08 - 4.37                     |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0006                      |                                  |
| 日中の活動能力 <sup>b)</sup>        | 例数        | 296                           | 294                              |
|                              | 平均値       | 0.72                          | 1.00                             |
|                              | 標準偏差      | 1.14                          | 1.14                             |
|                              | 中央値       | 0.69                          | 0.92                             |
|                              | 最小値-最大値   | -3.25 - 5.60                  | -3.75 - 4.23                     |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0020                      |                                  |
| 集中力 <sup>b)</sup>            | 例数        | 296                           | 294                              |
|                              | 平均値       | 0.76                          | 1.07                             |
|                              | 標準偏差      | 1.12                          | 1.17                             |
|                              | 中央値       | 0.69                          | 0.95                             |
|                              | 最小値-最大値   | -3.25 - 5.37                  | -4.50 - 4.22                     |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0007                      |                                  |
| 身体健康感 <sup>b)</sup>          | 例数        | 296                           | 294                              |
|                              | 平均値       | 0.82                          | 1.06                             |
|                              | 標準偏差      | 1.15                          | 1.19                             |
|                              | 中央値       | 0.78                          | 1.01                             |
|                              | 最小値-最大値   | -3.28 - 5.88                  | -3.33 - 4.42                     |
|                              | プラセボ群との比較 | p=0.0072                      |                                  |

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

a) 0=非常に眠かった (very sleepy), 10=十分に覚醒していた (wide awake and alert) とした整数値での評価

b) 0=悪かった (poor), 10=非常に良かった (excellent) とした整数値での評価

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.7, 表 14.2.8, 表 14.2.9, 表 14.2.10 から抜粋し改変)

日中の集中力・思考力、日中の活動能力、集中力の投与前からの二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) の平均変化量はいずれの評価時期においてもエスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して投与前からの平均変化量を有意に増加した [それぞれ日中の集中力・思考力 (p=0.0003, p=0.0008, p=0.0022, p=0.0092, p=0.0204), 日中の活動能力 (p=0.0007, p=0.0071, p=0.0011, p=0.0417, p=0.0224), 集中力 (p=0.0003, p=0.0015, p=0.0006, p=0.0167, p=0.0179) ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様]。身体健康感では投与前からの投与後 1, 2, 4 週の平均変化量には有意差がみられたが (それぞれ p=0.0021, p=0.0074, p=0.0103), 投与後 6, 8 週では有意差はみられなかった (それぞれ p=0.1103, p=0.0545)。

すべての評価項目 (日中の集中力・思考力, 日中の活動能力, 集中力, 身体健康感) において単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの平均変化量に改善がみられたが, 投与群間で有意差はみられなかった (それぞれ p=0.5118, p=0.6768, p=0.5370, p=0.5909)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.4.11 週あたりの居眠りの合計時間（副次評価項目）

投与後 6 週の週あたりの居眠りの合計時間（投与前に 1 回以上居眠りをした被験者を対象）の投与前からの変化量の中央値はエスゾピクロン+エスシタロプラム群 0.00 分、プラセボ+エスシタロプラム群 70.00 分であり、エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して有意差がみられた（ $p=0.0303$ ；分散分析）。その他の二重盲検期の評価時期（投与後 1, 2, 4, 8 週）、二重盲検期の平均、単盲検期（投与後 10 週）では投与群間で有意差はみられなかった。

## 2.7.6.38.4.12 不眠重症度（ISI）（副次評価項目）

ITT-LOCF における不眠重症度（ISI）の二重盲検期（投与後 1, 4, 8 週）及び単盲検期（投与後 10 週）の合計スコアを表 2.7.6-506 に示した。不眠の重症度の評価は ISI を用いて 11 の質問項目のうち最初の 5 項目（Item 1～5）が ISI 合計スコアとなり、スコアが低いほど重症度が高いことを示す。

投与後 1, 4, 8 週の ISI 合計スコアの投与前からの平均変化量においてエスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較してスコアを有意に増加した（すべて  $p<0.0001$ ；投与前値をモデルに含めた共分散分析，以下同様）。単盲検期の投与後 10 週でも投与前からの変化量の改善がみられたが、投与群間で有意差はみられなかった（ $p=0.0806$ ）。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-506 不眠重症度 (ISI) の合計スコアの投与前からの変化量 (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期           | 不眠重症度 (ISI)<br>合計スコア | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) |
|----------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 投与前の合計スコア      | 例数                   | 297                           | 292                              |
|                | 平均値                  | 17.41                         | 17.26                            |
|                | 標準偏差                 | 4.97                          | 4.76                             |
|                | 中央値                  | 18.00                         | 18.00                            |
|                | 最小値-最大値              | 0.00 – 28.00                  | 0.00 – 28.00                     |
| 投与後1週          | 例数                   | 283                           | 282                              |
|                | 平均値                  | -2.26                         | -4.41                            |
|                | 標準偏差                 | 4.75                          | 4.90                             |
|                | 中央値                  | -2.00                         | -4.00                            |
|                | 最小値-最大値              | -24.00 – 19.00                | -22.00 – 6.00                    |
|                | プラセボ群との比較            |                               | p<0.0001                         |
| 投与後4週          | 例数                   | 284                           | 284                              |
|                | 平均値                  | -5.02                         | -7.35                            |
|                | 標準偏差                 | 5.65                          | 5.69                             |
|                | 中央値                  | -4.00                         | -7.00                            |
|                | 最小値-最大値              | -23.00 – 19.00                | -22.00 – 7.00                    |
|                | プラセボ群との比較            |                               | p<0.0001                         |
| 投与後8週          | 例数                   | 284                           | 284                              |
|                | 平均値                  | -5.88                         | -8.46                            |
|                | 標準偏差                 | 6.45                          | 6.05                             |
|                | 中央値                  | -5.00                         | -8.00                            |
|                | 最小値-最大値              | -28.00 – 19.00                | -24.00 – 6.00                    |
|                | プラセボ群との比較            |                               | p<0.0001                         |
| 投与後10週<br>単盲検期 | 例数                   | 284                           | 284                              |
|                | 平均値                  | -6.23                         | -7.14                            |
|                | 標準偏差                 | 6.42                          | 6.51                             |
|                | 中央値                  | -5.00                         | -7.00                            |
|                | 最小値-最大値              | -28.00 – 19.00                | -25.00 – 7.00                    |
|                | プラセボ群との比較            |                               | p=0.0806                         |

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.22.1 から抜粋し改変)

## 2.7.6.38.4.13 被験者による不安の自己評価 (HADS) (副次評価項目)

被験者による不安の自己評価は身体的疾患を有する患者の精神症状 (抑うつと不安) を測定する HADS 調査票を用いて行った。本調査票は抑うつの 7 項目、不安の 7 項目の計 14 項目の質問から構成され、ITT-LOCF における HADS の合計スコアの投与前からの変化を表 2.7.6-507 に示した。

二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) 及び単盲検期 (投与後 10 週) のいずれにおいても投与前からの HADS 合計スコアの変化量にエスゾピクロン+エスシタロプラム群とプラセボ+エスシタロプラム群との間に有意差はみられなかった (それぞれ  $p=0.2446$ ,  $p=0.3106$ ,  $p=0.2555$ ,

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

p=0.2031, p=0.1806, p=0.2697 ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様) (表 2.7.6-507)。また, HADS の抑うつ合計スコア, HADS の不安合計スコアについても投与前からの変化量に有意差はみられなかった。

質問項目のうち3項目に投与前からの HADS 合計スコアの変化量にエスゾピクロン+エシタロプラム群とプラセボ+エシタロプラム群との間に有意差がみられた [投与後 1, 4, 8, 10 週の「非常に不快な気分 (Something Awful About to Happen)」がそれぞれ p=0.0206, p=0.0272, p=0.0397, p=0.0176, 投与後 8 週の「ゆったりとくつろいだ気分 (Sit at Ease)」が p=0.0204, 投与後 2, 4, 6, 8 週の「突然のパニック症状 (Sudden Feelings of Panic)」がそれぞれ p=0.0006, p=0.0128, p=0.0125, p=0.0227]。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-507 HADS 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期               | 要約統計量     | HADS 合計スコア         |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |           | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前                | 例数        | 299                | 294                |                    |                    |
|                    | 平均値       | 20.39              | 20.27              |                    |                    |
|                    | 標準偏差      | 6.22               | 6.59               |                    |                    |
|                    | 中央値       | 21.00              | 20.00              |                    |                    |
|                    | 最小値-最大値   | 1.00 - 38.00       | 2.00 - 42.00       |                    |                    |
| 投与後1週              | 例数        | 283                | 285                | 283                | 285                |
|                    | 平均値       | 18.31              | 17.54              | -2.25              | -2.66              |
|                    | 標準偏差      | 6.55               | 7.06               | 4.74               | 5.24               |
|                    | 中央値       | 19.00              | 17.00              | -2.00              | -2.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 35.00       | 0.00 - 38.00       | -21.00 - 17.00     | -25.00 - 23.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.2446           |
| 投与後2週              | 例数        | 285                | 286                | 285                | 286                |
|                    | 平均値       | 16.67              | 15.88              | -3.89              | -4.36              |
|                    | 標準偏差      | 7.09               | 7.18               | 5.59               | 5.64               |
|                    | 中央値       | 17.00              | 16.00              | -4.00              | -4.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 37.00       | 0.00 - 37.00       | -23.00 - 17.00     | -25.00 - 14.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.3106           |
| 投与後4週              | 例数        | 285                | 286                | 285                | 286                |
|                    | 平均値       | 15.48              | 14.61              | -5.08              | -5.63              |
|                    | 標準偏差      | 6.95               | 7.38               | 5.97               | 6.71               |
|                    | 中央値       | 16.00              | 14.00              | -5.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 36.00       | 0.00 - 36.00       | -23.00 - 17.00     | -25.00 - 20.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.2555           |
| 投与後6週              | 例数        | 285                | 286                | 285                | 286                |
|                    | 平均値       | 14.90              | 13.95              | -5.66              | -6.28              |
|                    | 標準偏差      | 7.47               | 7.83               | 6.56               | 7.05               |
|                    | 中央値       | 15.00              | 13.00              | -5.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 36.00       | 0.00 - 35.00       | -27.00 - 17.00     | -28.00 - 18.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.2031           |
| 投与後8週              | 例数        | 285                | 286                | 285                | 286                |
|                    | 平均値       | 14.29              | 13.29              | -6.27              | -6.95              |
|                    | 標準偏差      | 7.63               | 7.78               | 7.26               | 7.06               |
|                    | 中央値       | 14.00              | 13.00              | -6.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 36.00       | 0.00 - 38.00       | -31.00 - 17.00     | -29.00 - 15.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.1806           |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数        | 285                | 286                | 285                | 286                |
|                    | 平均値       | 14.07              | 13.24              | -6.48              | -7.00              |
|                    | 標準偏差      | 7.90               | 7.90               | 7.41               | 7.29               |
|                    | 中央値       | 14.00              | 12.00              | -6.00              | -7.00              |
|                    | 最小値-最大値   | 0.00 - 36.00       | 0.00 - 38.00       | -36.00 - 17.00     | -32.00 - 14.00     |
|                    | プラセボ群との比較 |                    |                    |                    | p=0.2697           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.29 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.4.14 HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化（副次評価項目）

ITT-LOCF における 1) HAM-D-17 (No. 1~17) の合計スコア及び投与前からの変化量, 2) 睡眠に関する項目 (No.4: 入眠障害, No.5: 熟眠障害, No.6: 早朝睡眠障害, 以下同様) を除いた HAM-D-17 合計スコア及び投与前からの変化量をそれぞれ表 2.7.6-508, 表 2.7.6-509 に示した。

本治験では全般性不安障害による不眠症患者を対象としており, エスゾピクロンは睡眠薬であるため, 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) の改善が HAM-D-17 スコアに影響することが考えられる。したがって, HAM-D-17 合計スコアに加え, 上記 2) の HAM-D-17 合計スコアを算出した。

エスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化を有意に改善した [それぞれ最小二乗平均値で投与後 1 週: -2.79, -1.65 ( $p=0.0010$ ), 2 週: -4.80, -3.74 ( $p=0.0036$ ), 4 週: -5.70, -4.13 ( $p<0.0001$ ), 6 週: -6.42, -4.97 ( $p=0.0004$ ), 8 週: -6.50, -5.14 ( $p=0.0015$ ); 投与前値をモデルに含めた共分散分析, 以下同様]。単盲検期の投与後 10 週では有意差はみられなかった [それぞれ -5.82, -5.11 ( $p=0.0992$ )]。

HAM-D-17 合計スコアから睡眠に関する項目 (No.4: 入眠障害, No.5: 熟眠障害, No.6: 早朝睡眠障害) を除いた場合, HAM-D-17 合計スコアと同様にエスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して二重盲検期 (投与後 4, 6, 8 週) の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化を有意に改善した [それぞれ最小二乗平均値で投与後 4 週: -3.24, -2.49 ( $p=0.0130$ ), 6 週: -3.85, -3.09 ( $p=0.0202$ ), 8 週: -3.96, -3.18 ( $p=0.0255$ )]。投与後 1, 2 週及び単盲検期の投与後 10 週では有意差はみられなかった [それぞれ投与後 1 週: -1.15, -0.78 ( $p=0.1856$ ), 2 週: -2.63, -2.21 ( $p=0.1442$ ), 10 週: -3.81, -3.27 ( $p=0.1205$ )]。

表 2.7.6-508 HAM-D-17 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験)

| 評価時期  | 要約統計量          | HAM-D-17 合計スコア     |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |                | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数             | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値±標準偏差       | 14.83 ± 4.23       | 14.54 ± 4.74       |                    |                    |
|       | 中央値            | 15.00              | 15.00              |                    |                    |
|       | 最小値-最大値        | 1.00 - 27.00       | 1.00 - 29.00       |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 13.02 ± 5.46       | 11.67 ± 5.33       | -1.80 ± 4.28       | -2.83 ± 4.33       |
|       | 中央値            | 13.00              | 12.00              | -2.00              | -2.25              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 26.00       | 0.00 - 26.00       | -19.00 - 13.00     | -20.10 - 10.00     |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -1.65 (0.26)       | -2.79 (0.25)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0010           |

PBO+ESC: プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC: エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-508 HAM-D-17 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期               | 要約統計量          | HAM-D-17合計スコア      |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |                | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後2週              | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 11.04 ± 5.54       | 9.69 ± 5.40        | -3.78 ± 4.70       | -4.81 ± 4.76       |
|                    | 中央値            | 11.00              | 9.00               | -3.00              | -5.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 26.00       | 0.00 - 24.00       | -20.00 - 13.00     | -17.00 - 14.00     |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -3.74 (0.27)       | -4.80 (0.27)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0036           |
| 投与後4週              | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 10.54 ± 5.70       | 8.69 ± 5.22        | -4.29 ± 5.05       | -5.81 ± 4.89       |
|                    | 中央値            | 10.89              | 8.00               | -4.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 33.00       | 0.00 - 22.00       | -18.00 - 13.00     | -19.00 - 8.00      |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -4.13 (0.28)       | -5.70 (0.28)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p<0.0001           |
| 投与後6週              | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 9.59 ± 5.97        | 7.88 ± 5.62        | -5.23 ± 5.32       | -6.62 ± 5.23       |
|                    | 中央値            | 9.00               | 7.00               | -5.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 33.00       | 0.00 - 25.00       | -21.00 - 13.00     | -26.10 - 6.38      |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -4.97 (0.31)       | -6.42 (0.30)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0004           |
| 投与後8週              | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 9.43 ± 6.02        | 7.83 ± 5.80        | -5.40 ± 5.63       | -6.67 ± 5.37       |
|                    | 中央値            | 9.00               | 7.00               | -5.34              | -7.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 33.00       | 0.00 - 27.00       | -21.00 - 13.00     | -24.00 - 10.00     |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -5.14 (0.32)       | -6.50 (0.32)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0015           |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 9.14 ± 6.10        | 8.29 ± 5.74        | -5.68 ± 5.83       | -6.22 ± 5.51       |
|                    | 中央値            | 8.50               | 8.00               | -6.00              | -6.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 33.00       | 0.00 - 27.00       | -22.00 - 13.00     | -23.00 - 7.00      |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -5.11 (0.32)       | -5.82 (0.32)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0992           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.23 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-509 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) を除いた HAM-D-17 合計スコア (ITT-LOCF)  
(外国 190-902 試験)

| 評価時期  | 要約統計量          | HAM-D-17 合計スコア     |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|-------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       |                | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与前   | 例数             | 299                | 294                |                    |                    |
|       | 平均値±標準偏差       | 10.43 ± 3.72       | 10.17 ± 4.07       |                    |                    |
|       | 中央値            | 10.00              | 10.00              |                    |                    |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 21.00       | 1.00 - 23.10       |                    |                    |
| 投与後1週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 9.44 ± 4.47        | 8.89 ± 4.40        | -0.98 ± 3.52       | -1.22 ± 3.50       |
|       | 中央値            | 10.00              | 9.00               | -1.00              | -1.00              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 22.00       | 0.00 - 22.00       | -14.00 - 10.00     | -17.10 - 9.00      |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -0.78 (0.21)       | -1.15 (0.20)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.1856           |
| 投与後2週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 8.15 ± 4.43        | 7.49 ± 4.42        | -2.28 ± 3.71       | -2.62 ± 3.86       |
|       | 中央値            | 8.00               | 7.00               | -2.00              | -2.00              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 21.00       | 0.00 - 21.00       | -16.00 - 10.00     | -14.00 - 11.00     |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -2.21 (0.22)       | -2.63 (0.21)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.1442           |
| 投与後4週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 7.79 ± 4.57        | 6.81 ± 4.24        | -2.64 ± 4.11       | -3.30 ± 4.05       |
|       | 中央値            | 8.00               | 6.00               | -3.00              | -3.00              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 27.00       | 0.00 - 18.00       | -14.00 - 10.00     | -15.10 - 8.00      |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -2.49 (0.23)       | -3.24 (0.23)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0130           |
| 投与後6週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 7.12 ± 4.74        | 6.15 ± 4.54        | -3.30 ± 4.36       | -3.95 ± 4.25       |
|       | 中央値            | 7.00               | 5.00               | -3.00              | -4.00              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 27.00       | 0.00 - 21.00       | -17.00 - 10.00     | -23.10 - 8.00      |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -3.09 (0.25)       | -3.85 (0.24)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0202           |
| 投与後8週 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|       | 平均値±標準偏差       | 7.04 ± 4.79        | 6.08 ± 4.79        | -3.39 ± 4.65       | -4.02 ± 4.40       |
|       | 中央値            | 6.67               | 5.00               | -3.00              | -4.00              |
|       | 最小値-最大値        | 0.00 - 27.00       | 0.00 - 22.00       | -17.00 - 10.00     | -20.00 - 11.00     |
|       | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -3.18 (0.26)       | -3.96 (0.26)       |
|       | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.0255           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-509 睡眠に関する項目 (No.4, 5, 6) を除いた HAM-D-17 合計スコア (ITT-LOCF) (外国 190-902 試験) (続き)

| 評価時期               | 要約統計量          | HAM-D-17 合計スコア     |                    | 投与前からの変化量          |                    |
|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |                | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) | PBO+ESC<br>(n=299) | ESZ+ESC<br>(n=294) |
| 投与後<br>10週<br>単盲検期 | 例数             | 286                | 286                | 286                | 286                |
|                    | 平均値±標準偏差       | 6.73 ± 4.82        | 6.07 ± 4.74        | -3.69 ± 4.64       | -4.04 ± 4.44       |
|                    | 中央値            | 6.00               | 5.00               | -4.00              | -4.00              |
|                    | 最小値-最大値        | 0.00 - 27.00       | 0.00 - 23.00       | -16.00 - 10.00     | -19.00 - 8.00      |
|                    | 最小二乗平均値 (標準誤差) |                    |                    | -3.27 (0.26)       | -3.81 (0.26)       |
|                    | プラセボ群との比較      |                    |                    |                    | p=0.1205           |

PBO+ESC : プラセボ+エスシタロプラム群, ESZ+ESC : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

プラセボ群との比較は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.2.24 から抜粋)

## 2.7.6.38.4.15 HAM-D-17 反応率

ITT における HAM-D-17 の 50%反応率 (投与前の HAM-D-17 合計スコアから 50%以上減少した被験者の割合) を表 2.7.6-510 に示した。

二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) においてエスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して HAM-D-17 の 50%反応率を有意に改善した (それぞれ p=0.0065, p=0.0074, p=0.0006, p=0.0021, p=0.0007)。単盲検期の投与後 10 週では投与群間で有意差はみられなかった (p=0.3134)。

表 2.7.6-510 HAM-D-17 の 50%反応率 (ITT) (外国 190-902 試験)

| 評価時期                  |               | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) | p 値 <sup>a)</sup> |
|-----------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 二<br>重<br>盲<br>検<br>期 | 投与後1週         | 29 (9.7)                      | 51 (17.3)                        | 0.0065            |
|                       | 投与後2週         | 70 (23.4)                     | 98 (33.3)                        | 0.0074            |
|                       | 投与後4週         | 84 (28.1)                     | 122 (41.5)                       | 0.0006            |
|                       | 投与後6週         | 108 (36.1)                    | 143 (48.6)                       | 0.0021            |
|                       | 投与後8週         | 112 (37.5)                    | 151 (51.4)                       | 0.0007            |
|                       | 投与後10週 (単盲検期) | 125 (41.8)                    | 135 (45.9)                       | 0.3134            |

数値は例数, ( ) は ITT に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.10-2)

a)p値は, 層化因子を伴わない一般連関統計量を用いたCochran-Mantel-Haenszel 検定からの結果である。

## 2.7.6.38.4.16 HAM-D-17 寛解率

ITT における HAM-D-17 の寛解率 (HAM-D-17 の合計スコアが 7 以下の被験者の割合) を表 2.7.6-511 に示した。

二重盲検期 (投与後 1, 2, 4, 6, 8 週) 及び単盲検期 (投与後 10 週) においてエスゾピクロン+エスシタロプラム群はプラセボ+エスシタロプラム群と比較して HAM-D-17 寛解率を有意に改善した (それぞれ p=0.0045, p=0.0038, p&lt;0.0001, p=0.0012, p=0.0009, p=0.0245 ; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-511 HAM-D-17 寛解率 (ITT) (外国 190-902 試験)

| 評価時期  |               | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) | p 値 <sup>a)</sup> |
|-------|---------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 二重盲検期 | 投与後1週         | 42 (14.0)                     | 68 (23.1)                        | 0.0045            |
|       | 投与後2週         | 75 (25.1)                     | 106 (36.1)                       | 0.0038            |
|       | 投与後4週         | 84 (28.1)                     | 130 (44.2)                       | <0.0001           |
|       | 投与後6週         | 110 (36.8)                    | 147 (50.0)                       | 0.0012            |
|       | 投与後8週         | 114 (38.1)                    | 152 (51.7)                       | 0.0009            |
|       | 投与後10週 (単盲検期) | 116 (38.8)                    | 141 (48.0)                       | 0.0245            |

数値は例数, ( ) は ITT に対する%を示す。 (添付資料 5.3.5.1.13 の表 11.4.1.10-3)

a)p値は, 層化因子を伴わない一般連関統計量を用いたCochran-Mantel-Haenszel 検定からの結果である。

## 2.7.6.38.5 安全性の結果

## 2.7.6.38.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-512 に示した。

有害事象の発現率はプラセボ+エスシタロプラム群 67.9% (203/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 77.6% (228/294 例), 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率はプラセボ+エスシタロプラム群 13.7% (41/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 12.2% (36/294 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象はプラセボ+エスシタロプラム群 1.7% (5/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 1.0% (3/294 例) にみられた。

有害事象により治験を中止した被験者はプラセボ+エスシタロプラム群 5.4% (16/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 5.4% (16/294 例) であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であったが, 高度の有害事象がプラセボ+エスシタロプラム群 13.0% (39/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 10.2% (30/294 例) にみられた。

表 2.7.6-512 有害事象の要約 (外国 190-902 試験; 二重盲検期)

|                             | プラセボ+<br>エスシタロプラム群<br>(n=299) | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群<br>(n=294) |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 675                           | 813                              |
| 有害事象が発現した被験者数               | 203 (67.9)                    | 228 (77.6)                       |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 460                           | 587                              |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 162 (54.2)                    | 192 (65.3)                       |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 39 (13.0)                     | 30 (10.2)                        |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 5 (1.7)                       | 3 (1.0)                          |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 16 (5.4)                      | 16 (5.4)                         |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a)治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-111 から抜粋し改変)

## 2.7.6.38.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-513 に示した。

エスゾピクロン+エスシタロプラム群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ+エスシタロプラム

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

群より高い有害事象は、味覚異常（不快な味）[プラセボ+エスシタロプラム群 3.7%（11/299 例）、エスゾピクロン+エスシタロプラム群 24.1%（71/294 例）、以下同様の順序で記載] が最も多く、次いで、頭痛 [15.1%（45/299 例）、19.4%（57/294 例）]、口内乾燥 [9.4%（28/299 例）、15.6%（46/294 例）]、傾眠 [7.4%（22/299 例）、10.5%（31/294 例）] であった。なお、プラセボ+エスシタロプラム群で発現率が高かった有害事象は頭痛 15.1%（45/299 例）、悪心 14.7%（44/299 例）、鼻咽頭炎 9.7%（29/299 例）、口内乾燥 9.4%（28/299 例）であった。

また、エスゾピクロン+エスシタロプラム群でプラセボ+エスシタロプラム群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[3.7%（11/299 例）、24.1%（71/294 例）]、頭痛 [12.0%（36/299 例）、16.7%（49/294 例）]、口内乾燥 [9.4%（28/299 例）、14.6%（43/294 例）]、傾眠 [7.4%（22/299 例）、9.9%（29/294 例）] であった。なお、プラセボ+エスシタロプラム群で発現率が高かった副作用は、悪心 14.4%（43/299 例）、頭痛 12.0%（36/299 例）であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-111 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-112 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-113 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-513 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-902 試験；二重盲検期）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                          | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                   | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                       | 203 (67.9)        | 162 (54.2)        | 228 (77.6)           | 192 (65.3)        |
| 霧視（Vision blurred）                       | 6 (2.0)           | 6 (2.0)           | 6 (2.0)              | 5 (1.7)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                          | 28 (9.4)          | 28 (9.4)          | 46 (15.6)            | 43 (14.6)         |
| 悪心（Nausea）                               | 44 (14.7)         | 43 (14.4)         | 30 (10.2)            | 25 (8.5)          |
| 下痢（Diarrhoea）                            | 19 (6.4)          | 11 (3.7)          | 22 (7.5)             | 17 (5.8)          |
| 嘔吐（Vomiting）                             | 11 (3.7)          | 8 (2.7)           | 8 (2.7)              | 6 (2.0)           |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）               | 17 (5.7)          | 12 (4.0)          | 7 (2.4)              | 6 (2.0)           |
| 胃不快感（Stomach discomfort）                 | 7 (2.3)           | 6 (2.0)           | 6 (2.0)              | 5 (1.7)           |
| 便秘（Constipation）                         | 9 (3.0)           | 7 (2.3)           | 4 (1.4)              | 4 (1.4)           |
| 疲労（Fatigue）                              | 12 (4.0)          | 11 (3.7)          | 20 (6.8)             | 16 (5.4)          |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness）       | 6 (2.0)           | 3 (1.0)           | 4 (1.4)              | 3 (1.0)           |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 29 (9.7)          | 10 (3.3)          | 28 (9.5)             | 7 (2.4)           |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 12 (4.0)          | 2 (0.7)           | 19 (6.5)             | 7 (2.4)           |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 11 (3.7)          | 0 (0.0)           | 9 (3.1)              | 0 (0.0)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                          | 6 (2.0)           | 1 (0.3)           | 3 (1.0)              | 0 (0.0)           |
| 食欲減退（Decreased appetite）                 | 9 (3.0)           | 9 (3.0)           | 3 (1.0)              | 3 (1.0)           |
| 背部痛（Back pain）                           | 6 (2.0)           | 3 (1.0)           | 8 (2.7)              | 3 (1.0)           |
| 関節痛（Arthralgia）                          | 6 (2.0)           | 4 (1.3)           | 2 (0.7)              | 2 (0.7)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                          | 11 (3.7)          | 11 (3.7)          | 71 (24.1)            | 71 (24.1)         |
| 頭痛（Headache）                             | 45 (15.1)         | 36 (12.0)         | 57 (19.4)            | 49 (16.7)         |
| 傾眠（Somnolence）                           | 22 (7.4)          | 22 (7.4)          | 31 (10.5)            | 29 (9.9)          |
| 浮動性めまい（Dizziness）                        | 14 (4.7)          | 14 (4.7)          | 19 (6.5)             | 17 (5.8)          |
| 鎮静（Sedation）                             | 6 (2.0)           | 6 (2.0)           | 7 (2.4)              | 7 (2.4)           |
| リビドー減退（Libido decreased）                 | 8 (2.7)           | 7 (2.3)           | 16 (5.4)             | 16 (5.4)          |
| 不安（Anxiety）                              | 11 (3.7)          | 8 (2.7)           | 3 (1.0)              | 1 (0.3)           |
| うつ病（Depression）                          | 6 (2.0)           | 5 (1.7)           | 2 (0.7)              | 2 (0.7)           |
| 不眠症（Insomnia）                            | 6 (2.0)           | 6 (2.0)           | 0 (0.0)              | 0 (0.0)           |
| 勃起不全（Erectile dysfunction）               | 1 (1.0)           | 1 (0.3)           | 2 (2.0)              | 2 (0.7)           |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）            | 7 (2.3)           | 3 (1.0)           | 13 (4.4)             | 6 (2.0)           |
| 咳嗽（Cough）                                | 8 (2.7)           | 5 (1.7)           | 4 (1.4)              | 1 (0.3)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-111 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.5.3 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-514 に示した。

エスゾピクロン+エスシタロプラム群で有害事象発現率が最も高かった SOC は、神経系障害 [プラセボ+エスシタロプラム群 31.4% (94/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 50.0% (147/294 例), 以下同様の順序で記載] であり、次いで、胃腸障害 [33.8% (101/299 例), 34.4% (101/294 例)], 感染症および寄生虫症 [24.7% (74/299 例), 28.9% (85/294 例)] であった。なお、プラセボ+エスシタロプラム群では、胃腸障害 33.8% (101/299 例), 神経系障害 31.4% (94/299 例), 感染症および寄生虫症 24.7% (74/299 例) の順に多くみられた。

表 2.7.6-514 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用  
(外国 190-902 試験；二重盲検期)

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                                 | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|                                                                                                              | 有害事象               | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                  | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                                                       | 299                |                   | 294                   |                   |
| 合計                                                                                                           | 203 (67.9)         | 162 (54.2)        | 228 (77.6)            | 192 (65.3)        |
| 血液およびリンパ系障害<br>(Blood and lymphatic system disorders)                                                        | 0 (0.0)            | 0 (0.0)           | 4 (1.4)               | 0 (0.0)           |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                                                                                     | 5 (1.7)            | 4 (1.3)           | 2 (0.7)               | 1 (0.3)           |
| 耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)                                                                       | 7 (2.3)            | 6 (2.0)           | 4 (1.4)               | 4 (1.4)           |
| 眼障害 (Eye disorders)                                                                                          | 12 (4.0)           | 11 (3.7)          | 11 (3.7)              | 8 (2.7)           |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)                                                                            | 101 (33.8)         | 87 (29.1)         | 101 (34.4)            | 83 (28.2)         |
| 全身障害および投与局所様態 (General disorders<br>and administration site conditions)                                      | 32 (10.7)          | 22 (7.4)          | 41 (13.9)             | 34 (11.6)         |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)                                                                             | 2 (0.7)            | 0 (0.0)           | 1 (0.3)               | 0 (0.0)           |
| 免疫系障害 (Immune system disorders)                                                                              | 3 (1.0)            | 1 (0.3)           | 3 (1.0)               | 0 (0.0)           |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations)                                                                  | 74 (24.7)          | 16 (5.4)          | 85 (28.9)             | 22 (7.5)          |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and procedural complications)                                            | 9 (3.0)            | 1 (0.3)           | 15 (5.1)              | 4 (1.4)           |
| 臨床検査 (Investigations)                                                                                        | 12 (4.0)           | 10 (3.3)          | 14 (4.8)              | 9 (3.1)           |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders)                                                            | 13 (4.3)           | 13 (4.3)          | 9 (3.1)               | 8 (2.7)           |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)                                           | 28 (9.4)           | 12 (4.0)          | 29 (9.9)              | 16 (5.4)          |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞および<br>ポリープを含む) [Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 1 (0.3)            | 0 (0.0)           | 0 (0.0)               | 0 (0.0)           |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                                                             | 94 (31.4)          | 82 (27.4)         | 147 (50.0)            | 136 (46.3)        |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                                                                 | 44 (14.7)          | 37 (12.4)         | 40 (13.6)             | 38 (12.9)         |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

(付表 2.7.6-111 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-514 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用（続き）  
（外国 190-902 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|                                                                    | 有害事象               | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                  | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                             | 299                |                   | 294                   |                   |
| 合計                                                                 | 203 (67.9)         | 162 (54.2)        | 228 (77.6)            | 192 (65.3)        |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）                              | 6 (2.0)            | 6 (2.0)           | 2 (0.7)               | 2 (0.7)           |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders）           | 9 (3.0)            | 6 (2.0)           | 9 (3.1)               | 6 (2.0)           |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 25 (8.4)           | 13 (4.3)          | 29 (9.9)              | 14 (4.8)          |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 16 (5.4)           | 8 (2.7)           | 18 (6.1)              | 13 (4.4)          |
| 血管障害（Vascular disorders）                                           | 3 (1.0)            | 2 (0.7)           | 7 (2.4)               | 3 (1.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-111 から抜粋）

#### 2.7.6.38.5.4 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象

単盲検休薬期に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-515 に示した。

エスゾピクロン+エスシタロプラム群でプラセボ+エスシタロプラム群より発現率が高かった有害事象は，背部痛 [プラセボ+エスシタロプラム群 0.4% (1/235 例)，エスゾピクロン+エスシタロプラム群 1.7% (4/233 例)，以下同様の順序で記載]，鼻咽頭炎 [1.3% (3/235 例)，1.7% (4/233 例)] であった。なお，プラセボ+エスシタロプラム群で発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎 1.3% (3/235 例) であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-515 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-902 試験）

| 器官別大分類／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                               | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                                         | 235               | 233                  |
| 合計                                                                             | 31 (13.2)         | 32 (13.7)            |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                                      | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                                                            | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                        | 6 (2.6)           | 4 (1.7)              |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）                                                     | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 便秘（Constipation）                                                               | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 下痢（Diarrhoea）                                                                  | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 嘔吐（Vomiting）                                                                   | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                                                    | 2 (0.9)           | 0 (0.0)              |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                                | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 痔核（Haemorrhoids）                                                               | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 胃不快感（Stomach discomfort）                                                       | 2 (0.9)           | 0 (0.0)              |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders<br/>and administration site conditions）</u> | 2 (0.9)           | 3 (1.3)              |
| 無力症（Asthenia）                                                                  | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 疼痛（Pain）                                                                       | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 口渇（Thirst）                                                                     | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 疲労（Fatigue）                                                                    | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>感染症および寄生虫症<br/>（Infections and infestations）</u>                            | 10 (4.3)          | 10 (4.3)             |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                                          | 3 (1.3)           | 4 (1.7)              |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                                         | 0 (0.0)           | 2 (0.9)              |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                                           | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| ウイルス性胃腸炎（Gastroenteritis viral）                                                | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                                                | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                                       | 2 (0.9)           | 1 (0.4)              |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                                                            | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| インフルエンザ（Influenza）                                                             | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 腎感染（Kidney infection）                                                          | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| ウイルス感染（Viral infection）                                                        | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>傷害、中毒および処置合併症<br/>（Injury, poisoning and procedural complications）</u>      | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 熱傷（Thermal burn）                                                               | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                    | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 体重増加（Weight increased）                                                         | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| <u>筋骨格系および結合組織障害<br/>（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>     | 5 (2.1)           | 7 (3.0)              |
| 背部痛（Back pain）                                                                 | 1 (0.4)           | 4 (1.7)              |
| 筋緊張（Muscle tightness）                                                          | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。  
（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.8 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-515 単盲検休薬期に新たに発現した有害事象（外国 190-902 試験）（続き）

| 器官別大分類／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                                     | 235               | 233                  |
| 合計                                                                         | 31 (13.2)         | 32 (13.7)            |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                               | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                                     | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                                                         | 2 (0.9)           | 0 (0.0)              |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                     | 6 (2.6)           | 5 (2.1)              |
| 頭痛（Headache）                                                               | 2 (0.9)           | 2 (0.9)              |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                          | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 片頭痛（Migraine）                                                              | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛（Sinus headache）                                                  | 1 (0.4)           | 1 (0.4)              |
| 平衡障害（Balance disorder）                                                     | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 手根管症候群（Carpal tunnel syndrome）                                             | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 鎮静（Sedation）                                                               | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                         | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                                      | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| <u>腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）</u>                               | 2 (0.9)           | 0 (0.0)              |
| 夜間頻尿（Nocturia）                                                             | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 頻尿（Pollakiuria）                                                            | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| <u>生殖系および乳房障害<br/>（Reproductive system and breast disorders）</u>           | 1 (0.4)           | 0 (0.0)              |
| 膣出血（Vaginal haemorrhage） <sup>b)</sup>                                     | 1 (0.6)           | 0 (0.0)              |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害<br/>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u> | 1 (0.4)           | 5 (2.1)              |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                       | 1 (0.4)           | 2 (0.9)              |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                              | 0 (0.0)           | 2 (0.9)              |
| 肺うっ血（Pulmonary congestion）                                                 | 0 (0.0)           | 2 (0.9)              |
| 咳嗽（Cough）                                                                  | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                             | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 副鼻腔うっ血（Sinus congestion）                                                   | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| <u>皮膚および皮下組織障害<br/>（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>            | 0 (0.0)           | 2 (0.9)              |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                             | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |
| 発疹（Rash）                                                                   | 0 (0.0)           | 1 (0.4)              |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.8 から抜粋し改変）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.38.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.38.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-516 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は 8 例 15 件 [プラセボ+エスシタロプラム群 5 例 10 件 (1.7%, 5/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 3 例 5 件 (1.0%, 3/294 例)] に発現した。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-516 死亡以外の重篤な有害事象 (外国 190-902 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA (基本語) | 重症度 | 転帰<br>持続期間 <sup>c)</sup> | 中止の<br>有無        | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------|-----|--------------------------|------------------|----------------|
| 0357010   | 64<br>女  | プラセボ群<br>43 日後                         | 卵巣癌                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 継続               | 関連なし           |
| 1069017   | 48<br>女  | プラセボ群<br>52 日後                         | 頭痛                   | 高度  | 回復<br>5 日間               | 継続               | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>52 日後                         | 高血圧                  | 高度  | 回復<br>5 日間               | 継続               | 関連なし           |
| 1082045   | 42<br>男  | プラセボ群<br>10 日後                         | 転倒                   | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>1 日間    | 中止               | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>10 日後                         | 関節脱臼                 | 高度  | 未回復<br>—                 | 中止               | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>10 日後                         | アルコール離脱症候群           | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>6 日間    | 中止               | 関連なし           |
| 1219014   | 26<br>女  | プラセボ群<br>4 日後                          | 胆嚢炎                  | 高度  | 回復<br>7 日間               | 中止               | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>4 日後                          | 胆石症                  | 高度  | 回復<br>7 日間               | 中止               | 関連なし           |
| 1243005   | 38<br>女  | プラセボ群<br>15 日後                         | 過量投与                 | 高度  | 回復<br>1 日間               | 中止               | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>15 日後                         | 傾眠                   | 中等度 | 回復<br>1 日間               | 中止               | おそらく関<br>連あり   |
| 0334031   | 47<br>女  | 3 mg 群<br>15 日後                        | 喘息                   | 中等度 | 回復<br>5 日間               | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし           |
| 1043022   | 29<br>女  | 3 mg 群<br>53 日後                        | 胆石症                  | 高度  | 未回復<br>—                 | 中止               | 関連なし           |
| 1095021   | 35<br>男  | 3 mg 群<br>11 日後                        | 脳振盪                  | 軽度  | 回復<br>1 日間               | 中止               | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>11 日後                        | 多発性骨折                | 中等度 | 未回復<br>—                 | 中止               | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>11 日後                        | 意識消失                 | 高度  | 回復<br>1 日間               | 中止               | 関連あるか<br>もしれない |

a) プラセボ群：プラセボ+エスシタロプラム群, 3 mg 群：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

b) 治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

c) 持続期間は (転帰日-発現日) +1 日により算出

d) 重篤な有害事象の発現により治験薬の投与を一時中断した。

(添付資料 5.3.5.1.13 の付表 16.2.10.3, 付表 16.2.10.4 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-517 に示した。

中止に至った有害事象は 32 例 38 件 [プラセボ+エスシタロプラム群 16 例 20 件 (5.4%, 16/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 16 例 18 件 (5.4%, 16/294 例)] であった。

中止に至った有害事象のうち, プラセボ+エスシタロプラム群 13 例 14 件, エスゾピクロン+エスシタロプラム群 14 例 16 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6-517 中止に至った有害事象 (外国 190-902 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA (基本語) | 重症度 | 転帰<br>持続期間 <sup>c)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------|-----|--------------------------|-----|----------------|
| 0334026   | 47<br>男  | プラセボ群<br>14 日後                         | 性機能不全                | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0340007   | 52<br>男  | プラセボ群<br>9 日後                          | 注意力障害                | 高度  | 回復<br>3 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0340008   | 44<br>男  | プラセボ群<br>1 日後                          | 不安                   | 高度  | 回復<br>1 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0340014   | 51<br>女  | プラセボ群<br>0 日後                          | 不安                   | 中等度 | 回復<br>8 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0345003   | 57<br>男  | プラセボ群<br>0 日後                          | 傾眠                   | 高度  | 回復<br>10 日間              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0850012   | 51<br>男  | プラセボ群<br>13 日後                         | 不安                   | 高度  | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連なし           |
| 1063011   | 23<br>男  | プラセボ群<br>22 日後                         | 不安                   | 中等度 | 回復<br>14 日間              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1065006   | 57<br>男  | プラセボ群<br>1 日後                          | 激越                   | 高度  | 回復<br>5 日間               | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1076004   | 31<br>男  | プラセボ群<br>1 日後                          | 鎮静                   | 中等度 | 回復<br>5 日間               | 非重篤 | 関連あり           |
| 1082023   | 26<br>女  | プラセボ群<br>16 日後                         | うつ病                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1082045   | 42<br>男  | プラセボ群<br>10 日後                         | 転倒                   | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>1 日間    | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>10 日後                         | 関節脱臼                 | 高度  | 未回復<br>—                 | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>10 日後                         | アルコール離脱症候群           | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>6 日間    | 重篤  | 関連なし           |
| 1087013   | 51<br>女  | プラセボ群<br>15 日後                         | 発疹                   | 中等度 | 回復<br>13 日間              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1095035   | 29<br>女  | プラセボ群<br>2 日後                          | 注意力障害                | 高度  | 回復<br>3 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1219014   | 26<br>女  | プラセボ群<br>4 日後                          | 胆嚢炎                  | 高度  | 回復<br>7 日間               | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>4 日後                          | 胆石症                  | 高度  | 回復<br>7 日間               | 重篤  | 関連なし           |

a) プラセボ群 : プラセボ+エスシタロプラム群, 3 mg 群 : エスゾピクロン+エスシタロプラム群

b) 治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

c) 持続期間は (転帰日-発現日) +1 日により算出

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-517 中止に至った有害事象（外国 190-902 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>持続期間 <sup>c)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|---------------------|-----|--------------------------|-----|----------------|
| 1234003   | 31<br>男  | プラセボ群<br>1 日後                          | 不安                  | 高度  | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1243005   | 38<br>女  | プラセボ群<br>15 日後                         | 過量投与                | 高度  | 回復<br>1 日間               | 重篤  | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | プラセボ群<br>15 日後                         | 傾眠                  | 中等度 | 回復<br>1 日間               | 重篤  | おそらく関<br>連あり   |
| 0345007   | 39<br>男  | 3 mg 群<br>30 日後                        | 歯感染                 | 中等度 | 回復<br>11 日間              | 非重篤 | 関連なし           |
| 0353001   | 38<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後                         | 嗜眠                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0357006   | 52<br>女  | 3 mg 群<br>17 日後                        | 幻覚                  | 中等度 | 回復<br>3 日間               | 非重篤 | 関連あり           |
| 0445009   | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後                         | 頭痛                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1043022   | 29<br>女  | 3 mg 群<br>53 日後                        | 胆石症                 | 高度  | 未回復<br>—                 | 重篤  | 関連なし           |
| 1068018   | 46<br>男  | 3 mg 群<br>30 日後                        | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>18 日間              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1069010   | 31<br>男  | 3 mg 群<br>8 日後                         | 傾眠                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あり           |
| 1082005   | 35<br>女  | 3 mg 群<br>17 日後                        | ざ瘡                  | 中等度 | 回復<br>9 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1083011   | 49<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後                         | 鎮静                  | 高度  | 回復<br>5 日間               | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1094001   | 24<br>男  | 3 mg 群<br>21 日後                        | 異常感                 | 高度  | 回復<br>1 日間               | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 1095012   | 21<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後                         | 振戦                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1095017   | 35<br>男  | 3 mg 群<br>42 日後                        | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>5 日間               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1095021   | 35<br>男  | 3 mg 群<br>11 日後                        | 脳振盪                 | 軽度  | 回復<br>1 日間               | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>11 日後                        | 多発性骨折               | 中等度 | 未回復<br>—                 | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>11 日後                        | 意識消失                | 高度  | 回復<br>1 日間               | 重篤  | 関連あるか<br>もしれない |
| 1096015   | 47<br>男  | 3 mg 群<br>26 日後                        | 血流感覚                | 中等度 | 回復<br>14 日間              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 1121011   | 30<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後                         | 丘疹                  | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あり           |
| 1243004   | 38<br>女  | 3 mg 群<br>18 日後                        | パニック発作              | 中等度 | 未回復<br>—                 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

a) プラセボ群：プラセボ+エスシタロプラム群, 3 mg 群：エスゾピクロン+エスシタロプラム群

b) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 0 日後として算出）

c) 持続期間は（転帰日-発現日）+1 日により算出

（添付資料5.3.5.1.13の付表16.2.10.5から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.38.5.7 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者数を表 2.7.6-518 に示した。臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は「異常値の基準」を設定し、この基準に該当する検査値を集計した。

臨床的に重要な臨床検査値異常の発現率は投与群間で同様であった。臨床的に重要な臨床検査値異常のうち発現率が高いものは、尿潜血〔プラセボ+エスシタロプラム群 15.1% (45/299 例) , エスゾピクロン+エスシタロプラム群 18.0% (53/294 例) 〕であった。

表 2.7.6-518 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-902 試験）

| 検査項目                        | 投与群 <sup>a)</sup> | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |           |
|-----------------------------|-------------------|----------------|-----------|
|                             |                   | 低値             | 高値        |
| SGPT (ALT)<br>(U/L)         | プラセボ群             | －              | 1 (0.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 0 (0.0)   |
| 重炭酸塩 (mEq/L)                | プラセボ群             | 1 (0.3)        | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 総ビリルビン<br>(mg/dL)           | プラセボ群             | －              | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 3 (1.0)   |
| クロール (mEq/L)                | プラセボ群             | 1 (0.3)        | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| グルコース (mg/dL)               | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 4 (1.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 1 (0.3)        | 4 (1.4)   |
| カリウム (mEq/L)                | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 1 (0.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 2 (0.7)        | 1 (0.3)   |
| マグネシウム<br>(mEq/L)           | プラセボ群             | 1 (0.3)        | 3 (1.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 血 中 尿 素 窒 素<br>(mg/dL)      | プラセボ群             | －              | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 1 (0.3)   |
| 尿酸 (mg/dL)                  | プラセボ群             | －              | 1 (0.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 1 (0.3)   |
| 好酸球 (%)                     | プラセボ群             | －              | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 2 (0.7)   |
| ヘモグロビン (g/dL)               | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 1 (0.3)        | 0 (0.0)   |
| 好中球 (%)                     | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 1 (0.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 血小板数 (×10 <sup>9</sup> /L)  | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 1 (0.3)        | 0 (0.0)   |
| 赤血球数 (×10 <sup>12</sup> /L) | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 3 (1.0)   |
| 白血球数 (×10 <sup>9</sup> /L)  | プラセボ群             | 0 (0.0)        | 1 (0.3)   |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   |
| 尿潜血                         | プラセボ群             | －              | 45 (15.1) |
|                             | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 53 (18.0) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

a) プラセボ群: プラセボ+エスシタロプラム群, エスゾピクロン 3 mg 群: エスゾピクロン+エスシタロプラム群

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-518 臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（外国 190-902 試験）（続き）

| 検査項目    | 投与群 <sup>a)</sup> | 臨床的に重要な臨床検査値異常 |         |
|---------|-------------------|----------------|---------|
|         |                   | 低値             | 高値      |
| 尿中グルコース | プラセボ群             | －              | 2 (0.7) |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 2 (0.7) |
| 尿中タンパク  | プラセボ群             | －              | 3 (1.0) |
|         | エスゾピクロン 3 mg 群    | －              | 1 (0.3) |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

a) プラセボ群: プラセボ+エスシタロプラム群, エスゾピクロン 3 mg 群: エスゾピクロン+エスシタロプラム群

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.5 から抜粋)

## 2.7.6.38.5.8 血圧及び心拍数

バイタルサイン（呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重）は投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8 週, 投与終了時, 投与後 10 週に測定した。バイタルサインの投与前から投与終了時の変化量を表 2.7.6-519 に示した。

呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温, 体重の投与前からの平均変化量は, プラセボ+エスシタロプラム群, エスゾピクロン+エスシタロプラム群で同様であった。

表 2.7.6-519 バイタルサインの投与前からの平均変化量（外国 190-902 試験）

| 項目              |                | プラセボ群 <sup>a)</sup><br>(n=299) | エスゾピクロン<br>3 mg 群 <sup>a)</sup><br>(n=294) |
|-----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 120.1                          | 120.1                                      |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.7                           | -1.7                                       |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値           | 75.2                           | 75.7                                       |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.5                            | -0.6                                       |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値           | 73.5                           | 74.1                                       |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.8                           | -2.1                                       |
| 体温 (°C)         | 投与前値           | 36.61                          | 36.61                                      |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.01                           | -0.03                                      |
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値           | 16.5                           | 16.4                                       |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | -0.1                           | 0.0                                        |
| 体重 (kg)         | 投与前値           | 79.74                          | 77.50                                      |
|                 | 投与前から投与終了時の変化量 | 0.27                           | 0.06                                       |

a) プラセボ群: プラセボ+エスシタロプラム群, エスゾピクロン 3 mg 群: エスゾピクロン+エスシタロプラム群

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.6 から抜粋)

臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現率はプラセボ+エスシタロプラム群, エスゾピクロン+エスシタロプラム群で同様であり, 発現率の高いものは体温低下 [プラセボ+エスシタロプラム群 4.0% (12/299 例), エスゾピクロン+エスシタロプラム群 4.4% (13/294 例)] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.38.6 結論**

不安及び不眠症患者におけるエスゾピクロンとエシタロプラムの併用療法（エスゾピクロン+エシタロプラム群）は、プラセボ+エシタロプラム群に比較して睡眠評価項目（睡眠潜時，総睡眠時間，中途覚醒時間，睡眠の質を含む），翌日の不眠症評価，不安の評価項目（HAM-A 合計点及び各項目の点数，HAM-A に基づく反応率及び寛解率及び CGI 寛緩率），うつ病の評価項目（HAM-D17 合計点，HAM-D-17 及び Bech and Meier scales に基づく反応率，寛解率）を有意に改善した。8 週間を超える投与において耐性はみられなかった。エスゾピクロン投与終了後の睡眠又は不安に関する評価データの併合解析によりこれらに対する反跳性はみられなかった。また，エスゾピクロン投与終了後の後観察期間中（単盲検期）に新たに発現した中止に至った有害事象はみられなかった。エスゾピクロンとエシタロプラムの併用療法は，プラセボ+エシタロプラム群に比較して良好な忍容性を示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.39 外国 190-060 試験 [原発性不眠症患者を対象とした日中活動及び自動車運転技能に対する影響を検討した臨床第Ⅲ相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.4.7)

**2.7.6.39.1 試験方法**

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの日中活動及び翌日の自動車運転技能に対する影響の検討を目的として、二重盲検クロスオーバー試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-520 に示した。

表 2.7.6-520 試験方法の概略 (外国 190-060 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-060                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 目的        | <p>主目的：<br/>原発性不眠症患者にエスゾピクロンを夜投与し、ブレーキ反応時間により測定された翌日の自動車運転技能に及ぼす影響を調査する。</p> <p>副次目的：<br/>原発性不眠症患者にエスゾピクロンを夜投与し、翌朝の認知機能、精神運動機能に及ぼす影響を評価する。更に、PSG により睡眠構築を測定する。</p>                                                                                                                                                                                                             |
| 治験デザイン    | 単施設、プラセボ対照、クロスオーバー、二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象        | 原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 選択基準      | <p>(1)年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者</p> <p>(2)既往歴、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、医師による身体所見により健康状態が良好であるとされた者</p> <p>(3)DSM-IV で原発性不眠症と診断された者</p> <p>(4)同意文書に署名した者</p> <p>(5)BMI が 18 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 以下の者</p> <p>(6)医師に登録された者</p> <p>(7)自動車運転免許を取得後、少なくとも 1 年間経過しており日常的に自動車の運転を行っている者</p> <p>(8)調査票により 1 夜の睡眠潜時が 30 分以上である者</p> <p>(9)調査票により 1 夜の総睡眠時間が 6.5 時間以下である者</p> |
| 除外基準      | <p>(1)向精神薬を併用している者</p> <p>(2)治験期間中に経口剤、経皮剤、子宮内避妊器具（黄体ホルモン剤は避妊薬として使用されるミレーナ等）又は徐放性避妊薬、非ステロイド性鎮痛薬（イブプロフェン等）、アセトアミノフェンを除く薬剤を使用する者。処方中の医療用医薬品や一般用医薬品の睡眠薬を服用している場合は 7 日間の休薬期間が必要となる。</p> <p>(3)原発性不眠症以外の睡眠障害又は症状（むずむず脚症候群、睡眠時無呼吸等）と診断された者</p> <p>(4)臨床上問題となる精神疾患の既往、薬剤アレルギー、悪性腫瘍又は慢性的な薬物乱用（アルコール乱用を含む）がある者</p>                                                                      |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-520 試験方法の概略（外国 190-060 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)          | <p>(5) 临床上問題となる心血管系，呼吸器系，肝臓，腎臓，消化器系，内分泌系，神経学的，血液学的疾患又は異常を有する者</p> <p>(6) 医師により临床上問題とならないと判断された異常を除き，ある特定の臨床検査，生化学的，血液学的な異常を有する者</p> <p>(7) 治験薬に対する過敏症を有する者</p> <p>(8) 原発性不眠症を除く睡眠／起床サイクル（交代勤務従事者等）が治験の結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある者</p> <p>(9) 妊婦，授乳中の女性，有効な避妊法を行っていない妊娠の可能性のある女性</p> <p>(10) 1日に5本以上のタバコを喫煙する習慣のある者</p> <p>(11) 1日のカフェイン摂取量がコップ又はグラス5杯以上の者</p> <p>(12) アルコール又は薬物依存症の既往がある者，又は1週間の飲酒量が女性では14単位以上，男性では21単位以上である者</p> <p>(13) 他の治験に参加している者，又は90日以内に治験に参加した者</p> <p>(14) 医師，又は評価者である者</p> |
| 使用薬剤                  | エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | <p>二重盲検期に投与し，各2期にわたり無作為化を行った。</p> <p>各期において就寝時（22時30分）に150 mLの水とともに経口投与した。エスゾピクロン 3 mg 又はプラセボを各2期（夜）において単回投与した。</p> <p>投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 併用薬剤<br>併用療法          | <p>被験者は新たな薬剤やサプリメントを服用する前に実施医療機関の医師や治験協力者に相談することとした。</p> <p>投与期間に使用する薬剤は必要最低限とした。慢性的に使用できる薬剤として経口避妊薬のみ許容した。アセトアミノフェンやイブプロフェンの頓用での使用は許容した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 表 2.7.6-521 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 評価項目                  | <p>有効性：<br/>ブレイキ反応時間（主要評価項目），DSST，Leeds Sleep Evaluation Questionnaire，持続的トラッキング課題，Leeds Analogue Rating Scales，スタンバークの短期記憶課題処理，Rapid Visual Information Processing，中心フリッカー値，選択反応時間</p> <p>安全性：<br/>有害事象，臨床検査，バイタルサイン</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 解析方法                  | 主要評価項目であるブレイキ反応時間の解析は，固定効果として被験者，投与群，期間を因子に含んだ分散分析（ANOVA）モデルにおいて実施した。その他の副次評価項目についても主要評価項目と同様の解析を実施した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 症例数の<br>設定根拠          | 23例を対象に実施したプラセボ対照試験のブレイキ反応時間のエフェクトサイズ，標準誤差がそれぞれ 33.41(ms)，14.54(ms)であったことを参考にして本治験の必要症例数を算出した。上記の場合，80%の検出力を得るには35例が必要になり，32例では75.2%の検出力が得られる。選択反応時間の合計反応時間に該当するエフェクトサイズ，標準誤差はそれぞれ 126.56(ms)，9.89(ms)であり，検出力80%で12例必要となる。よって目標症例数を32例に設定した。                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-520 試験方法の概略（外国 190-060 試験）（続き）

| 項 目   | 内 容           |
|-------|---------------|
| 目標症例数 | 32 例          |
| 実施施設  | 1 施設（英国）      |
| 実施期間  | 20 年 月～20 年 月 |

表 2.7.6-521 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-060 試験）

| 観察・検査項目                              | 治験前     | 投与期間  |       | 治験終了 |
|--------------------------------------|---------|-------|-------|------|
|                                      | スクリーニング | 第 1 期 | 第 2 期 |      |
| 時期（日）                                | 1       | 4     | 3     | 1    |
| 同意取得                                 | ○       |       |       |      |
| 被験者背景                                | ○       |       |       |      |
| 医学的健康度調査票                            | ○       |       |       |      |
| 身体所見                                 | ○       |       |       | ○    |
| 心電図                                  | ○       |       |       | ○    |
| 血液検査, 尿検査                            | ○       |       |       | ○    |
| バイタルサイン                              | ○       | ○     | ○     | ○    |
| 尿中薬物検査／妊娠検査                          | ○       | ○     | ○     | ○    |
| 疾患及び治療の有無の確認                         | ○       | ○     | ○     | ○    |
| 睡眠脳波                                 |         | ○     | ○     |      |
| ブレイキ反応時間                             |         | ○     | ○     |      |
| DSST                                 |         | ○     | ○     |      |
| Leeds Sleep Evaluation Questionnaire |         | ○     | ○     |      |
| 持続的トラッキング課題                          |         | ○     | ○     |      |
| Leeds Analogue Rating Scales         |         | ○     | ○     |      |
| スタンバークの短期記憶課題処理                      |         | ○     | ○     |      |
| Rapid Visual Information Processing  |         | ○     | ○     |      |
| 中心フリッカー値                             |         | ○     | ○     |      |
| 選択反応時間                               |         | ○     | ○     |      |
| 治験薬投与                                |         | ○     | ○     |      |
| 有害事象                                 |         | ○     | ○     | ○    |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.39.2 症例の内訳**

32 例が本治験に組み入れられ、全例を評価可能な解析対象集団 (Evaluable Population)、安全性解析対象集団として採用した。

**2.7.6.39.3 被験者背景**

本治験の評価可能な解析対象集団 32 例における被験者背景を表 2.7.6-522 に示した。

表 2.7.6-522 被験者背景 (外国 190-060 試験)

| 項目                       | 分類       | 評価可能な解析対象集団<br>(n=32) |
|--------------------------|----------|-----------------------|
| 性別                       | 男        | 10 (31.3)             |
|                          | 女        | 22 (68.8)             |
| 身長 (m)                   | 平均値±標準偏差 | 1.74 ± 0.09           |
|                          | 最小値-最大値  | 1.58 - 1.91           |
| 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差 | 76.41 ± 13.1          |
|                          | 最小値-最大値  | 49.2 - 101            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差 | 25.14 ± 3.09          |
|                          | 最小値-最大値  | 19.5 - 31.9           |

(添付資料 5.3.5.4.7 の表 14.4.1 から抜粋)

性別の数値は例数, ( ) 内は%を示す。

**2.7.6.39.4 有効性の結果**

本項では主要評価項目であるブレーキ反応時間の結果を示した。

エスゾピクロン 3 mg 群の自動車運転能力をプラセボ群と比較するため、アナログによるブレーキ反応時間を投与後 9.5 時間 (午前 8~9 時の投与後 9.5~10.25 時間) に測定した。ブレーキ反応時間は車のボンネットに設置したライトがランダムに点滅した時点でブレーキペダルを踏んで消すまでの速さ (時間) を 25 回測定した。主要な解析項目は平均ブレーキ反応時間 (ms) とした。

プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群のブレーキ反応時間の要約統計量を表 2.7.6-523 に示した。投与群間でブレーキ反応時間に有意差はなかった。

表 2.7.6-523 ブレーキ反応時間 (ms) (評価可能な解析対象集団) (外国 190-060 試験)

| 投与群            | 評価時期       | 例数 | 平均値±標準偏差          | 標準誤差    | 中央値     | 最小値-最大値         |
|----------------|------------|----|-------------------|---------|---------|-----------------|
| 投与前            |            | 32 | 607.615 ± 93.3876 | 16.5087 | 599.395 | 478.52 - 828.95 |
| プラセボ群          | 投与後 9.5 時間 | 31 | 602.824 ± 85.8830 | 15.4250 | 585.430 | 483.71 - 808.16 |
|                | 投与前からの変化量  | 31 | -3.576 ± 40.9440  | 7.3538  | -2.929  | -92.11 - 95.55  |
| エスゾピクロン 3 mg 群 | 投与後 9.5 時間 | 31 | 610.268 ± 95.7136 | 17.1907 | 579.297 | 505.27 - 868.59 |
|                | 投与前からの変化量  | 31 | 5.349 ± 54.2797   | 9.7489  | -0.625  | -106.56 - 95.39 |

(添付資料 5.3.5.4.7 の表 16.1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.39.5 安全性の結果****2.7.6.39.5.1 有害事象の発現率**

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-524 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 22.6% (7/31 例), 51.6% (16/31 例) であった。高度な有害事象はみられなかった。有害事象の発現により治験を中止した被験者はプラセボ群に 1 例みられたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 3 mg 群でそれぞれ 12.9% (4/31 例), 45.2% (14/31 例) であった。

死亡例, 重篤な有害事象が発現した被験者はなかった。

表 2.7.6-524 有害事象の要約（外国 190-060 試験）

|                             | プラセボ群<br>(n=31) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=31) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 10              | 27                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 7 (22.6)        | 16 (51.6)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 5               | 25                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 4 (12.9)        | 14 (45.2)                   |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                     |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 1 (3.2)         | 0 (0.0)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「関連あり (yes)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.5.4.7の表4, 付表2.7.6-114から抜粋し改変)

**2.7.6.39.5.2 有害事象及び副作用**

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6-525 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 味覚異常 [プラセボ群 0.0% (0/31 例), エスゾピクロン 3 mg 群 22.6% (7/31 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 疲労 [0.0% (0/31 例), 12.9% (4/31 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 6.5% (2/31 例) であった。

重症度別の有害事象を付表 2.7.6-115 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-525 有害事象及び副作用（外国 190-060 試験）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | プラセボ群    |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |           |
|------------------------------------|----------|----------|-------------------|-----------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象     | 副作用      | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                             | 31       |          | 31                |           |
| 合計                                 | 7 (22.6) | 4 (12.9) | 16 (51.6)         | 14 (45.2) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 味覚異常（Dysgeusia）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 7 (22.6)          | 7 (22.6)  |
| 悪心（Nausea）                         | 1 (3.2)  | 1 (3.2)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 疲労（Fatigue）                        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (12.9)          | 4 (12.9)  |
| 嗜眠（Lethargy）                       | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness） | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 健忘（Amnesia）                        | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 協調運動異常（Coordination abnormal）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 注意力障害（Disturbance in attention）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 頭痛（Headache）                       | 2 (6.5)  | 2 (6.5)  | 2 (6.5)           | 1 (3.2)   |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 回転性めまい（Vertigo）                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 抑うつ気分（Depressed mood）              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 錯覚（Illusion）                       | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 傾眠（Somnolence）                     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 易刺激性（Irritability）                 | 1 (3.2)  | 1 (3.2)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 1 (3.2)   |
| 鼻閉（Nasal congestion）               | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| あくび（Yawning）                       | 1 (3.2)  | 1 (3.2)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 皮膚刺激（Skin irritation）              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 0 (0.0)   |
| 皮膚炎（Dermatitis）                    | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）         | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）            | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver 8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あり（yes）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-114 から抜粋）

## 2.7.6.39.5.3 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用

器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-526 に示した。

エスゾピクロン 3 mg 群で有害事象発現率が最も高かった SOC は，胃腸障害［プラセボ群 3.2%（1/31 例），エスゾピクロン 3 mg 群 25.8%（8/31 例），以下同様の順序で記載］であり，次いで，神経系障害［6.5%（2/31 例），16.1%（5/31 例）］，全身障害および投与局所様態［3.2%（1/31 例），16.1%（5/31 例）］であった。なお，プラセボ群では，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」［ともに 6.5%（2/31 例）］に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-526 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用（外国 190-060 試験）

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                        | プラセボ群    |          | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |           |
|---------------------------------------------------------------------|----------|----------|-------------------|-----------|
|                                                                     | 有害事象     | 副作用      | 有害事象              | 副作用       |
| 解析対象例数                                                              | 31       |          | 31                |           |
| 合計                                                                  | 7 (22.6) | 4 (12.9) | 16 (51.6)         | 14 (45.2) |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）                                    | 1 (3.2)  | 1 (3.2)  | 8 (25.8)          | 8 (25.8)  |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 5 (16.1)          | 5 (16.1)  |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                     | 2 (6.5)  | 2 (6.5)  | 5 (16.1)          | 4 (12.9)  |
| 精神障害（Psychiatric disorders）                                         | 1 (3.2)  | 1 (3.2)  | 3 (9.7)           | 3 (9.7)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）  | 2 (6.5)  | 1 (3.2)  | 2 (6.5)           | 2 (6.5)   |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders）             | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 1 (3.2)           | 0 (0.0)   |
| 免疫系障害（Immune system disorders）                                      | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural complications）   | 1 (3.2)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)   |

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あり（yes）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-114 から抜粋）

## 2.7.6.39.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.39.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.39.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象はなかった。

## 2.7.6.39.5.4.3 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-517 に示した。本治験において中止に至った有害事象は 1 例 1 件であった。被験者は第 I 期でプラセボ投与後、インフルエンザ様疾患の発現により第 II 期では投与を受けなかった。

## 2.7.6.39.5.5 臨床検査値

臨床上問題となる臨床検査値異常を示した被験者はみられなかった。

## 2.7.6.39.5.6 血圧、心拍数及び心電図

バイタルサイン（仰臥位血圧、心拍数）は来院ごとに測定した。本治験では臨床上問題となる測定値を示した被験者はみられなかった。

心電図について臨床上問題となる変化はみられなかったが、1 例において治験終了時の QTc 間隔が 527 ms を示した被験者がみられた。QTc 値は臨床的に重要な値であるが、目視による心電図には変化はみられなかったことから、治験責任医師により QTc 値は臨床上問題はないと判断された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.39.6 結論**

エスゾピクロン 3 mg を原発性不眠症患者に就寝時投与後、翌朝（投与後の約 10 時間）に閉鎖系道路で自動車運転機能を測定したところ、ブレーキ反応時間に及ぼす持越し効果はみられなかった。また、認知機能、精神運動機能評価に及ぼす客観的な持ち越し効果もみられなかった。エスゾピクロン投与後、気分や筋肉運動の協調に及ぼす影響はみられなかった。睡眠に関しては、睡眠潜時や睡眠の質は、翌朝の覚醒や行動に悪影響を及ぼすことなく有意な改善効果がみられた。エスゾピクロン群はプラセボ群と比較して睡眠効率の増加や総睡眠時間の延長がみられ、睡眠潜時の短縮、睡眠後の覚醒回数を減少させた。エスゾピクロンを単回投与した結果、良好な忍容性がみられた。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40 外国 190-904 試験 [高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]

(添付資料番号 5.3.5.1.14)

## 2.7.6.40.1 試験方法

高齢者原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-527 に示した。

表 2.7.6-527 試験方法の概略 (外国 190-904 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-904                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 目的        | <p>主目的：<br/>高齢者原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 12 週間投与し、長期投与時における安全性及び有効性を評価する。</p> <p>副次目的：<br/>(1)主観的な睡眠評価によりエスゾピクロンの有効性を評価する。<br/>(2)QOL 及び日中の居眠りの合計時間を含む翌日の不眠症状に対するエスゾピクロンの影響を評価する。<br/>(3)中止後の影響（反跳性不眠等）を評価する。<br/>(4)アクチグラフを用いた客観的な睡眠評価によりエスゾピクロンの影響を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 治験デザイン    | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象        | 高齢者原発性不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 選択基準      | <p>(1)英語での会話，読解，理解ができ，治験実施計画書を理解し遵守することが可能な者。治験参加前に被験者の秘密が保全される旨を含め，同意文書に署名した者。</p> <p>(2)DSM-IV で原発性不眠症と診断され，以下の条件を満たす者</p> <p>1)過去 1 ヶ月にわたり総睡眠時間が 6 時間以下である場合が 1 週間に 3 回以上</p> <p>2)過去 1 ヶ月にわたり中途覚醒時間が 45 分以上である場合が 1 週間に 3 回以上</p> <p>(3)通常の就寝時刻が午後 9 時から午前 12 時の間である者</p> <p>(4)同意取得時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下の男女</p> <p>(5)Mini-mental state examination (MMSE) のスコアが 28 以上の者</p> <p>(6)女性是不妊手術を行った者，又は閉経（少なくとも 1 年間は無月経である）後，1 年以上経過した者。</p> <p>(7)スクリーニング時の身体所見，既往歴において，健康状態が良好である者（臨床上問題となる異常が存在するかにより判断する）。臨床上問題となる臨床検査値の異常がない者。</p> |
| 除外基準      | <p>(1)DSM-IV 第 I 軸の医学的な障害の現病を有する者又は Visit 1 の 6 ヶ月以内に医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する際に影響を及ぼすような精神障害を有する者</p> <p>(2)医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する際に影響を及ぼすような DSM-IV 第 II 軸のパーソナリティ障害又はその他のパーソナリティ障害の既往を有する者</p> <p>(3)その他の原発性睡眠障害（睡眠時無呼吸，むずむず脚症候群，周期性四肢運動障害等），二次性の睡眠障害又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある医学的又は精神的な障害（慢性疼痛，良性前立腺肥大症等）を有する者</p>                                                                                                                                                                                                                             |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-527 試験方法の概略（外国 190-904 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(4)概日リズム障害の既往を有する者、又は標準時間帯よりも 3 時間帯を超えて旅行した者、又は交代勤務従事者や夜間勤務従事者</p> <p>(5)臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又はこれらの障害の既往を有する者</p> <p>(6)Visit 1 に臨床上問題となる心電図の異常がみられる者</p> <p>(7)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者</p> <p>(8)過去にゾピクロン又はエスゾピクロンの治験に参加したことのある者、又は過去にゾピクロン又はエスゾピクロン、製剤中に含まれる薬物を服用した者</p> <p>(9)本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> <p>(10)過去 5 年以内に悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者</p> <p>(11)過去 6 ヶ月以内に薬物、もしくはアルコールの乱用歴又は依存症がある者、又は治験期間中にアルコール飲料の摂取又は脱法薬物の使用を避けることができない者</p> <p>(12)HIV 陽性、B 型肝炎、C 型肝炎の病歴が確認できる者</p> <p>(13)スクリーニング時前の 30 日以内から治験終了後の 30 日まで治験に参加した又はしている者、あるいは治験に参加する予定のある者</p> <p>(14)治験期間中に何らかの理由で入院（手術予定等）する可能性のある者</p> <p>(15)治験関係者又は治験関係者と関係を有する者</p> |
| 使用薬剤                | エスゾピクロン 2 mg, プラセボ（錠剤）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>単盲検期にはプラセボ 1 錠を就寝直前に服薬した。二重盲検期にはエスゾピクロン 2 mg 又はプラセボのいずれか 1 錠を就寝直前に服薬した。</p> <p>•Visit 1 から Visit 2 の 1 週間の単盲検期ではプラセボ錠を含む 10 錠（7±3 日分）1 カード分を被験者に渡し、就寝直前に経口にて服薬した。</p> <p>•Visit 7 開始前の 2 週間の単盲検期ではプラセボ錠を含む 10 錠（14±6 日分）2 カード分を被験者に渡し、就寝直前に経口にて服薬した。</p> <p>•12 週間の二重盲検期では Visit 3, 4, 5 及び 6 にエスゾピクロン 2 mg 錠又はプラセボ錠を含む 10 錠（21±9 日分）3 カード分を被験者に渡し、就寝直前に経口にて服薬した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 併用薬剤<br>併用療法        | <p>治験実施計画書に規定された以下の薬剤の使用は禁止した。</p> <p>睡眠薬、鎮静剤、抗不安薬、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗うつ薬、強力な CYP3A4 阻害剤、カフェイン含有製剤、フェニルプロパノールアミン含有製剤、エフェドリン含有製剤、睡眠を補助する目的で使用される一般用医薬品、鎮静性抗ヒスタミン剤／乗り物酔いを防ぐ目的で使用される薬剤、Flexeril、セントジョーンズワート、セイヨウカノコソウ、メラトニン、カバ、Alluna、カリソプロドール（Soma）</p> <p>以下の薬剤はスクリーニング時（Visit 1）前の 60 日間用量を変更せずに使用し、治験期間中に同一用量での使用を維持するのであれば併用可能とした。</p> <p>プロザック／Sarafem（フルオキセチン）、ゾロフト（セルトラリン）、パキシル（パロキセチン）、セレкса（シタロプラム）、レキサプロ（シュウ酸エシタロプラム）</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-527 試験方法の概略（外国 190-904 試験）（続き）

| 項 目                       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-----------------|-----|-------------------|------|-------|--|-----------------|--|-------------------|--|--------------------|---------|--|--------------|--|--------------|--|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジ<br>ュール | 表 2.7.6-528 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 評価項目                      | 有効性：<br>主要評価項目：総睡眠時間<br>副次評価項目：睡眠潜時， 中途覚醒時間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           | 安全性：<br>有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），身体<br>所見，神経学的検査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 解析方法                      | 有効性及び安全性の評価項目の解析はすべて ITT（無作為化され，二重盲検期<br>に 1 回でも治験薬の投与を受けた全被験者）で実施した。主要評価項目である<br>総睡眠時間の投与前からの平均変化量（投与後 12 週までの経時推移）につい<br>て，欠測値を LOCF 法により補填し，共分散分析（ANCOVA）モデルにおい<br>て投与群間を比較した。主な副次評価項目である睡眠潜時，中途覚醒時間につ<br>いては，12 週間の二重盲検期の平均の投与前値からの変化量を対数変換した<br>データで共分散分析（ANCOVA）モデルにおいて投与群間を比較した。多重<br>性を考慮して，階層的な仮説検定を実施した。                                                                                                                                                                                |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 症例数の<br>設定根拠              | エスゾピクロン 2 mg 群又はプラセボ群に 1：1 の比で約 430 例を無作為化<br>し，約 300 例が 12 週間の投与期間を完了する計画とした。300 例（各群 150<br>例）を組み入れれば，総睡眠時間において標準偏差を 78 分と想定し，有意水<br>準両側 5%で両群間に 30 分の差を検出できる確率が少なくとも 90%得られ<br>た。また，この症例数であれば，睡眠潜時において対数尺度における標準偏差<br>を 0.72 と想定し，両群間に 25%の差（対数尺度における絶対値として 0.288 の<br>差）を検出できる確率が少なくとも 90%得られた。更に，この症例数であれ<br>ば，中途覚醒時間において対数尺度における標準偏差を 0.76 と想定し，両群<br>間に 25%の差（対数尺度における絶対値として 0.288 の差）を検出できる確<br>率が少なくとも 90%得られた。<br>以下に総被験者数を 100 例，200 例とした場合の検出力を表記した。値は当項<br>で定義した 3 つのパラメータの想定下で算出した。 |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           | <table><tr><td>評価項目</td><td colspan="2">総睡眠時間</td><td colspan="2">睡眠潜時<br/>(対数変換後)</td><td colspan="2">中途覚醒回数<br/>(対数変換後)</td></tr><tr><td>投与群の差（標準偏差）<br/>(分)</td><td colspan="2">30 (78)</td><td colspan="2">0.288 (0.72)</td><td colspan="2">0.288 (0.76)</td></tr><tr><td>総被験者数</td><td>100</td><td>200</td><td>100</td><td>200</td><td>100</td><td>200</td></tr><tr><td>検出力</td><td>47%</td><td>77%</td><td>50%</td><td>80%</td><td>46%</td><td>76%</td></tr></table>                        |         |     |                 |     |                   | 評価項目 | 総睡眠時間 |  | 睡眠潜時<br>(対数変換後) |  | 中途覚醒回数<br>(対数変換後) |  | 投与群の差（標準偏差）<br>(分) | 30 (78) |  | 0.288 (0.72) |  | 0.288 (0.76) |  | 総被験者数 | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | 200 | 検出力 | 47% | 77% | 50% | 80% | 46% | 76% |
|                           | 評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 総睡眠時間   |     | 睡眠潜時<br>(対数変換後) |     | 中途覚醒回数<br>(対数変換後) |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           | 投与群の差（標準偏差）<br>(分)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 30 (78) |     | 0.288 (0.72)    |     | 0.288 (0.76)      |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           | 総被験者数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 100     | 200 | 100             | 200 | 100               | 200  |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 検出力                       | 47%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 77%     | 50% | 80%             | 46% | 76%               |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 目標症例数                     | 約 430 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 実施施設                      | 89 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 実施期間                      | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |     |                 |     |                   |      |       |  |                 |  |                   |  |                    |         |  |              |  |              |  |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-528 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-904 試験）

| 観察・検査項目                       | スクリーニング           | 継続                | 投与前<br>無作為化      | 中間 Visit                 | 二重盲検期<br>終了       | 投与終了              | 治験終了              | 中止時 <sup>a)</sup> |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 時期（週）                         | Visit 1<br>(-2 週) | Visit 2<br>(-1 週) | Visit 3<br>(0 週) | Visit 4/5/6<br>(3/6/9 週) | Visit 7<br>(12 週) | Visit 8<br>(14 週) | Visit 9<br>(16 週) |                   |
| 同意取得                          | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 選択基準・除外基準・継続の確認               | ○                 | ○                 |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 無作為化の適格性確認                    |                   |                   | ○                |                          |                   |                   |                   |                   |
| 既往歴／睡眠歴／精神医学的病歴               | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| MMSE                          | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 身体所見 <sup>b)</sup>            | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| バイタルサイン <sup>c, d)</sup>      | ○                 | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |
| 12 誘導心電図                      | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 臨床検査 <sup>e)</sup>            | ○ <sup>e)</sup>   |                   |                  | ○ <sup>f)</sup>          | ○                 |                   |                   | ○                 |
| 不眠症又は他疾患に関連する探索的解析を想定した採血     | ○                 |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 尿検査                           | ○ <sup>g)</sup>   |                   |                  |                          |                   |                   |                   |                   |
| 尿中薬物検査                        | ○                 |                   | ○                |                          |                   |                   |                   |                   |
| アクチグラフ装着／記録回収 <sup>h)</sup>   |                   | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○ <sup>i)</sup>   | ○ <sup>i)</sup>   |
| 電子的睡眠日誌確認／入力 <sup>j)</sup>    | ○                 | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○ <sup>k)</sup>   | ○ <sup>k)</sup>   |
| ISI <sup>l)</sup>             |                   |                   | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |
| SDISS <sup>l)</sup>           |                   |                   | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |
| SF-36 <sup>l)</sup>           |                   |                   | ○                | ○                        | ○                 |                   | ○                 | ○                 |
| ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 <sup>l)</sup> |                   |                   |                  |                          | ○                 | ○                 |                   |                   |
| 治験薬の処方／回収                     | ○                 | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 |                   | ○                 |
| 医学的事象調査票                      | ○                 | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |
| 併用薬剤                          | ○                 | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |
| 有害事象                          |                   | ○                 | ○                | ○                        | ○                 | ○                 | ○                 | ○                 |

a)中止時は Visit 3 以降 Visit 7 前までが対象 b)簡便な神経学的検査を含む身体所見

c)バイタルサインの測定項目は座位及び立位の血圧、心拍数、呼吸数、体温 d)身長は Visit 1 のみ測定し、体重は Visit 1, 9 及び中止時に測定

e)臨床検査項目には血液学的検査、血液生化学検査が含まれる。血中アルコール検査は Visit 1 のみ実施。甲状腺刺激ホルモンは Visit 1 のみ測定。

f) Visit 5 のみ実施 g)尿検査は Visit 1 のみ実施し、中央測定機関より提供された尿試験紙を用いて各施設で検査する。 h)実施医療機関のサブセットで行う。

i)アクチグラフのモニターを回収 j)自宅で毎朝、毎晩入力し、コンプライアンス確認のために使用 k)睡眠日誌を回収 l)被験者が調査票に記入

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.40.2 症例の内訳**

症例の内訳を図 2.7.6-121 に示した。スクリーニングされた症例は 823 例であった。このうちスクリーニングの脱落例は 435 例であった。無作為化され、治験薬を服用した 388 例（プラセボ群 194 例, エスゾピクロン 2 mg 群 194 例）が ITT となった。ITT 388 例のうち、二重盲検期完了例は 295 例（プラセボ群 148 例, エスゾピクロン 2 mg 群 147 例）、フォローアップ期に移行し、単盲検期（プラセボ投与）を完了した症例は 287 例（プラセボ群 143 例, エスゾピクロン 2 mg 群 144 例）であった。

中止例の内訳を表 2.7.6-529 に示した。ITT 388 例のうち二重盲検期の中止例はプラセボ群 46 例（23.7%）、エスゾピクロン 2 mg 群 47 例（24.2%）であり、主な中止例の内訳は「不眠症に対する効果不十分」がプラセボ群 20 例（10.3%）、エスゾピクロン 2 mg 群 11 例（5.7%）、「有害事象」がプラセボ群 9 例（4.6%）、エスゾピクロン 2 mg 群 14 例（7.2%）であった。単盲検期の中止例はプラセボ群 3 例（1.5%）、エスゾピクロン 2 mg 群 1 例（0.5%）であり、その理由はともに「被験者からの中止の申し出」であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

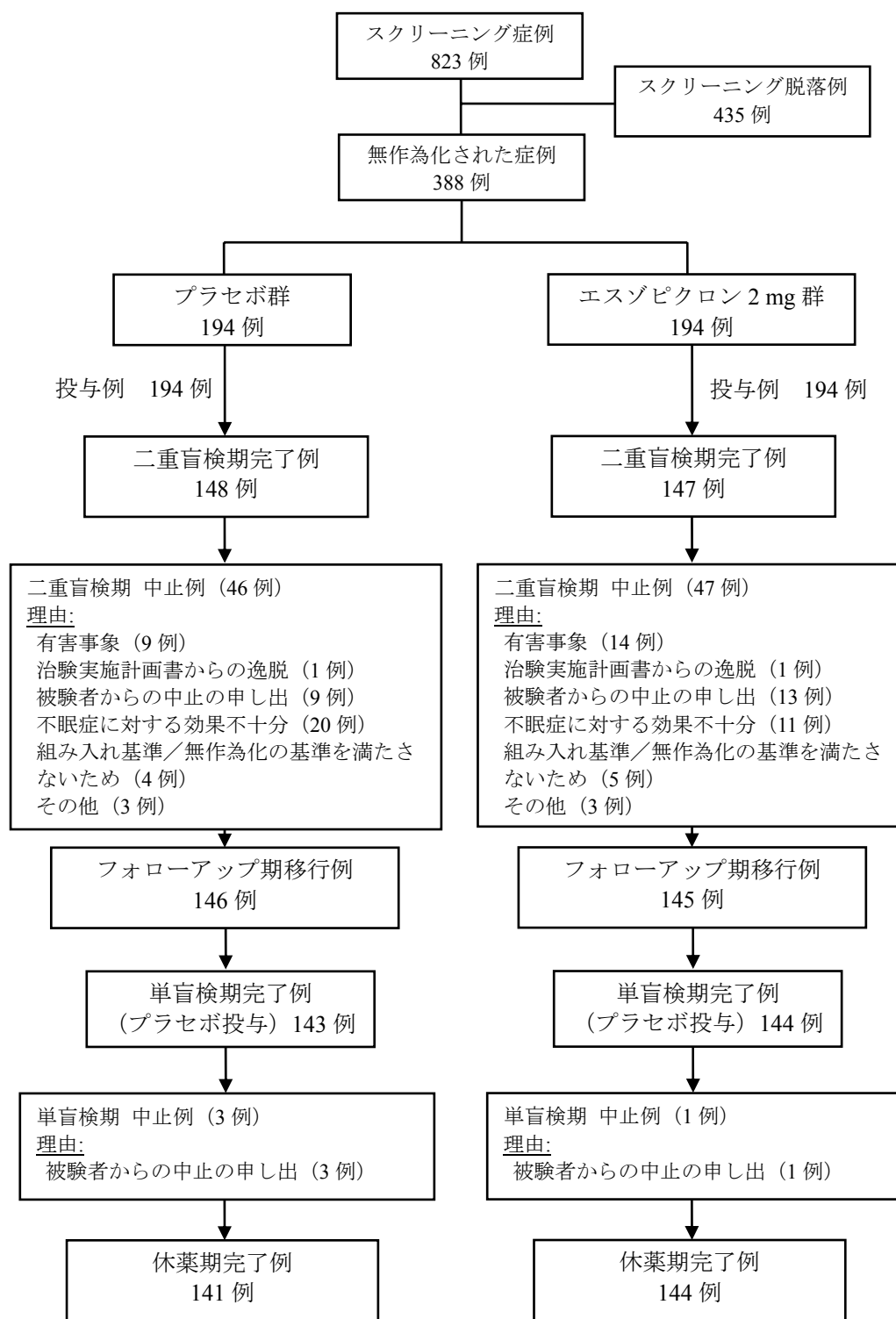


図 2.7.6-121 症例の内訳 (外国 190-904 試験)

(添付資料 5.3.5.1.14 の図 10.1-1, 表 10.1-2, 表 10.1.1-1 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-529 中止例の内訳（外国 190-904 試験）

|                             | プラセボ群      | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | 合計         |
|-----------------------------|------------|-------------------|------------|
| スクリーニング症例 合計                | —          | —                 | 823        |
| 無作為化された症例 合計                | 194        | 194               | 388        |
| ITT（投与例）                    | 194        | 194               | 388        |
| 二重盲検期 完了例                   | 148 (76.3) | 147 (75.8)        | 295 (76.0) |
| フォローアップ期移行例                 | 146 (75.3) | 145 (74.7)        | 291 (75.0) |
| 単盲検期 完了例（プラセボ投与）            | 143 (73.7) | 144 (74.2)        | 287 (74.0) |
| 二重盲検期 中止例                   | 46 (23.7)  | 47 (24.2)         | 93 (24.0)  |
| 単盲検期 中止例                    | 3 (1.5)    | 1 (0.5)           | 4 (1.0)    |
| 二重盲検期 中止理由                  |            |                   |            |
| 有害事象                        | 9 (4.6)    | 14 (7.2)          | 23 (5.9)   |
| 治験実施計画書からの逸脱                | 1 (0.5)    | 1 (0.5)           | 2 (0.5)    |
| 被験者からの中止の申し出                | 9 (4.6)    | 13 (6.7)          | 22 (5.7)   |
| 不眠症に対する効果不十分                | 20 (10.3)  | 11 (5.7)          | 31 (8.0)   |
| 組み入れ基準及び無作為化の基準を<br>満たさないため | 4 (2.1)    | 5 (2.6)           | 9 (2.3)    |
| その他                         | 3 (1.5)    | 3 (1.5)           | 6 (1.5)    |
| 単盲検期 中止理由                   |            |                   |            |
| 被験者からの中止の申し出                | 3 (1.5)    | 1 (0.5)           | 4 (1.0)    |

数値は例数, ( ) 内は ITT（投与例）に対する%を示す。

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 10.1-1, 表 10.1-2, 表 10.1.1-1 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40.3 被験者背景

本治験のITT及び安全性解析対象集団388例における被験者背景を表2.7.6-530に示した。

表 2.7.6-530 被験者背景（外国190-904試験）

| 項目                      | 分類                         | プラセボ群<br>(n=194)                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群 (n=194)                |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 年齢（歳）                   | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値        | 72.4 ± 5.2<br>65 - 85                    | 71.6 ± 5.0<br>65 - 85                    |
| 性別                      | 男<br>女                     | 75 (38.7)<br>119 (61.3)                  | 70 (36.1)<br>124 (63.9)                  |
| 身長（cm）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値        | 165.90 ± 9.83<br>144.8 - 190.0           | 164.70 ± 10.04<br>130.8 - 195.6          |
| 体重（kg）                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値        | 75.44 ± 17.07<br>45.4 - 165.6            | 76.98 ± 16.72<br>43.8 - 141.5            |
| BMI（kg/m <sup>2</sup> ） | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値        | 27.28 ± 4.98<br>17.9 - 49.5              | 28.25 ± 4.90<br>18.2 - 50.4              |
| 睡眠潜時（分）                 | 平均値±標準偏差<br>中央値<br>最小値-最大値 | 82.17 ± 74.08<br>64.14<br>5.2 - 475.7    | 75.68 ± 56.63<br>60.00<br>7.0 - 325.7    |
| 総睡眠時間（分）                | 平均値±標準偏差<br>中央値<br>最小値-最大値 | 294.03 ± 63.30<br>301.57<br>35.7 - 447.9 | 297.86 ± 56.14<br>302.14<br>80.3 - 416.1 |
| 中途覚醒回数<br>（回）           | 平均値±標準偏差<br>中央値<br>最小値-最大値 | 1.95 ± 1.00<br>1.87<br>0.0 - 7.7         | 2.10 ± 1.10<br>2.00<br>0.0 - 5.3         |
| 夜間覚醒時間<br>（分）           | 平均値±標準偏差<br>中央値<br>最小値-最大値 | 90.86 ± 51.77<br>82.50<br>0.0 - 301.0    | 92.66 ± 58.11<br>86.78<br>0.0 - 265.0    |

性別の数値は例数（%）を示す。

（添付資料5.3.5.1.14の表14.1.2.1, 表14.1.3から抜粋し改変）

## 2.7.6.40.4 有効性の結果

## 2.7.6.40.4.1 総睡眠時間（主要評価項目）

ITT-LOCFにおける総睡眠時間の投与前からの変化量を表2.7.6-531に示した。

投与後3, 6, 9, 12週, 二重盲検期の平均における総睡眠時間の平均値はそれぞれ「プラセボ群314.53分, エスゾピクロン2 mg群347.37分（投与後3週；以下同様の順序で記載）」, 「326.25分, 358.72分（投与後6週）」, 「332.47分, 365.80分（投与後9週）」, 「334.69分, 367.75分（投与後12週）」, 「326.98分, 360.08分（二重盲検期の平均）」であった。

投与前から3, 6, 9, 12週, 二重盲検期の平均の平均変化量はそれぞれ「プラセボ群20.65分, エスゾピクロン2 mg群51.02分（投与前から3週；以下同様の順序で記載）」, 「32.47分, 61.91分（投与後6週）」, 「38.73分, 69.00分（投与後9週）」, 「40.86分, 70.97分（投与後12週）」, 「33.18分, 63.24分（二重盲検期の平均）」であり, すべての評価時期（投与後3, 6, 9, 12週, 二重盲検期の平均）においてエスゾピクロン2 mg群はプラセボ群と比較して投与前からの総睡眠時間の変化量に有意差がみられた（すべて  $p < 0.0001$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-531 総睡眠時間 (ITT-LOCF) (外国 190-904 試験)

| 評価時期         | 要約統計量     | 総睡眠時間 (分)        |                               | 投与前からの変化量        |                               |
|--------------|-----------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|              |           | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) |
| 投与前          | 例数        | 192              | 191                           |                  |                               |
|              | 平均値       | 294.03           | 297.86                        |                  |                               |
|              | 標準偏差      | 63.30            | 56.14                         |                  |                               |
|              | 中央値       | 301.57           | 302.14                        |                  |                               |
|              | 最小値-最大値   | 35.7 - 447.9     | 80.3 - 416.1                  |                  |                               |
| 投与後3週        | 例数        | 192              | 192                           | 191              | 190                           |
|              | 平均値       | 314.53           | 347.37                        | 20.65            | 51.02                         |
|              | 標準偏差      | 63.52            | 57.17                         | 42.34            | 46.43                         |
|              | 中央値       | 317.69           | 351.33                        | 19.58            | 43.14                         |
|              | 最小値-最大値   | 48.8 - 476.4     | 84.9 - 490.8                  | -147.9 - 157.9   | -48.4 - 214.5                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               |                  | p<0.0001                      |
| 投与後6週        | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 326.25           | 358.72                        | 32.47            | 61.91                         |
|              | 標準偏差      | 65.41            | 61.47                         | 53.31            | 54.15                         |
|              | 中央値       | 329.22           | 363.33                        | 29.00            | 55.71                         |
|              | 最小値-最大値   | 21.8 - 462.2     | 90.1 - 503.0                  | -147.9 - 234.7   | -58.1 - 248.5                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               |                  | p<0.0001                      |
| 投与後9週        | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 332.47           | 365.80                        | 38.73            | 69.00                         |
|              | 標準偏差      | 65.25            | 64.97                         | 57.73            | 61.58                         |
|              | 中央値       | 333.23           | 367.65                        | 30.05            | 58.89                         |
|              | 最小値-最大値   | 54.2 - 474.3     | 82.6 - 502.6                  | -147.9 - 255.6   | -155.8 - 225.0                |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               |                  | p<0.0001                      |
| 投与後12週       | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 334.69           | 367.75                        | 40.86            | 70.97                         |
|              | 標準偏差      | 69.91            | 66.08                         | 60.74            | 62.18                         |
|              | 中央値       | 331.25           | 371.67                        | 27.88            | 63.10                         |
|              | 最小値-最大値   | 33.7 - 491.1     | 103.5 - 523.8                 | -147.9 - 224.4   | -71.0 - 276.6                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               |                  | p<0.0001                      |
| 二重盲検<br>期の平均 | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 326.98           | 360.08                        | 33.18            | 63.24                         |
|              | 標準偏差      | 62.88            | 59.40                         | 50.02            | 52.76                         |
|              | 中央値       | 326.33           | 362.15                        | 27.56            | 60.48                         |
|              | 最小値-最大値   | 39.6 - 452.7     | 90.3 - 490.8                  | -147.9 - 202.4   | -67.5 - 238.3                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               |                  | p<0.0001                      |

プラセボ群との比較は、投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

外れ値 (>840 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.14 の表 11.4.1.1-1 から抜粋)

## 2.7.6.40.4.2 睡眠潜時 (主な副次評価項目)

ITT-LOCF における睡眠潜時の投与前からの変化量を表 2.7.6-532 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

投与後 3, 6, 9, 12 週, 二重盲検期の平均における睡眠潜時の平均値はそれぞれ [プラセボ群 68.80 分, エスゾピクロン 2 mg 群 54.69 分 (投与後 3 週; 以下同様の順序で記載)], [62.57 分, 52.11 分 (投与後 6 週)], [59.23 分, 51.75 分 (投与後 9 週)], [58.69 分, 47.66 分 (投与後 12 週)], [62.32 分, 51.51 分 (二重盲検期の平均)] であった。

投与前から投与後 3 週, 6 週, 9 週, 12 週, 二重盲検期の平均の平均変化量はそれぞれ [プラセボ群 -13.44 分, エスゾピクロン 2 mg 群 -21.89 分 (投与前から投与後 3 週; 以下同様の順序で記載)], [-19.69 分, -24.13 分 (投与後 6 週)], [-23.02 分, -24.21 分 (投与後 9 週)], [-23.54 分, -28.35 分 (投与後 12 週)], [-19.92 分, -24.62 分 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期 (投与後 3, 6, 9, 12 週, 二重盲検期の平均) においてエスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの睡眠潜時の変化量に有意差がみられた [ $p < 0.0001$  (投与前から投与後 3 週),  $p = 0.0029$  (投与後 6 週),  $p = 0.0200$  (投与後 9 週),  $p = 0.0068$  (投与後 12 週),  $p = 0.0014$  (二重盲検期の平均); 投与前値をモデルに含めた共分散分析]。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-532 睡眠潜時 (ITT-LOCF) (外国 190-904 試験)

| 評価時期         | 要約統計量     | 睡眠潜時 (分)         |                               | 投与前からの変化量        |                               |
|--------------|-----------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|              |           | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) |
| 投与前          | 例数        | 192              | 191                           |                  |                               |
|              | 平均値       | 82.17            | 75.68                         |                  |                               |
|              | 標準偏差      | 74.08            | 56.63                         |                  |                               |
|              | 中央値       | 64.14            | 60.00                         |                  |                               |
|              | 最小値-最大値   | 5.2 - 475.7      | 7.0 - 325.7                   |                  |                               |
| 投与後3週        | 例数        | 192              | 192                           | 191              | 190                           |
|              | 平均値       | 68.80            | 54.69                         | -13.44           | -21.89                        |
|              | 標準偏差      | 64.51            | 46.16                         | 41.97            | 44.38                         |
|              | 中央値       | 54.19            | 42.23                         | -7.50            | -13.80                        |
|              | 最小値-最大値   | 6.0 - 468.9      | 5.5 - 424.7                   | -279.0 - 126.4   | -266.7 - 146.8                |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |
| 投与後6週        | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 62.57            | 52.11                         | -19.69           | -24.13                        |
|              | 標準偏差      | 60.06            | 48.66                         | 52.08            | 49.20                         |
|              | 中央値       | 49.64            | 40.50                         | -9.29            | -15.93                        |
|              | 最小値-最大値   | 4.9 - 468.9      | 4.4 - 450.7                   | -381.9 - 163.6   | -269.6 - 172.9                |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p=0.0029         |                               |
| 投与後9週        | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 59.23            | 51.75                         | -23.02           | -24.21                        |
|              | 標準偏差      | 52.05            | 51.79                         | 50.75            | 52.62                         |
|              | 中央値       | 48.55            | 35.71                         | -10.98           | -16.42                        |
|              | 最小値-最大値   | 3.2 - 468.9      | 5.0 - 477.8                   | -400.7 - 80.2    | -266.7 - 199.9                |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p=0.0200         |                               |
| 投与後12週       | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 58.69            | 47.66                         | -23.54           | -28.35                        |
|              | 標準偏差      | 51.84            | 39.70                         | 54.14            | 49.72                         |
|              | 中央値       | 52.35            | 36.43                         | -10.13           | -16.64                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.7 - 468.9      | 0.0 - 328.1                   | -357.5 - 88.0    | -266.7 - 96.3                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p=0.0068         |                               |
| 二重盲検<br>期の平均 | 例数        | 192              | 193                           | 191              | 191                           |
|              | 平均値       | 62.32            | 51.51                         | -19.92           | -24.62                        |
|              | 標準偏差      | 54.82            | 43.87                         | 46.99            | 46.32                         |
|              | 中央値       | 53.57            | 40.60                         | -9.84            | -16.56                        |
|              | 最小値-最大値   | 6.1 - 468.9      | 5.5 - 420.3                   | -354.8 - 90.5    | -266.7 - 142.5                |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p=0.0014         |                               |

プラセボ群との比較は、対数変換したデータに対し投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.2.2.1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40.4.3 中途覚醒時間（主な副次評価項目）

ITT-LOCFにおける中途覚醒時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-533 に示した。

投与後 3, 6, 9, 12 週, 二重盲検期の平均における中途覚醒時間の平均値はそれぞれ [プラセボ群 83.17 分, エスゾピクロン 2 mg 群 64.33 分 (投与後 3 週; 以下同様の順序で記載)], [77.86 分, 56.49 分 (投与後 6 週)], [73.33 分, 52.75 分 (投与後 9 週)], [72.02 分, 53.45 分 (投与後 12 週)], [76.59 分, 56.68 分 (二重盲検期の平均)] であった。

投与前から投与後 3 週, 6 週, 9 週, 12 週, 二重盲検期の平均の平均変化量はそれぞれ [プラセボ群 -8.55 分, エスゾピクロン 2 mg 群 -29.26 分 (投与前から投与後 3 週; 以下同様の順序で記載)], [-13.46 分, -36.57 分 (投与後 6 週)], [-17.67 分, -40.32 分 (投与後 9 週)], [-19.13 分, -39.61 分 (投与後 12 週)], [-14.75 分, -36.40 分 (二重盲検期の平均)] であり, すべての評価時期 (投与後 3, 6, 9, 12 週, 二重盲検期の平均) においてエスゾピクロン 2 mg 群はプラセボ群と比較して投与前からの中途覚醒時間の変化量に有意差がみられた (すべて  $p < 0.0001$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-533 中途覚醒時間 (ITT-LOCF) (外国 190-904 試験)

| 評価時期         | 要約統計量     | 中途覚醒時間 (分)       |                               | 投与前からの変化量        |                               |
|--------------|-----------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|              |           | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピク<br>ロン 2 mg 群<br>(n=194) |
| 投与前          | 例数        | 190              | 191                           |                  |                               |
|              | 平均値       | 90.86            | 92.66                         |                  |                               |
|              | 標準偏差      | 51.77            | 58.11                         |                  |                               |
|              | 中央値       | 82.50            | 86.78                         |                  |                               |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 301.0      | 0.0 - 265.0                   |                  |                               |
| 投与後3週        | 例数        | 190              | 192                           | 188              | 190                           |
|              | 平均値       | 83.17            | 64.33                         | -8.55            | -29.26                        |
|              | 標準偏差      | 49.63            | 45.97                         | 35.80            | 37.68                         |
|              | 中央値       | 74.19            | 52.81                         | -6.93            | -25.45                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 244.3      | 0.0 - 230.1                   | -183.1 - 120.5   | -186.8 - 68.9                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |
| 投与後6週        | 例数        | 192              | 193                           | 189              | 191                           |
|              | 平均値       | 77.86            | 56.49                         | -13.46           | -36.57                        |
|              | 標準偏差      | 48.82            | 44.25                         | 39.01            | 43.11                         |
|              | 中央値       | 72.46            | 51.10                         | -13.56           | -34.71                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 248.0      | 0.0 - 262.6                   | -183.1 - 114.2   | -236.6 - 68.9                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |
| 投与後9週        | 例数        | 192              | 193                           | 189              | 191                           |
|              | 平均値       | 73.33            | 52.75                         | -17.67           | -40.32                        |
|              | 標準偏差      | 49.71            | 42.51                         | 44.13            | 45.12                         |
|              | 中央値       | 67.55            | 45.42                         | -14.82           | -35.71                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 318.3      | 0.0 - 269.0                   | -183.1 - 161.7   | -233.7 - 68.9                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |
| 投与後12週       | 例数        | 192              | 193                           | 189              | 191                           |
|              | 平均値       | 72.02            | 53.45                         | -19.13           | -39.61                        |
|              | 標準偏差      | 50.44            | 44.23                         | 43.39            | 46.48                         |
|              | 中央値       | 63.71            | 46.00                         | -18.79           | -33.07                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 336.0      | 0.0 - 296.4                   | -183.1 - 116.6   | -215.6 - 68.9                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |
| 二重盲検<br>期の平均 | 例数        | 192              | 193                           | 189              | 191                           |
|              | 平均値       | 76.59            | 56.68                         | -14.75           | -36.40                        |
|              | 標準偏差      | 47.52            | 42.40                         | 38.45            | 41.29                         |
|              | 中央値       | 70.06            | 51.10                         | -15.12           | -29.11                        |
|              | 最小値-最大値   | 0.0 - 280.9      | 0.0 - 258.0                   | -183.1 - 113.2   | -217.2 - 68.9                 |
|              | プラセボ群との比較 |                  |                               | p<0.0001         |                               |

プラセボ群との比較は、対数変換したデータに対し投与群、施設を固定効果、投与前値を共変量として含めた共分散分析 (ANCOVA) モデルにおいて実施した。

外れ値 (>540 分) を除外して算出した。

(添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.2.3.1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40.5 安全性の結果

## 2.7.6.40.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-534 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 50.5% (98/194 例), 59.3% (115/194 例) であった。重症度が高度の有害事象はプラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 3.1% (6/194 例), 8.2% (16/194 例) にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 30.4% (59/194 例), 45.4% (88/194 例) であった。

死亡例は 2 例であり、二重盲検期の無作為化の前のスクリーニング期に発現した。重篤な有害事象はプラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 1.0% (2/194 例), 2.1% (4/194 例) に発現した。

有害事象の発現により治験を中止した被験者はプラセボ群, エスゾピクロン 2 mg 群でそれぞれ 4.1% (8/194 例), 7.2% (14/194 例) にみられた。

表 2.7.6-534 有害事象の要約 (外国 190-904 試験; 二重盲検期)

|                             | プラセボ群<br>(n=194) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=194) |
|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| 有害事象発現件数                    | 239              | 336                          |
| 有害事象が発現した被験者数               | 98 (50.5)        | 115 (59.3)                   |
| 副作用 <sup>a)</sup> 発現件数      | 148              | 233                          |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数 | 59 (30.4)        | 88 (45.4)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数        | 6 (3.1)          | 16 (8.2)                     |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数            | 2 (1.0)          | 4 (2.1)                      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数       | 8 (4.1)          | 14 (7.2)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「おそらく関連なし (unlikely)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.5.1.14の表12.2.1-1, 付表2.7.6-116から抜粋し改変)

## 2.7.6.40.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-535 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群で発現率が 2%以上, かつ, プラセボ群より高い有害事象は, 頭痛 [プラセボ群 12.4% (24/194 例), エスゾピクロン 2 mg 群 13.9% (27/194 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 味覚異常 [1.5% (3/194 例), 12.4% (24/194 例)], 鼻咽頭炎 [6.2% (12/194 例), 5.7% (11/194 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった有害事象は, 頭痛 12.4% (24/194 例), 鼻咽頭炎 6.2% (12/194 例) であった。

また, エスゾピクロン 2 mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は, 頭痛 [10.8% (21/194 例), 12.9% (25/194 例)], 味覚異常 [1.5% (3/194 例), 12.4% (24/194 例)], 浮動性めまい [1.0% (2/194 例), 4.1% (8/194 例)] であった。なお, プラセボ群で発現率が高かった副作用は, 頭痛 10.8% (21/194 例), 鼻咽頭炎 4.1% (8/194 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-116 に, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-117 に, 因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-118 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-535 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-904 試験；二重盲検期）

| 基本語 (MedDRA) <sup>a)</sup>                | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|-------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                    | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                    | 194       |                   | 194               |                   |
| 合計                                        | 98 (50.5) | 59 (30.4)         | 115 (59.3)        | 88 (45.4)         |
| 下痢 (Diarrhoea)                            | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           | 9 (4.6)           | 7 (3.6)           |
| 胃不快感 (Stomach discomfort)                 | 3 (1.5)   | 3 (1.5)           | 6 (3.1)           | 4 (2.1)           |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                          | 4 (2.1)   | 3 (1.5)           | 4 (2.1)           | 4 (2.1)           |
| 悪心 (Nausea)                               | 3 (1.5)   | 3 (1.5)           | 4 (2.1)           | 3 (1.5)           |
| 疲労 (Fatigue)                              | 3 (1.5)   | 3 (1.5)           | 5 (2.6)           | 4 (2.1)           |
| 疼痛 (Pain)                                 | 3 (1.5)   | 2 (1.0)           | 4 (2.1)           | 2 (1.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                    | 12 (6.2)  | 8 (4.1)           | 11 (5.7)          | 6 (3.1)           |
| インフルエンザ (Influenza)                       | 5 (2.6)   | 4 (2.1)           | 4 (2.1)           | 2 (1.0)           |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection) | 3 (1.5)   | 3 (1.5)           | 4 (2.1)           | 0 (0.0)           |
| 背部痛 (Back pain)                           | 8 (4.1)   | 4 (2.1)           | 3 (1.5)           | 1 (0.5)           |
| 筋肉痛 (Myalgia)                             | 5 (2.6)   | 3 (1.5)           | 2 (1.0)           | 2 (1.0)           |
| 関節痛 (Arthralgia)                          | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           | 4 (2.1)           | 2 (1.0)           |
| 頭痛 (Headache)                             | 24 (12.4) | 21 (10.8)         | 27 (13.9)         | 25 (12.9)         |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                          | 3 (1.5)   | 3 (1.5)           | 24 (12.4)         | 24 (12.4)         |
| 浮動性めまい (Dizziness)                        | 3 (1.5)   | 2 (1.0)           | 8 (4.1)           | 8 (4.1)           |
| 傾眠 (Somnolence)                           | 4 (2.1)   | 3 (1.5)           | 5 (2.6)           | 5 (2.6)           |
| 不安 (Anxiety)                              | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           | 4 (2.1)           | 4 (2.1)           |
| 咳嗽 (Cough)                                | 5 (2.6)   | 2 (1.0)           | 5 (2.6)           | 4 (2.1)           |
| 咽喉頭疼痛 (Pharyngolaryngeal pain)            | 4 (2.1)   | 1 (0.5)           | 5 (2.6)           | 3 (1.5)           |
| 発疹 (Rash)                                 | 4 (2.1)   | 3 (1.5)           | 2 (1.0)           | 1 (0.5)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA Ver 9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし (unlikely)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

(付表 2.7.6-116 から抜粋)

## 2.7.6.40.5.3 器官別大分類 (SOC) 別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-536 に示した。

エスゾピクロン 2 mg 群で有害事象発現率が最も高かった SOC は、神経系障害 [プラセボ群 17.0% (33/194 例), エスゾピクロン 2 mg 群 30.9% (60/194 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 感染症および寄生虫症 [18.0% (35/194 例), 15.5% (30/194 例)], 胃腸障害 [8.8% (17/194 例), 14.9% (29/194 例)] であった。なお, プラセボ群では, 感染症および寄生虫症 18.0% (35/194 例), 神経系障害 17.0% (33/194 例), 筋骨格系および結合組織障害 12.9% (25/194 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-536 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用  
（外国 190-904 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                            | プラセボ群     |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                         | 有害事象      | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                                                  | 194       |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                                                      | 98 (50.5) | 59 (30.4)         | 115 (59.3)        | 88 (45.4)         |
| 血液およびリンパ系障害<br>(Blood and lymphatic system disorders)                                                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 3 (1.5)           | 2 (1.0)           |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                                                                                | 2 (1.0)   | 1 (0.5)           | 1 (0.5)           | 1 (0.5)           |
| 耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)                                                                  | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           | 4 (2.1)           | 2 (1.0)           |
| 眼障害 (Eye disorders)                                                                                     | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           | 5 (2.6)           | 5 (2.6)           |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)                                                                       | 17 (8.8)  | 12 (6.2)          | 29 (14.9)         | 19 (9.8)          |
| 全身障害および投与局所様態 (General disorders<br>and administration site conditions)                                 | 10 (5.2)  | 9 (4.6)           | 15 (7.7)          | 8 (4.1)           |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)                                                                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.0)           | 1 (0.5)           |
| 免疫系障害 (Immune system disorders)                                                                         | 4 (2.1)   | 3 (1.5)           | 2 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations)                                                             | 35 (18.0) | 18 (9.3)          | 30 (15.5)         | 12 (6.2)          |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and procedural complications)                                       | 6 (3.1)   | 5 (2.6)           | 7 (3.6)           | 1 (0.5)           |
| 臨床検査 (Investigations)                                                                                   | 3 (1.5)   | 1 (0.5)           | 9 (4.6)           | 6 (3.1)           |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders)                                                       | 3 (1.5)   | 1 (0.5)           | 4 (2.1)           | 2 (1.0)           |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)                                      | 25 (12.9) | 10 (5.2)          | 18 (9.3)          | 11 (5.7)          |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） [Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (0.5)           | 0 (0.0)           |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                                                        | 33 (17.0) | 26 (13.4)         | 60 (30.9)         | 58 (29.9)         |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                                                            | 5 (2.6)   | 3 (1.5)           | 10 (5.2)          | 8 (4.1)           |
| 腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)                                                                  | 3 (1.5)   | 1 (0.5)           | 2 (1.0)           | 1 (0.5)           |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and breast disorders)                                                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)                                      | 11 (5.7)  | 5 (2.6)           | 14 (7.2)          | 9 (4.6)           |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue disorders)                                                 | 6 (3.1)   | 4 (2.1)           | 7 (3.6)           | 3 (1.5)           |
| 外科および内科処置<br>(Surgical and medical procedures)                                                          | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 血管障害 (Vascular disorders)                                                                               | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.0)           | 2 (1.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA Ver 9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

（付表 2.7.6-116 から抜粋）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.40.5.4.1 死亡

死亡例を表 2.7.6-537 に示した。

死亡は2例であり，エスゾピクロン 2 mg 群に2例2件に発現した。

本治験でみられた死亡例の詳細及び経過を付表 2.7.4-33 に示した。

表 2.7.6-537 死亡例（外国 190-904 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|---------------------|-------------------------|-----------|---------------|
| 0057S015  | 71<br>女  | 2 mg 群<br>38 日後          | 動脈硬化症               | 死亡<br>38 日後             | 中止        | おそらく関連<br>なし  |
| 0058S009  | 69<br>男  | 2 mg 群<br>72 日後          | 自殺既遂                | 死亡<br>72 日後             | 中止        | 関連なし          |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

（添付資料 5.3.5.1.14 の付表 16.2.10.3 及び付表 16.2.10.4 から抜粋）

## 2.7.6.40.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-538 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は4例5件〔プラセボ群2例2件（1.0%，2/194例），エスゾピクロン 2 mg 群2例3件（1.0%，2/194例）〕であった。

本試験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-538 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-904 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 中止の<br>有無        | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|---------------------|-----|-------------------------|------------------|---------------|
| 0063S012  | 65<br>女  | プラセボ群<br>24 日後           | 穿孔性虫垂炎              | 高度  | 回復<br>24 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
| 0010S007  | 67<br>女  | プラセボ群<br>34 日後           | 肺炎                  | 高度  | 回復<br>44 日後             | 中止               | 関連なし          |
| 0010S005  | 75<br>女  | 2 mg 群<br>14 日後          | 胆嚢炎                 | 高度  | 回復<br>21 日後             | 中止               | 関連なし          |
| 0015S004  | 76<br>女  | 2 mg 群<br>53 日後          | 腹圧性尿失禁              | 中等度 | 回復<br>62 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |
|           |          | 2 mg 群<br>53 日後          | 直腸瘤                 | 中等度 | 回復<br>62 日後             | 休薬 <sup>b)</sup> | 関連なし          |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

b)重篤な有害事象の発現により，治験薬の投与を一時中断した。

（添付資料 5.3.5.1.14 の付表 16.2.10.3 及び付表 16.2.10.4 から抜粋）

## 2.7.6.40.5.5 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-539 に示した。

中止に至った有害事象は22例23件〔プラセボ群8例9件（4.1%，8/194例），エスゾピクロン 2 mg 群14例14件（7.2%，14/194例）〕であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-539 中止に至った有害事象（外国 190-904 試験：二重盲検期）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日 <sup>a)</sup> | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>a)</sup> | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|--------------------------|---------------------|-----|-------------------------|-----|----------------|
| 0002S009  | 83<br>女  | プラセボ群<br>13 日後           | 転倒                  | 軽度  | 回復<br>13 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0010S007  | 67<br>女  | プラセボ群<br>34 日後           | 肺炎                  | 高度  | 回復<br>44 日後             | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | プラセボ群<br>34 日後           | 不安                  | 軽度  | 回復<br>44 日後             | 非重篤 | 関連なし           |
| 0011S012  | 65<br>女  | プラセボ群<br>41 日後           | 動悸                  | 軽度  | 回復<br>43 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0040S017  | 71<br>女  | プラセボ群<br>35 日後           | 血腫                  | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0063S005  | 85<br>男  | プラセボ群<br>1 日後            | 関節捻挫                | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連なし   |
| 0067S002  | 69<br>男  | プラセボ群<br>21 日後           | 心房細動                | 中等度 | 回復<br>51 日後             | 非重篤 | 関連なし           |
| 0075S005  | 67<br>女  | プラセボ群<br>25 日後           | 背部痛                 | 中等度 | 回復<br>29 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連なし   |
| 0075S009  | 75<br>女  | プラセボ群<br>64 日後           | 回転性めまい              | 軽度  | 回復<br>82 日後             | 非重篤 | 関連なし           |
| 0009S005  | 73<br>男  | 2 mg 群<br>1 日後           | 味覚異常                | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0010S005  | 75<br>女  | 2 mg 群<br>14 日後          | 胆嚢炎                 | 高度  | 回復<br>21 日後             | 重篤  | 関連なし           |
| 0015S003  | 79<br>女  | 2 mg 群<br>12 日後          | 帯状疱疹                | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0017S006  | 67<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後           | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>22 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0018S007  | 68<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後           | 筋痙縮                 | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 0018S009  | 70<br>男  | 2 mg 群<br>44 日後          | 肋骨骨折                | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0022S003  | 76<br>女  | 2 mg 群<br>26 日後          | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>28 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0031S013  | 69<br>女  | 2 mg 群<br>21 日後          | 真菌感染                | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関<br>連なし   |
| 0055S004  | 73<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後           | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>9 日後              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 0057S015  | 71<br>女  | 2 mg 群<br>38 日後          | 動脈硬化症               | 高度  | 死亡<br>38 日後             | 重篤  | おそらく関<br>連なし   |
| 0058S009  | 69<br>男  | 2 mg 群<br>72 日後          | 自殺既遂                | 高度  | 死亡<br>72 日後             | 重篤  | 関連なし           |
| 0065S002  | 66<br>男  | 2 mg 群<br>36 日後          | 失認症                 | 軽度  | 回復<br>43 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連なし   |
| 0072S011  | 71<br>女  | 2 mg 群<br>20 日後          | 眼球内黒色腫              | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし           |
| 0079S003  | 73<br>男  | 2 mg 群<br>66 日後          | 滑液嚢腫                | 中等度 | 回復<br>66 日後             | 非重篤 | 関連なし           |

a)二重盲検期の治験薬投与開始後の日数（投与開始日を0日後として算出）

（添付資料5.3.5.1.14の付表16.2.10.5から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.40.5.6 臨床検査値

臨床的に重要な異常のうち、主な異常は血中尿素窒素の高値 [エスゾピクロン 2 mg 群 5.2% (10/194 例), プラセボ群 7.2% (14/194 例)], グルコースの高値 [エスゾピクロン 2 mg 群 6.7% (13 例), プラセボ群 4.1% (8 例)] であった。二重盲検期における臨床検査の SOC のうち、特記すべき有害事象はエスゾピクロン群の被験者にみられた重症度が高度の白血球数増加であったが、治験薬との因果関係は否定された。

## 2.7.6.40.5.7 血圧, 心拍数及び心電図

治験期間中に二重盲検期のエスゾピクロン 2 mg 群 2 例にみられた発熱を除き、有害事象につながるようなバイタルサインの変化はみられなかった。これらの有害事象は治験薬との因果関係はなく、重篤な有害事象ではなかった。

## 2.7.6.40.6 結論

エスゾピクロン 2 mg を 12 週間投与した高齢者原発性不眠症患者において、プラセボ群と比較して睡眠、日中の活動能力、日中の機能障害、QOL に有意な改善がみられた。改善効果は投与開始後 3 週間までにみられ、二重盲検期の終了まで持続した。治験薬投与に起因した反跳性及び反跳性不眠の臨床的エビデンスはみられなかった。また、治療効果への明らかな耐性（治療効果の減弱）はみられなかった。本治験は、これまでに得られた 12 週間までの治験結果を裏付け、また、エスゾピクロンの安全性及び有効性が長期に及ぶことを明らかにした。更に、潜在的风险の高い高齢者での 12 週間の本治験結果から、エスゾピクロンは有効かつ安全で、忍容性が高いことが示唆された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.41 外国 190-062 試験 [大うつ病による不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験]**

(添付資料番号 5.3.5.1.15)

**2.7.6.41.1 試験方法**

大うつ病による不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-540 に示した。

表 2.7.6-540 試験方法の概略 (外国 190-062 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-062                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 目的        | <p>主目的：<br/>大うつ病の治療にベンラファキシンを服用している患者を対象にエスゾピクロンを併用した際の抗うつ効果を評価する。</p> <p>副次目的：<br/>大うつ病による不眠症患者を対象に不眠症に対する有効性を評価する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 治験デザイン    | 多施設，無作為化，プラセボ対照，並行群間，二重盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 対象        | 大うつ病による不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 選択基準      | <p><u>選択基準</u></p> <p>(1)治験実施計画書を理解し，遵守することが可能で，同意文書に署名した者</p> <p>(2)同意取得時の年齢が 18 歳以上 64 歳以下の男女</p> <p>(3)女性の場合，以下の 1)又は 2)のいずれかを満たす者</p> <p>1)妊娠の可能性のない女性は，閉経後少なくとも 2 年経過しているか，又は不妊手術を受けていること。55 歳未満の女性の場合には，スクリーニング時の血清中妊娠検査が陰性であること。</p> <p>2)妊娠の可能性のある女性は，妊娠の可能性のある女性を対象に作成された同意文書に署名していること。スクリーニング時の血清中妊娠検査により妊娠していないことが確認され，授乳しておらず，また有効な避妊法を行うとともに，以下の基準を満たすこと。</p> <p>(b)治験期間中の避妊に関する説明を受け，避妊することに同意した者</p> <p>(c)以下のいずれかの避妊法を行う者</p> <p>a)経口避妊薬，子宮内避妊器具，埋め込み型避妊具，経皮性又は注射型避妊薬を治験参加の少なくとも 1 ヶ月前から使用しており，治験終了 30 日後まで継続することに同意する者</p> <p>b)治験参加期間中，バリア法による避妊（コンドーム，殺精子薬入りのペッサリー）を行う者</p> <p><u>精神医学的選択基準</u></p> <p>スクリーニング時に精神科専門医により精神医学的質問を実施する。本質問により第Ⅰ軸の精神障害に関する選択基準・除外基準を満たし，第Ⅱ軸のパーソナリティ障害の除外基準に抵触しないかを確認する。第Ⅰ軸の精神障害を満たしていることを確認するために，訓練された評価者が M.I.N.I.を用いて評価する。</p> <p>(1)大うつ病性障害（296.XX）であり，精神病性特性のない単一型（296.2X）又は反復型（296.3X）を有する，中等度（296.X2）又は高度の抑うつ状態（296.X3）であることが，DSM-IV に基づく問診により診断された者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-540 試験方法の概略（外国 190-062 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準<br>(続き) | <p>(2)うつ病の症状がスクリーニング時の 1 ヶ月間以上前に存在するが、 6 ヶ月を超えていない者</p> <p>(3)治療を受けたい主な理由が大うつ病性障害である者</p> <p>(4)スクリーニング時の HAM-D-17 のスコアが 22 以上である者</p> <p>(5)うつ病の治療にベンラファキシンが適切であると医師により判断されている者</p> <p><u>医学的選択基準</u></p> <p>(1)大うつ病性障害に関連した不眠症 (307.42) が DSM-IV を満たす者。不眠症の症状が、大うつ病性障害の症状がみられた時点より 10 週以上前でない者</p> <p>(2)過去 1 ヶ月以上にわたり、1 週間に 3 回以上の頻度で総睡眠時間が 6.5 時間以下である者</p> <p>(3)スクリーニング時の身体所見、既往歴において、健康状態が良好である（臨床上問題となる異常が認められない）者</p> <p>(4)スクリーニング時に臨床上問題となる心電図の異常が認められない者。第 1 度 (PR 間隔&gt;220 ms)、第 2 度又は第 3 度心ブロックを含む、症候性又は無症候性の不整脈を有する者は、本試験に参加できない。</p> <p>(5)スクリーニング時の神経学的検査が正常である者</p> <p>(6)スクリーニング時の尿中薬物検査やアルコール検査が陰性を示す者</p> <p>(7)向精神薬（処方薬及び非処方薬）を試験薬投与前の 2 週間前（神経弛緩薬については 6 週間前）から服用しないことが可能な者</p>                              |
| 除外基準         | <p><u>除外基準</u></p> <p>(1)スクリーニング時前の 30 日以内から試験終了後の 30 日までに、試験に参加した又は参加している者、参加する予定のある者</p> <p>(2)ゾピクロン、エスゾピクロン又はベンラファキシンに対する過敏症を有する者、あるいは過去にゾピクロン、エスゾピクロン又はベンラファキシンによる治療が効果不十分であった者</p> <p>(3)概日リズム障害の既往を有する者、3 時間以上時差のある地域を旅行した者、交代勤務又は夜間勤務従事者</p> <p>(4)試験参加期間中にアルコールを飲用しないことに同意しない者</p> <p>(5)試験関係者又は試験関係者と関係を有する者</p> <p>(6)Visit 1 前の 1 週間以内に本試験で定める併用禁止薬剤を使用した者</p> <p><u>精神医学的除外基準</u></p> <p>(1)抑うつ状態が重く、医師により入院が必要であると判断された者</p> <p>(2)過去 5 年以内に三環系抗うつ薬（例：イミプラミン 150 mg/day 6 週間又は同等薬剤）、SSRI（例：フルオキセチン 20 mg/day 6 週間又は同等薬剤）、SNRI（デュロキセチン 60 mg/day 6 週間又は同等薬剤）等の適切な抗うつ薬を用いた 2 種類以上の治療に有効性を示さなかった者</p> <p>(3)電気ショック療法又はリチウム、神経弛緩薬等の抗精神病薬による治療が必要であると医師により判断された者</p> <p>(4)過去 6 ヶ月以内に抗うつ治療（電気ショック療法を含む十分な治療期間及び投与量）を受けた者</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-540 試験方法の概略（外国 190-062 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き) | <p>(5)治験薬投与前の 3 ヶ月前から治験期間中において、心理療法（行動療法を含む）の導入、又は頻度の変更を必要とする者（注：治験薬の処方・服用に関連した指示を伴わないカウンセリングや、治験中のアルコール依存者更生会への参加は認める。）</p> <p>(6)フルオキセチン、神経弛緩薬又は電気ショック療法による治療を治験薬投与前の 6 週間に受けた者、又は他の抗うつ薬の投与を治験薬投与前の 2 週間に受けた者</p> <p>(7)最新（治験薬投与前の 6 ヶ月以内）の DSM-IV で定義された精神活性物質（アルコール含む）乱用、依存を有する者、あるいは Visit 1 の尿中薬物検査又はアルコール検査で陽性であった者</p> <p>(8)以下のいずれかの精神障害が DSM-IV 第 I 軸により診断されている者（治験薬投与前の 6 ヶ月以内）<br/>認知症、せん妄、統合失調症、精神病、その他の精神障害、気分変調性障害、双極性障害、気分循環性障害、その他の気分障害、夜行性のパニック障害、原発性の不安障害、原発性のパニック障害、又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他の精神障害<br/>（注：性同一性障害、DSM-IV 第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。大うつ病性障害、二次的に診断された全般性不安障害、又は夜行性のパニック障害や季節性感情障害を除くパニック障害は許容する。）</p> <p>(9)以下のいずれかのパーソナリティ障害が DSM-IV 第 II 軸により診断された者<br/>失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害；精神遅滞、又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他のパーソナリティ障害</p> <p>(10)自殺又は殺人の危険性の既往がある者、又は治験期間中に自殺又は殺人の危険性があるとみなされる者（HAM-D-17 item 3 のスコアが 2 以上）</p> <p>(11) [ハンガリーのみ] HAM-A スコアが 15 以上の者</p> <p><u>医学的除外基準</u></p> <p>(1)HIV, HBs 抗原、又は HCV 抗体が陽性であることが文書により確認できる者</p> <p>(2)臨床上問題となる既往で、現在も関連あるか又は活動性の、血液学的、腎臓（単一の場合を含む）、肝臓、消化管、内分泌、肺、皮膚、腫瘍又は神経学的疾患（熱性けいれんを含む様々な形態の痙攣及びてんかんを含む）を有する者<br/>[注：悪性腫瘍を有する者のうち、治癒した皮膚癌（メラノーマを除く）及び／又は治癒した子宮頸部上皮内癌（治療により完治後、子宮頸部細胞診において正常であることを書面にて確認する）の者のみ適格とする。]<br/>[注：コントロールされた II 型糖尿病（食事療法又は経口糖尿病薬により、スクリーニング時及びベースライン時のグルコースが <math>\leq 10 \text{ mmol/L}</math>）、コントロールされた高血圧（治療の有無に関わらず、スクリーニング時及びベースライン時の拡張期血圧 <math>\leq 95 \text{ mmHg}</math> かつ収縮期血圧 <math>\leq 170 \text{ mmHg}</math>）については、重大な疾患とはみなさず、除外対象とはしない。甲状腺ホルモン補充療法を受けており、安定で、甲状腺機能検査結果が正常である者も適格とする。]</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-540 試験方法の概略（外国 190-062 試験）（続き）

| 項 目                 | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準<br>(続き)        | <p>(3)薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者</p> <p>(4)スクリーニング時前の 30 日以内に肝又は腎クリアランスに影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤を使用した者</p> <p>(5)重大な心血管系疾患の既往〔コントロール不良の高血圧、低血圧、第 1 度 (PR &gt; 220 ms)、第 2 度又は第 3 度の心ブロック、うっ血性心不全、狭心症、バイパス手術、血管形成術、又は 6 ヶ月以内の心筋梗塞〕を有する者。</p> <p>(6)治験期間中に、何らかの理由で入院する可能性のある者</p> <p>(7)原発性睡眠障害以外（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は他の二次性の睡眠障害〔睡眠に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある疾患又は精神状態（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）〕を合併する者</p> <p>(8)精神医学的な理由により β 遮断薬を使用した者、あるいは、それ以外の理由で β 遮断薬を用いた場合であっても、Visit 1 前の少なくとも 30 日間用量が一定でなかった者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 使用薬剤                | <p>エスゾピクロン 3 mg, プラセボ（錠剤）</p> <p>ベンラファキシン 75 mg, 150 mg（カプセル）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | <p>二重盲検下で、エスゾピクロン 3 mg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠を 31 週間 1 日 1 回就寝前に投与した。また、すべての被験者に対し、非盲検下でベンラファキシン 1 カプセルを 31 週間 1 日 1 回就寝前に併用投与した。なお、ベンラファキシンの投与量は、1～2 週目（漸増期）に 75 mg/日、3～28 週目（維持期）に 150 mg/日、29～30 週（漸減期）に 75 mg/日とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 併用薬剤<br>併用療法        | <p>以下の薬剤の治験期間中の使用を禁止した。更に、Visit 1 前の 1 週間以内又は各薬剤の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間）の使用を禁止した。</p> <p>抗精神病薬、抗うつ薬（ベンラファキシンは除く）、抗不安薬（ベンゾジアゼピンを含む）、非ベンゾジアゼピン等の鎮静睡眠薬（エスゾピクロンは除く）、中枢性オピオイド作動薬／拮抗薬、抗痙攣薬、MAO 阻害薬、気分安定剤、セントジョーンズワート、カバ、カノコソウ根又はメラトニンを含むハーブ含有製剤、鎮静性抗ヒスタミン剤、中枢性 α-2 アドレナリン受容体作動薬、強力な CYP3A4 阻害薬 7 種（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ネファゾドン、トロレアンドマイシン、リトナビル、ネルフィナビル）</p> <p>スクリーニング時（Visit 1）の 12 週間以内の徐放性抗精神病薬の使用を禁止した。上記以外の慢性疾患に対する医薬品については、少なくとも Visit 1 前の 30 日間、用量を変更せずに服用していれば併用可能とした。また、上記以外の一般用医薬品（鎮痛剤、外用軟膏剤等）についても併用可能とした。ホルモン補充療法は、スクリーニング時前の 90 日間から用量を変更せずに用いていた場合には許容した。精神医学的ではない理由による β 遮断薬の使用は、少なくとも Visit 1 前の 30 日間用量を変更せずに用いていた場合には許容した。ホルモン避妊薬については、少なくとも Visit 1 前の 30 日間用量を変更せずに用いており、治験期間中及び最終の治験薬投与から 30 日後まで用量を変更せずに継続することに被験者が同意する場合には許容した。</p> <p>経口避妊薬又はホルモン補充療法を行っているすべての女性被験者については、治験期間を通じて各日の同一時刻に服用することとした。</p> |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-540 試験方法の概略（外国 190-062 試験）（続き）

| 項 目               | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 観察・検査項目及び実施スケジュール | 表 2.7.6-541 参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目              | 有効性：<br>主要評価項目：投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量<br>主な副次評価項目：投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量<br>安全性：<br>有害事象，バイタルサイン，臨床検査，神経学的検査，自殺念慮アラート                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 解析方法              | 有効性：<br>主要評価項目である，投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量について，エスゾピクロン+ベンラファキシン群とプラセボ+ベンラファキシン群を比較した。投与群間の比較は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含んだ共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。二重盲検期における脱落例については LOCF 法を用いて補完した。<br>主な副次評価項目である投与後 1 週間の総睡眠時間の投与前からの平均変化量の解析は，投与群，施設を固定効果，投与前値を共変量として含んだ共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。また，LOCF 法も使用した。検定の多重性を制御するため，主要評価項目及び主な副次評価項目の検定は順を追って実施した。具体的には，主要評価項目において両群間に有意差が認められないかぎり，主な副次評価項目（投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量）について，両群間に有意差があるとはみなさないこととした。なお，その他の副次評価項目については多重比較の調整をしなかった。<br>安全性：<br>治験薬の投与開始後に発現した有害事象は，投与群ごとに COSTART 及び MedDRA（ver.9）の器官別大分類，基本語別に集計した。また，投与開始後に発現したすべての有害事象，重症度別，及び治験薬との因果関係別に集計した。治験薬の投与中止後，あるいは治験薬の投与終了の翌日から治験終了までの間に新たに発現したすべての有害事象についても集計し，投与群ごとに示した。なお，各被験者において，治験薬の投与中にみられなかった有害事象や治験薬の投与終了後に重症度が悪化した有害事象を新たな有害事象と判断した。臨床検査値については，投与前からの変化量の要約統計量について示し，臨床的に重要な臨床検査値異常を有する被験者数（及び割合）を投与群ごとに示した。バイタルサインについては，投与前からの変化量の要約統計量について示し，臨床的に重要な異常を有する被験者数（及び割合）を示した。心電図，身所見，神経学的検査については一覧で示した。 |
| 症例数の設定根拠          | 約 640 例をエスゾピクロン 3 mg 群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割付けることとした。すべての被験者の 70%が治験を最後まで完了すると想定し，LOCF 法を用いることを考慮に入れないと，約 448 例が二重盲検期を終えることとなり，これにより主要評価項目である HAM-D-17 合計スコアの投与前から投与後 8 週の変化量において群間差 2.0 を検出可能な検出力を約 80%以上得られると考えた。症例数の算出は，外国 190-052 試験の結果を参考とし，HAM-D-17 合計スコアの投与前から投与後 8 週の変化量において，標準偏差 8.0，群間差を 2.0 と仮定して行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 目標症例数             | 640 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 実施施設              | 63 施設（欧州 11 カ国）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 実施期間              | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-541 観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 190-062 試験）

| 観察・検査項目                          | スクリー<br>ニング | 投与前／<br>無作為化 | 二重盲検；エスゾピクロン 3 mg 又はプラセボ（1 日 1 回投与）                           |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          | 規定外<br>来院時<br>及び<br>中止時 | 治験<br>終了         |
|----------------------------------|-------------|--------------|---------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|------------------|
|                                  |             |              | 非盲検；ベンラファキシン 75 mg/日（1～2 週）→150 mg/日（3～28 週）→75 mg/日（29～30 週） |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         | Visit 15<br>31 週 |
|                                  |             |              | Visit 3                                                       | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7 | Visit 8 | Visit 9 | Visit 10 | Visit 11 | Visit 12 | Visit 13 | Visit 14 |                         |                  |
| 時期                               | -7～10 日     | 0 週          | 1 週                                                           | 2 週     | 4 週     | 6 週     | 8 週     | 12 週    | 16 週    | 20 週     | 24 週     | 28 週     | 29 週     | 30 週     |                         |                  |
| 同意取得                             | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 選択基準・除外基準の確認                     | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 無作為化の適格性確認                       |             | ○            |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| M.I.N.I.                         | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| HAM-D-17                         | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○ <sup>a)</sup>         | ○                |
| CGI 重症度                          | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○ <sup>a)</sup>         | ○                |
| CGI 改善度                          |             |              | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| DESS 質問票                         |             |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          | ○        | ○        |                         | ○                |
| 不眠重症度                            | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| SF-36                            |             | ○            |                                                               |         | ○       |         | ○       |         | ○       |          | ○        |          |          |          |                         | ○                |
| QIDS-SR16 <sup>b)</sup>          |             | ○            |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| Q-LES-Q                          |             | ○            |                                                               |         | ○       |         | ○       |         | ○       |          | ○        |          |          |          |                         | ○                |
| 既往歴，睡眠歴，<br>精神医学的病歴              | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 身体所見                             | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 簡便な神経学的検査                        | ○           | ○            |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          | ○ <sup>c)</sup>         | ○                |
| 身長，体重，バイタルサイン <sup>d)</sup>      | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| 臨床検査 <sup>e)</sup>               | ○           |              |                                                               |         |         |         |         | ○       |         |          |          |          |          |          | ○                       | ○                |
| 尿中薬物検査，アルコール検査 <sup>f)</sup>     | ○           | ○            |                                                               |         | ○       |         |         | ○       |         | ○        |          | ○        |          | ○        | ○                       | ○                |
| 心電図                              | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 電子的睡眠日誌入力トレーニング／確認 <sup>g)</sup> | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |
| 有害事象                             |             | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| 併用薬剤                             | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| 割付システムへの連絡                       |             | ○            |                                                               |         |         |         | ○       |         |         |          |          | ○        |          |          |                         |                  |
| 治験薬処方／回収                         |             | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| 医学的事象調査票の交付／回収                   | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       | ○                |
| 制限規定の確認                          | ○           | ○            | ○                                                             | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○       | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○                       |                  |
| HAM-A（ハンガリーのみ）                   | ○           |              |                                                               |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |          |                         |                  |

a)中止時は不要，b)Visit 2 の来院時に実施し，その後は週 1 回自宅で実施，c)中止時以外の規定外来院時は不要，d)身長は Visit 1 のみ，e)中止時には実施

f)Visit 1, 8, 15 及び中止時は中央検査，Visit 2, 5, 10, 12 及び 14 は各実施医療機関で実施，g)Visit 1 から Visit 2 の期間については毎日朝晩実施，Visit 2 以降は 1 日おきに朝晩実施

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-122 に示した。スクリーニングされた症例は 756 例であり、このうち 678 例（プラセボ+ベンラファキシン群 336 例, エスゾピクロン+ベンラファキシン群 342 例）が無作為化された。無作為化された症例のうちエスゾピクロン+ベンラファキシン群の 1 例は、エスゾピクロンを服用しなかったためにすべての解析対象集団から除外され、677 例（プラセボ+ベンラファキシン群 336 例, エスゾピクロン+ベンラファキシン群 341 例）を ITT とした。

中止例の内訳を表 2.7.6-542 に示した。無作為化された 678 例のうち、中止例はプラセボ+ベンラファキシン群 118 例 (35.1%), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 101 例 (29.5%) であり、主な中止例の内訳は「被験者からの中止の申し出」がプラセボ+ベンラファキシン群 43 例 (12.8%), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 36 例 (10.5%), 「有害事象」がプラセボ+ベンラファキシン群 23 例 (6.8%), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 23 例 (6.7%) であった。

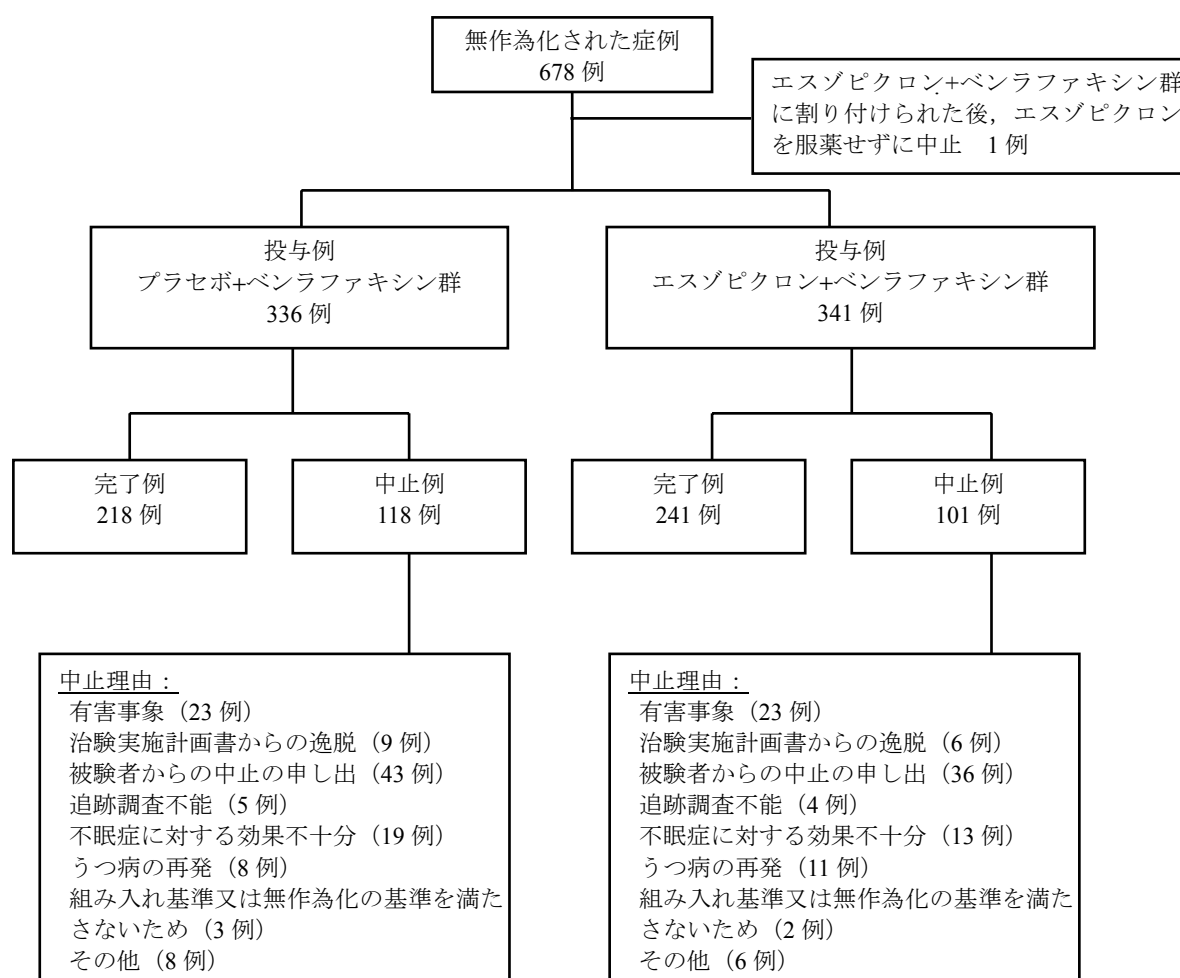


図 2.7.6-122 被験者の内訳 (外国 190-062 試験)

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 10.1-1 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-542 中止例の内訳（外国 190-062 試験）

|                             | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 | 合計         |
|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------|
| 無作為化された症例                   | 336                | 342                   | 678        |
| 投与例 (ITT)                   | 336 (100.0)        | 341 (99.7)            | 677 (99.9) |
| 完了例                         | 218 (64.9)         | 241 (70.5)            | 459 (67.7) |
| 中止例                         | 118 (35.1)         | 101 (29.5)            | 219 (32.3) |
| 中止理由                        |                    |                       |            |
| 有害事象                        | 23 (6.8)           | 23 (6.7)              | 46 (6.8)   |
| 治験実施計画書からの逸脱                | 9 (2.7)            | 6 (1.8)               | 15 (2.2)   |
| 被験者からの中止の申し出                | 43 (12.8)          | 36 (10.5)             | 79 (11.7)  |
| 追跡調査不能                      | 5 (1.5)            | 4 (1.2)               | 9 (1.3)    |
| 不眠症に対する効果不十分                | 19 (5.7)           | 13 (3.8)              | 32 (4.7)   |
| うつ病の再発                      | 8 (2.4)            | 11 (3.2)              | 19 (2.8)   |
| 組み入れ基準又は無作為化<br>の基準を満たさないため | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               | 5 (0.7)    |
| その他                         | 8 (2.4)            | 6 (1.8)               | 14 (2.1)   |

数値は例数, ( ) 内は無作為化された症例に対する%を示す。

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 10.1-1 から抜粋)

## 2.7.6.41.3 被験者背景

本治験の ITT (677 例) における被験者背景を表 2.7.6-543 に示した。

表 2.7.6-543 被験者背景 (ITT) (外国 190-062 試験)

| 項目                       | 分類                  | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>(n=336)   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>(n=341)              |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| 年齢 (歳)                   | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 42.5 ± 11.53<br>18 - 64         | 44.3 ± 11.30<br>18 - 65                       |
| 性別                       | 男<br>女              | 115 (34.2)<br>221 (65.8)        | 122 (35.8)<br>219 (64.2)                      |
| 身長 (cm)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 169.26 ± 8.467<br>139.7 - 195.0 | 168.52 ± 9.087 <sup>a)</sup><br>150.0 - 198.0 |
| 体重 (kg)                  | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 72.85 ± 15.618<br>41.4 - 137.2  | 71.13 ± 14.769<br>40.3 - 132.0                |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 平均値±標準偏差<br>最小値-最大値 | 25.38 ± 4.884<br>17.2 - 48.6    | 24.97 ± 4.461 <sup>a)</sup><br>16.2 - 44.1    |

性別の数値は例数 (%) を示す。a) n = 339

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 11.2-1 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.4 有効性の結果

## 2.7.6.41.4.1 投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量（主要評価項目）

ITT-LOCF における、投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量を表 2.7.6-544 に示した。

投与前の HAM-D-17 合計スコアの平均値は、プラセボ+ベンラファキシン群で 25.1, エスゾピクロン+ベンラファキシン群で 25.3 であり、同程度であった。投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの平均変化量はプラセボ+ベンラファキシン群で-14.3, エスゾピクロン+ベンラファキシン群で-15.2 であり、投与前からの変化量に投与群間で有意差は認められなかった ( $p=0.1577$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析)。

表 2.7.6-544 投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量 (ITT-LOCF) (外国 190-062 試験)

| 評価時期                     | 要約統計量                        | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>(n=336) | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>(n=341) |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 投与前                      | 例数                           | 336                           | 341                              |
|                          | 平均値±標準偏差                     | 25.1 ± 2.73                   | 25.3 ± 2.80                      |
|                          | 中央値                          | 25.0                          | 25.0                             |
|                          | 最小値-最大値                      | 18 - 34                       | 18 - 35                          |
| 投与後 8 週 <sup>a)</sup>    | 例数                           | 330                           | 334                              |
|                          | 平均値±標準偏差                     | 10.8 ± 6.56                   | 10.1 ± 6.14                      |
|                          | 中央値                          | 10.0                          | 9.0                              |
|                          | 最小値-最大値                      | 0 - 31                        | 0 - 31                           |
| 投与前から<br>投与後 8 週<br>の変化量 | 例数                           | 330                           | 334                              |
|                          | 平均値±標準偏差                     | -14.3 ± 6.51                  | -15.2 ± 6.36                     |
|                          | 中央値                          | -15.0                         | -16.0                            |
|                          | 最小値-最大値                      | -28 - 8                       | -28 - 7                          |
|                          | 最小二乗平均値 (標準誤差) <sup>b)</sup> | -13.98 (0.337)                | -14.64 (0.335)                   |
|                          | 最小二乗平均差 (標準誤差) <sup>b)</sup> | —                             | -0.65 (0.462)                    |
|                          | p 値 <sup>b)</sup>            | —                             | 0.1577                           |

a) 投与後 8 週における脱落例については LOCF 法を用いて補完した。

b) 最小二乗平均値, p 値は、投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含んだ共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて計算した。最小二乗平均差 [(エスゾピクロン+ベンラファキシン群) - (プラセボ+ベンラファキシン群)] は、各々の最小二乗平均値の差を計算した。

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 11.4.1.1-1 を改変)

HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量 (最小二乗平均値) の推移 (ITT-LOCF) を図 2.7.6-123 に示した。

プラセボ+ベンラファキシン群及びエスゾピクロン+ベンラファキシン群のいずれの投与群においても、すべての評価時期で、投与前からの HAM-D-17 合計スコアの改善が認められた。また、投与後 1, 2, 4, 6, 24, 29 及び 30 週においては、プラセボ+ベンラファキシン群と比較して、エスゾピクロン+ベンラファキシン群で有意な改善 ( $p<0.05$ ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析) が認められた。それ以外の評価時期 (投与後 8, 12, 16, 20, 28 及び 31 週) においては、投与前からの変化量の最小二乗平均値はエスゾピクロン+ベンラファキシン群のほうが低かったものの、投与群間で有意差は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

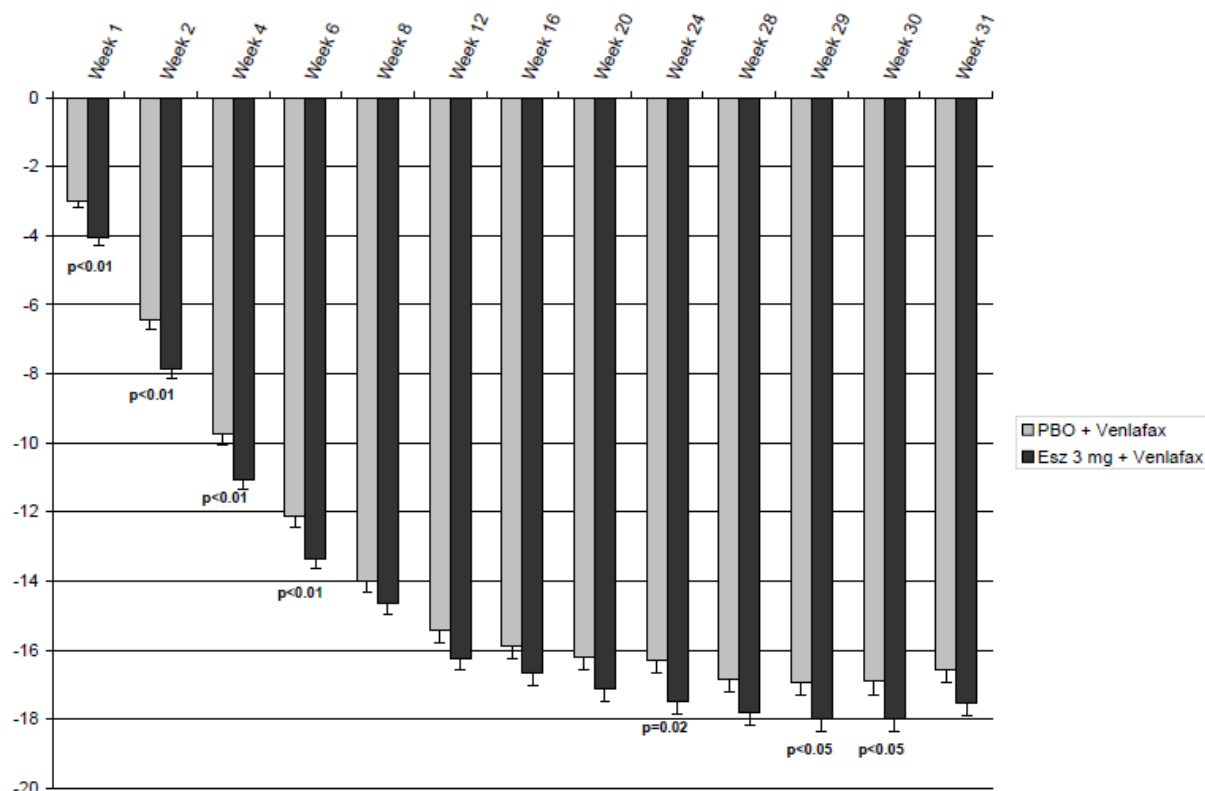


図 2.7.6-123 HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量（最小二乗平均値）の推移（ITT-LOCF）（外国 190-062 試験）

PBO+Venlafaxine : プラセボ+ベンラファキシン群, ESZ 3 mg+Venlafaxine : エスゾピクロン+ベンラファキシン群  
(添付資料 5.3.5.1.15 の図 11.4.1.3.1-1)

#### 2.7.6.41.4.2 投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量（主な副次評価項目）

ITT における、投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量を表 2.7.6-545 に示した。

投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量について群間比較したところ、プラセボ+ベンラファキシン群と比較して、エスゾピクロン+ベンラファキシン群で有意な延長が認められた（30.5 分, 82.6 分,  $p<0.0001$  ; 投与前値をモデルに含めた共分散分析）。ただし、主要評価項目である投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量に有意差が認められなかったことから、多重比較を制御するため、当該結果について、統計的に有意差が認められたとは評価しないこととした。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-545 投与後 1 週間の平均総睡眠時間（分）の投与前からの変化量（ITT）  
（外国 190-062 試験）

| 評価時期                      | 要約統計量                        | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>(n=336) | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>(n=341) |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 投与前                       | 例数                           | 335                           | 341                              |
|                           | 平均値±標準偏差                     | 254.4 ± 116.80                | 261.1 ± 118.44                   |
|                           | 中央値                          | 274.6                         | 277.9                            |
|                           | 最小値-最大値                      | 0 - 528                       | 0 - 542                          |
| 投与後<br>1 週間 <sup>a)</sup> | 例数                           | 322                           | 320                              |
|                           | 平均値±標準偏差                     | 285.6 ± 124.02                | 346.8 ± 107.72                   |
|                           | 中央値                          | 310.3                         | 364.2                            |
|                           | 最小値-最大値                      | 0 - 551                       | 0 - 580                          |
| 投与前から<br>投与後 1 週<br>間の変化量 | 例数                           | 321                           | 320                              |
|                           | 平均値±標準偏差                     | 30.5 ± 109.40                 | 82.6 ± 98.83                     |
|                           | 中央値                          | 31.4                          | 70.1                             |
|                           | 最小値-最大値                      | -356 - 465                    | -237 - 443                       |
|                           | 最小二乗平均値 (標準誤差) <sup>b)</sup> | -28.54 (5.458)                | 85.88 (5.460)                    |
|                           | 最小二乗平均差 (標準誤差) <sup>b)</sup> | —                             | 57.34 (7.468)                    |
|                           | p 値 <sup>b)</sup>            | —                             | <0.0001                          |

a) Visit 2 から Visit 3 の間に電子睡眠日誌を介して得られたすべての総睡眠時間の平均値を代表値として用いた。

b) 最小二乗平均値, p 値は, 投与群, 施設を固定効果, 投与前値を共変量として含んだ共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて計算した。最小二乗平均差 [(エスゾピクロン+ベンラファキシン群) - (プラセボ+ベンラファキシン群)] は, 各々の最小二乗平均値の差を計算した。

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 11.4.1.2-1 を改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.5 安全性の結果

## 2.7.6.41.5.1 有害事象の発現率

二重盲検期における有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-546 に示した。

有害事象発現率は、プラセボ+ベンラファキシン群, エスゾピクロン+ベンラファキシン群でそれぞれ 67.0% (225/336 例), 73.3% (250/341 例) であった。重症度が高度の有害事象はプラセボ+ベンラファキシン群, エスゾピクロン+ベンラファキシン群でそれぞれ 7.7% (26/336 例), 5.0% (17/341 例) にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ+ベンラファキシン群, エスゾピクロン+ベンラファキシン群でそれぞれ 57.1% (192/336 例), 64.5% (220/341 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象はプラセボ+ベンラファキシン群, エスゾピクロン+ベンラファキシン群でそれぞれ 2.1% (7/336 例), 1.2% (4/341 例) であった。

有害事象の発現により治験を中止した被験者はプラセボ+ベンラファキシン群, エスゾピクロン+ベンラファキシン群でそれぞれ 7.1% (24/336 例), 7.6% (26/341 例) にみられた。

表 2.7.6-546 有害事象の要約 (外国 190-062 試験 : 二重盲検期)

|                                     | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>(n=336) | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>(n=341) |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 有害事象発現件数                            | 894                           | 1040                             |
| 有害事象が発現した被験者数                       | 225 (67.0)                    | 250 (73.3)                       |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数         | 192 (57.1)                    | 220 (64.5)                       |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数                | 26 (7.7)                      | 17 (5.0)                         |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数                    | 7 (2.1)                       | 4 (1.2)                          |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 <sup>b)</sup> | 24 (7.1)                      | 26 (7.6)                         |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

b) 予期しない妊娠のために 1 例が治験を中止したが、当該被験者は有害事象による中止例には含めなかった。  
(添付資料 5.3.5.1.15 の表 12.2.1-1, 付表 2.7.6-119 から抜粋し改変)

## 2.7.6.41.5.2 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用

二重盲検期における主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) 及び副作用を表 2.7.6-547 に示した。

プラセボ+ベンラファキシン群と比べてエスゾピクロン+ベンラファキシン群で発現率が高かった有害事象のうち、発現率が最も高かったのは、悪心 [プラセボ+ベンラファキシン群 17.6% (59/336 例), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 18.5% (63/341 例), 以下同様の順序で記載] であり、次いで、浮動性めまい [9.8% (33/336 例), 15.8% (54/341 例)], 味覚異常 [3.0% (10/336 例), 12.9% (44/341 例)], 多汗症 [5.4% (18/336 例), 7.9% (27/341 例)] の発現率が高かった。なお、プラセボ+ベンラファキシン群で発現率が高かった有害事象は、頭痛 26.2% (88/336 例), 悪心 17.6% (59/336 例), 浮動性めまい 9.8% (33/336 例), 口内乾燥, 鼻咽頭炎 [ともに 8.6% (29/336 例)], エスゾピクロン+ベンラファキシン群で発現率が高かった有害事象は、頭痛 23.5% (80/341 例), 悪心 18.5% (63/341 例), 浮動性めまい 15.8% (54/341 例), 味覚異常 12.9% (44/341 例) であった。

すべての有害事象及び副作用を付表 2.7.6-119 に、重症度別の有害事象を付表 2.7.6-120 に、因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-121 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-547 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
（外国 190-062 試験：二重盲検期）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 |            |
|------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                                          | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                   | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                       | 225 (67.0)         | 192 (57.1) | 250 (73.3)            | 220 (64.5) |
| 頭痛（Headache）                             | 88 (26.2)          | 72 (21.4)  | 80 (23.5)             | 72 (21.1)  |
| 悪心（Nausea）                               | 59 (17.6)          | 54 (16.1)  | 63 (18.5)             | 61 (17.9)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                        | 33 (9.8)           | 33 (9.8)   | 54 (15.8)             | 51 (15.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                          | 29 (8.6)           | 29 (8.6)   | 28 (8.2)              | 28 (8.2)   |
| 味覚異常（Dysgeusia）                          | 10 (3.0)           | 10 (3.0)   | 44 (12.9)             | 43 (12.6)  |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 29 (8.6)           | 3 (0.9)    | 18 (5.3)              | 3 (0.9)    |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                       | 18 (5.4)           | 18 (5.4)   | 27 (7.9)              | 25 (7.3)   |
| 下痢（Diarrhoea）                            | 22 (6.5)           | 17 (5.1)   | 18 (5.3)              | 16 (4.7)   |
| 疲労（Fatigue）                              | 16 (4.8)           | 14 (4.2)   | 20 (5.9)              | 19 (5.6)   |
| 不安（Anxiety）                              | 16 (4.8)           | 13 (3.9)   | 17 (5.0)              | 14 (4.1)   |
| 傾眠（Somnolence）                           | 11 (3.3)           | 11 (3.3)   | 20 (5.9)              | 20 (5.9)   |
| 不眠症（Insomnia）                            | 18 (5.4)           | 13 (3.9)   | 11 (3.2)              | 9 (2.6)    |
| 背部痛（Back pain）                           | 18 (5.4)           | 10 (3.0)   | 11 (3.2)              | 3 (0.9)    |
| 便秘（Constipation）                         | 14 (4.2)           | 14 (4.2)   | 13 (3.8)              | 12 (3.5)   |
| 無力症（Asthenia）                            | 10 (3.0)           | 10 (3.0)   | 15 (4.4)              | 15 (4.4)   |
| 易刺激性（Irritability）                       | 8 (2.4)            | 7 (2.1)    | 16 (4.7)              | 16 (4.7)   |
| 嘔吐（Vomiting）                             | 15 (4.5)           | 11 (3.3)   | 9 (2.6)               | 7 (2.1)    |
| 回転性めまい（Vertigo）                          | 8 (2.4)            | 8 (2.4)    | 15 (4.4)              | 14 (4.1)   |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）               | 10 (3.0)           | 7 (2.1)    | 11 (3.2)              | 9 (2.6)    |
| 振戦（Tremor）                               | 9 (2.7)            | 9 (2.7)    | 12 (3.5)              | 11 (3.2)   |
| 高血圧（Hypertension）                        | 8 (2.4)            | 4 (1.2)    | 9 (2.6)               | 7 (2.1)    |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 8 (2.4)            | 0 (0.0)    | 8 (2.3)               | 1 (0.3)    |
| 食欲減退（Decreased appetite）                 | 3 (0.9)            | 3 (0.9)    | 13 (3.8)              | 11 (3.2)   |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）            | 9 (2.7)            | 3 (0.9)    | 5 (1.5)               | 2 (0.6)    |
| 発熱（Pyrexia）                              | 5 (1.5)            | 4 (1.2)    | 9 (2.6)               | 4 (1.2)    |
| 腹痛（Abdominal pain）                       | 7 (2.1)            | 3 (0.9)    | 6 (1.8)               | 5 (1.5)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                             | 5 (1.5)            | 2 (0.6)    | 8 (2.3)               | 3 (0.9)    |
| 勃起不全（Erectile dysfunction） <sup>c)</sup> | 1 (0.9)            | 1 (0.9)    | 3 (2.5)               | 3 (2.5)    |
| 霧視（Vision blurred）                       | 2 (0.6)            | 2 (0.6)    | 9 (2.6)               | 8 (2.3)    |
| 食欲亢進（Increased appetite）                 | 1 (0.3)            | 1 (0.3)    | 7 (2.1)               | 7 (2.1)    |
| 注意力障害（Disturbance in attention）          | 0 (0.0)            | 0 (0.0)    | 7 (2.1)               | 7 (2.1)    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

（付表 2.7.6-119 から抜粋）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.5.3 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用

二重盲検期における器官別大分類別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-548 に示した。

エスゾピクロン+ベンラファキシン群で有害事象発現率が最も高かった SOC は、神経系障害 [プラセボ+ベンラファキシン群 36.0% (121/336 例), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 46.0% (157/341 例), 以下同様の順序で記載] であり、次いで、胃腸障害 [34.5% (116/336 例), 32.3% (110/341 例)], 全身障害および投与局所様態 [14.0% (47/336 例), 19.4% (66/341 例)], 感染症および寄生虫症 [19.9% (67/336 例), 17.9% (61/341 例)] であった。なお、プラセボ+ベンラファキシン群では、神経系障害 36.0% (121/336 例), 胃腸障害 34.5% (116/336 例), 感染症および寄生虫症 19.9% (67/336 例) の順に多くみられた。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-548 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用（外国 190-062 試験：二重盲検期）

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                                                                                                        | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                                                                 | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                                                     | 225 (67.0)         | 192 (57.1) | 250 (73.3)            | 220 (64.5) |
| 血液およびリンパ系障害<br>(Blood and lymphatic system disorders)                                                  | 0 (0.0)            | 0 (0.0)    | 1 (0.3)               | 1 (0.3)    |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                                                                               | 10 (3.0)           | 9 (2.7)    | 11 (3.2)              | 9 (2.6)    |
| 耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)                                                                 | 9 (2.7)            | 9 (2.7)    | 22 (6.5)              | 20 (5.9)   |
| 眼障害 (Eye disorders)                                                                                    | 7 (2.1)            | 6 (1.8)    | 20 (5.9)              | 18 (5.3)   |
| 胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)                                                                      | 116 (34.5)         | 102 (30.4) | 110 (32.3)            | 103 (30.2) |
| 全身障害および投与局所様態 (General disorders<br>and administration site conditions)                                | 47 (14.0)          | 42 (12.5)  | 66 (19.4)             | 58 (17.0)  |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)                                                                       | 2 (0.6)            | 1 (0.3)    | 0 (0.0)               | 0 (0.0)    |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations)                                                            | 67 (19.9)          | 13 (3.9)   | 61 (17.9)             | 13 (3.8)   |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and procedural complications)                                      | 10 (3.0)           | 2 (0.6)    | 7 (2.1)               | 1 (0.3)    |
| 臨床検査 (Investigations)                                                                                  | 14 (4.2)           | 11 (3.3)   | 15 (4.4)              | 10 (2.9)   |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders)                                                      | 8 (2.4)            | 8 (2.4)    | 25 (7.3)              | 21 (6.2)   |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)                                     | 38 (11.3)          | 23 (6.8)   | 26 (7.6)              | 15 (4.4)   |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）[Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0)            | 0 (0.0)    | 1 (0.3)               | 1 (0.3)    |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                                                       | 121 (36.0)         | 107 (31.8) | 157 (46.0)            | 150 (44.0) |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                                                           | 58 (17.3)          | 45 (13.4)  | 50 (14.7)             | 37 (10.9)  |
| 腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)                                                                 | 2 (0.6)            | 2 (0.6)    | 11 (3.2)              | 9 (2.6)    |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and breast disorders)                                               | 15 (4.5)           | 13 (3.9)   | 13 (3.8)              | 11 (3.2)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)                                     | 19 (5.7)           | 9 (2.7)    | 16 (4.7)              | 8 (2.3)    |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue disorders)                                                | 25 (7.4)           | 24 (7.1)   | 35 (10.3)             | 31 (9.1)   |
| 血管障害 (Vascular disorders)                                                                              | 15 (4.5)           | 11 (3.3)   | 19 (5.6)              | 14 (4.1)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

（付表 2.7.6-119 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.5.4 治験薬投与中止後に新たに発現した有害事象

治験薬の投与中止後、あるいは治験薬の投与終了の翌日から治験終了までの間に新たに発現した有害事象を表 2.7.6-549 に示した。

治験薬投与中止後に新たに発現した有害事象のうち、エスゾピクロン+ベンラファキシン群で複数の被験者に認められたのは、不安 [プラセボ+ベンラファキシン群 0.6% (2/336 例), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 0.9% (3/341 例), 以下同様の順序で記載], 上部腹痛 [0.0% (0/336 例), 0.6% (2/341 例)], 尿蛋白 [0.0% (0/336 例), 0.6% (2/341 例)] であった。なお、プラセボ+ベンラファキシン群で複数の被験者に認められたのは、不安 0.6% (2/336 例) であった。

表 2.7.6-549 治験薬投与中止後に新たに発現した有害事象 (外国 190-062 試験)

| 基本語 (MedDRA) <sup>a)</sup>            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                | 336                | 341                   |
| 合計                                    | 12 (3.6)           | 17 (5.0)              |
| 回転性めまい (Vertigo)                      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 結膜炎 (Conjunctivitis)                  | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 上部腹痛 (Abdominal pain upper)           | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
| 消化不良 (Dyspepsia)                      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 悪心 (Nausea)                           | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 歯痛 (Toothache)                        | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 嘔吐 (Vomiting)                         | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 薬剤不耐性 (Drug intolerance)              | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 胆管結石 (Bile duct stone)                | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 季節性アレルギー (Seasonal allergy)           | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 気管支炎 (Bronchitis)                     | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 急性気管支炎 (Bronchitis acute)             | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 卵管炎 (Salpingitis) <sup>b)</sup>       | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 尿路感染 (Urinary tract infection)        | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 血中ブドウ糖増加 (Blood glucose increased)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 血圧上昇 (Blood pressure increased)       | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 肝酵素異常 (Hepatic enzyme abnormal)       | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| トランスアミナーゼ上昇 (Transaminases increased) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 筋痛 (Myalgia)                          | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 頭痛 (Headache)                         | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 坐骨神経痛 (Sciatica)                      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 振戦 (Tremor)                           | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 激越 (Agitation)                        | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 不安 (Anxiety)                          | 2 (0.6)            | 3 (0.9)               |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-549 治験薬投与中止後に新たに発現した有害事象（外国 190-062 試験）（続き）

| 基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>               | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                  | 336                | 341                   |
| 合計                                      | 12 (3.6)           | 17 (65.0)             |
| うつ病（Depression）                         | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 大うつ病（Major depression）                  | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 糖尿（Glycosuria）                          | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 蛋白尿（Proteinuria）                        | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
| 卵管嚢胞（Fallopian tube cyst） <sup>b)</sup> | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 咳嗽（Cough）                               | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 高血圧（Hypertension）                       | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。  
（添付資料 5.3.5.1.15 の表 12.2.3.4-1 を改変）

## 2.7.6.41.5.5 重篤な有害事象

## 2.7.6.41.5.5.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.41.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-550 に示した。

重篤な有害事象の発現率は，プラセボ+ベンラファキシン群 2.1%（7/336 例，12 件），エスゾピクロン+ベンラファキシン群 1.2%（4/341 例，4 件）であった。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は，自殺企図（いずれもエスゾピクロン+ベンラファキシン群）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，プラセボ+ベンラファキシン群の子宮出血 1 例及びエスゾピクロン+ベンラファキシン群の自殺企図 1 例であった。

表 2.7.6-550 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-062 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA <sup>c)</sup> 基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 治験薬<br>の処置 | 治験薬との因果関係 |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------------------|------------|-----------|
| 0024S009  | 25<br>女  | プラセボ群<br>21 日目                         | うつ病                              | 高度  | 未回復                     | 中止         | 関連なし      |
| 0024S011  | 50<br>女  | プラセボ群<br>167 日目                        | 胆管結石                             | 高度  | 回復<br>173 日後            | 中止         | 関連なし      |
| 0024S012  | 41<br>女  | プラセボ群<br>211 日目                        | 坐骨神経痛                            | 高度  | 回復<br>218 日後            | なし         | 関連なし      |
| 0035S006  | 33<br>女  | プラセボ群<br>5 日目                          | 転倒                               | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後   | なし         | 関連なし      |
|           |          | プラセボ群<br>5 日目                          | 関節脱臼                             | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後   | なし         | 関連なし      |

a)プラセボ群：プラセボ+ベンラファキシン群，ESZ 群：エスゾピクロン+ベンラファキシン群

b)治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 1 日目として算出）

c)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-550 死亡以外の重篤な有害事象（外国 190-062 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA <sup>c)</sup> 基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 治験薬<br>の処置       | 治験薬との因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------------------|------------------|------------|
| 0064S005  | 52<br>男  | プラセボ群<br>51 日目                         | 潰瘍性大腸炎                           | 高度  | 回復<br>56 日後             | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし       |
|           |          | プラセボ群<br>51 日目                         | 血性下痢                             | 高度  | 回復<br>56 日後             | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし       |
|           |          | プラセボ群<br>51 日目                         | 胃腸出血                             | 高度  | 回復<br>56 日後             | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし       |
| 0072S003  | 46<br>女  | プラセボ群<br>103 日目                        | 子宮出血                             | 中等度 | 回復<br>120 日後            | 中止               | 関連あり       |
| 0086S003  | 35<br>女  | プラセボ群<br>138 日目                        | 生殖器痛                             | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>141 日後 | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし       |
|           |          | プラセボ群<br>204 日目                        | 卵管嚢胞                             | 中等度 | 未回復                     | なし               | 関連なし       |
|           |          | プラセボ群<br>204 日目                        | 卵管炎                              | 中等度 | 未回復                     | なし               | 関連なし       |
| 0034S004  | 49<br>男  | ESZ 群<br>2 日目                          | セロトニン症候群                         | 中等度 | 回復<br>378 日後            | 中止               | 関連なし       |
| 0056S016  | 22<br>女  | ESZ 群<br>13 日目                         | 自殺企図                             | 高度  | 回復<br>13 日後             | 中止               | 関連あるかもしれない |
| 0060S006  | 46<br>女  | ESZ 群<br>110 日目                        | 坐骨神経麻痺                           | 高度  | 回復<br>111 日後            | 休薬 <sup>d)</sup> | 関連なし       |
| 0064S013  | 28<br>男  | ESZ 群<br>59 日目                         | 自殺企図                             | 高度  | 回復<br>60 日後             | 中止               | 関連なし       |

a) プラセボ群：プラセボ+ベンラファキシン群，ESZ 群：エスゾピクロン+ベンラファキシン群

b) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 1 日目として算出）

c) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

d) 重篤な有害事象の発現による治験薬投与の一時中断した。

（添付資料 5.3.5.1.15 の付表 16.2.13.2 を改変）

## 2.7.6.41.5.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-551 に示した。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ+ベンラファキシン群 7.1% (24/336 例, 26 件), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 7.6% (26/341 例, 29 件) であった。プラセボ+ベンラファキシン群で複数の被験者に認められた中止に至った有害事象は、回転性めまい、悪心、薬物不耐性、性機能不全 各 0.6% (2/336 例), エスゾピクロン+ベンラファキシン群で複数の被験者に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい 1.2% (4/341 例), 悪心、頭痛、セロトニン症候群、うつ病、自殺企図 各 0.6% (2/341 例) であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-551 中止に至った有害事象（外国 190-062 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA <sup>c)</sup> 基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------------------|-----|------------|
| 0001S001  | 51<br>女  | プラセボ群<br>1日目                           | 便秘                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0001S003  | 56<br>男  | プラセボ群<br>70日目                          | 疲労                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0005S009  | 48<br>男  | プラセボ群<br>1日目                           | 不眠症                              | 軽度  | 回復<br>7日後               | 非重篤 | 関連なし       |
| 0006S002  | 41<br>女  | プラセボ群<br>1日目                           | 体重増加                             | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0006S010  | 33<br>女  | プラセボ群<br>170日目                         | 双極1型障害                           | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0007S005  | 54<br>男  | プラセボ群<br>2日目                           | 無力症                              | 高度  | 回復<br>不明                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0018S001  | 29<br>男  | プラセボ群<br>120日目                         | 軽躁                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0023S020  | 56<br>女  | プラセボ群<br>1日目                           | 薬物不耐性                            | 高度  | 回復<br>4日後               | 非重篤 | 関連あり       |
| 0023S028  | 43<br>女  | プラセボ群<br>2日目                           | 薬物不耐性                            | 中等度 | 回復<br>5日後               | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0024S009  | 25<br>女  | プラセボ群<br>21日目                          | うつ病                              | 高度  | 未回復<br>—                | 重篤  | 関連なし       |
| 0024S011  | 50<br>女  | プラセボ群<br>167日目                         | 胆管結石                             | 高度  | 回復<br>173日後             | 重篤  | 関連なし       |
| 0038S013  | 32<br>女  | プラセボ群<br>2日目                           | 嘔吐                               | 中等度 | 回復<br>2日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
|           |          | プラセボ群<br>2日目                           | 悪心                               | 中等度 | 回復<br>3日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
|           |          | プラセボ群<br>2日目                           | 不安                               | 中等度 | 回復<br>4日後               | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0039S005  | 24<br>男  | プラセボ群<br>39日目                          | 性機能不全                            | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0044S002  | 53<br>男  | プラセボ群<br>不明                            | アルコール症                           | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし       |
| 0044S009  | 36<br>男  | プラセボ群<br>51日目                          | 片頭痛                              | 高度  | 回復<br>53日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0056S002  | 42<br>男  | プラセボ群<br>64日目                          | 性機能不全                            | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0056S004  | 37<br>女  | プラセボ群<br>2日目                           | 回転性めまい                           | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0056S007  | 39<br>女  | プラセボ群<br>1日目                           | 睡眠障害                             | 高度  | 回復<br>14日後              | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0056S014  | 46<br>女  | プラセボ群<br>36日目                          | 自殺念慮                             | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0058S005  | 47<br>男  | プラセボ群<br>5日目                           | 無オルガズム症                          | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |

a) プラセボ群：プラセボ+ベンラファキシン群，ESZ 群：エスゾピクロン+ベンラファキシン群

b) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を1日目として算出）

c) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-551 中止に至った有害事象（外国 190-062 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA <sup>c)</sup> 基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------------------|-----|------------|
| 0064S018  | 63<br>男  | プラセボ群<br>6 日目                          | 高血圧                              | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0066S003  | 58<br>女  | プラセボ群<br>2 日目                          | 悪心                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あり       |
| 0072S003  | 46<br>女  | プラセボ群<br>103 日目                        | 子宮出血                             | 中等度 | 回復<br>120 日後            | 重篤  | 関連あり       |
| 0075S002  | 34<br>女  | プラセボ群<br>29 日目                         | 回転性めまい                           | 高度  | 回復<br>49 日後             | 非重篤 | 不明         |
| 0002S018  | 31<br>男  | ESZ 群<br>80 日目                         | うつ病                              | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし       |
| 0010S009  | 26<br>女  | ESZ 群<br>1 日目                          | 味覚異常                             | 高度  | 回復<br>28 日後             | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0023S010  | 49<br>男  | ESZ 群<br>3 日目                          | そう痒性皮疹                           | 軽度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0023S013  | 25<br>女  | ESZ 群<br>9 日目                          | 蕁麻疹                              | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0027S002  | 50<br>女  | ESZ 群<br>31 日目                         | うつ病                              | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし       |
| 0030S001  | 46<br>女  | ESZ 群<br>154 日目                        | 神経症                              | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0032S004  | 54<br>男  | ESZ 群<br>15 日目                         | 浮動性めまい                           | 軽度  | 回復<br>29 日後             | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0034S001  | 52<br>男  | ESZ 群<br>3 日目                          | 鎮静                               | 中等度 | 回復<br>8 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0034S004  | 49<br>男  | ESZ 群<br>2 日目                          | セロトニン症候群                         | 中等度 | 回復<br>378 日後            | 重篤  | 関連なし       |
| 0034S009  | 53<br>女  | ESZ 群<br>1 日目                          | 不安                               | 中等度 | 回復<br>10 日後             | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0039S006  | 28<br>女  | ESZ 群<br>1 日目                          | 嘔吐                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0039S013  | 32<br>女  | ESZ 群<br>19 日目                         | 発熱                               | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連なし       |
| 0039S014  | 28<br>女  | ESZ 群<br>2 日目                          | セロトニン症候群                         | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0044S008  | 24<br>女  | ESZ 群<br>2 日目                          | 浮動性めまい                           | 高度  | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あり       |
| 0044S013  | 18<br>女  | ESZ 群<br>217 日目                        | 大うつ病                             | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あり       |
| 0056S005  | 45<br>女  | ESZ 群<br>1 日目                          | 浮動性めまい                           | 中等度 | 回復<br>2 日後              | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0056S016  | 22<br>女  | ESZ 群<br>13 日目                         | 自殺企図                             | 高度  | 回復<br>13 日後             | 重篤  | 関連あるかもしれない |

a) プラセボ群：プラセボ+ベンラファキシン群，ESZ 群：エスゾピクロン+ベンラファキシン群

b) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 1 日目として算出）

c) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-551 中止に至った有害事象（外国 190-062 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 <sup>b)</sup> | 有害事象<br>MedDRA <sup>c)</sup> 基本語 | 重症度 | 転帰<br>転帰日 <sup>b)</sup> | 重篤性 | 治験薬との因果関係  |
|-----------|----------|----------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------------------|-----|------------|
| 0057S010  | 65<br>女  | ESZ 群<br>2 日目                          | 悪心                               | 中等度 | 回復<br>8 日後              | 非重篤 | おそらく関連あり   |
|           |          | ESZ 群<br>4 日目                          | 排尿困難                             | 中等度 | 回復<br>5 日後              | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
|           |          | ESZ 群<br>4 日目                          | 回転性めまい                           | 軽度  | 回復<br>5 日後              | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0058S001  | 50<br>男  | ESZ 群<br>4 日目                          | 頭痛                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0060S004  | 27<br>男  | ESZ 群<br>83 日目                         | 頭痛                               | 軽度  | 回復<br>90 日後             | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0064S002  | 60<br>女  | ESZ 群<br>34 日目                         | 頻脈                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0064S011  | 54<br>女  | ESZ 群<br>206 日目                        | 浮動性めまい                           | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
|           |          | ESZ 群<br>206 日目                        | 悪心                               | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0064S013  | 28<br>男  | ESZ 群<br>59 日目                         | 自殺企図                             | 高度  | 回復<br>60 日後             | 重篤  | 関連なし       |
| 0067S009  | 37<br>女  | ESZ 群<br>2 日目                          | 消化不良                             | 中等度 | 未回復<br>—                | 非重篤 | おそらく関連あり   |
| 0072S011  | 43<br>女  | ESZ 群<br>113 日目                        | 頻発過多月経                           | 中等度 | 回復<br>116 日後            | 非重篤 | 関連あるかもしれない |
| 0074S008  | 41<br>男  | ESZ 群<br>不明                            | 勃起不全                             | 中等度 | 回復<br>168 日後            | 非重篤 | おそらく関連あり   |

a) プラセボ群：プラセボ+ベンラファキシン群，ESZ 群：エスゾピクロン+ベンラファキシン群

b) 治験薬投与開始後の日数（投与開始日を 1 日目として算出）

c) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。  
(添付資料 5.3.5.1.15 の付表 16.2.13.3 から抜粋)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.5.7 臨床検査値

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者を表 2.7.6-552 に示した。臨床的に重要な臨床検査値異常の判定は、「異常値の基準」を設定し、この基準に該当する検査値を集計した。

いずれの投与群においても、最も発現率が高かったのは尿潜血陽性（1+以上）[プラセボ+ベンラファキシン群 16.4%（55/336 例）、エスゾピクロン+ベンラファキシン群 17.3%（59/341 例）、以下同様の順序で記載]であり、次いでグルコース高値（ $\geq 175$  mg/dL）[2.1%（7/336 例）、2.1%（7/341 例）]であった。

表 2.7.6-552 主な臨床的に重要な臨床検査値を示した被験者（いずれかの投与群で 2 例以上；外国 190-062 試験）

| 検査項目及び<br>臨床的に重要な異常値の基準 |                                           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>n=336 | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>n=341 |
|-------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 重炭酸塩 低値                 | ( $\leq 16$ mEq/L)                        | 3 (0.9)                     | 0 (0.0)                        |
| 総ビリルビン 高値               | ( $\geq 2$ mg/dL)                         | 1 (0.3)                     | 3 (0.9)                        |
| 血中尿素窒素 高値               | ( $\geq 30$ mg/dL)                        | 1 (0.3)                     | 2 (0.6)                        |
| グルコース 高値                | ( $\geq 175$ mg/dL)                       | 7 (2.1)                     | 7 (2.1)                        |
| ナトリウム 高値                | ( $\geq 156$ mg/dL)                       | 2 (0.6)                     | 0 (0.0)                        |
| 好酸球 高値                  | ( $\geq 10\%$ )                           | 5 (1.5)                     | 0 (0.0)                        |
| 赤血球数 低値                 | ( $\leq 3.5 \times 10^{12}/L$ )           | 2 (0.6)                     | 3 (0.9)                        |
| ヘマトクリット 低値              | (男性 $\leq 37\%$ , 女性 $\leq 32\%$ )        | 4 (1.2)                     | 4 (1.2)                        |
| ヘモグロビン 低値               | (男性 $\leq 11.5$ g/dL, 女性 $\leq 9.5$ g/dL) | 3 (0.9)                     | 4 (1.2)                        |
| 白血球数 高値                 | ( $\geq 16 \times 10^9/L$ )               | 3 (0.9)                     | 2 (0.6)                        |
| 好中球 高値                  | ( $\geq 85\%$ )                           | 2 (0.6)                     | 1 (0.3)                        |
| 尿潜血 陽性                  | ( $\geq 1+$ )                             | 55 (16.4)                   | 59 (17.3)                      |
| 尿中グルコース 高値              | ( $\geq 150$ mg/dL)                       | 4 (1.2)                     | 3 (0.9)                        |
| 尿中タンパク 高値               | ( $\geq 100$ mg/dL)                       | 5 (1.5)                     | 1 (0.3)                        |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 12.4.2.2-1 から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.41.5.8 血圧, 心拍数及び心電図

各 Visit においてバイタルサインを測定し, 投与前, 投与後 1~12 週, 13~28 週及び 29~31 週に分けて要約統計量を算出した。バイタルサインの投与前からの平均変化量を表 2.7.6-553 に示した。

呼吸数, 心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 体温及び体重の投与前からの平均変化量は小さく, 投与群間で同様であった。

表 2.7.6-553 バイタルサインの投与前からの平均変化量 (外国 190-062 試験)

| 項目              |                       | プラセボ+<br>ベンラファキシン群<br>(n=336) |         | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群<br>(n=341) |         |
|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
| 呼吸数<br>(回/分)    | 投与前値                  | 16.86                         | (n=333) | 16.89                            | (n=336) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | -0.08                         | (n=327) | -0.22                            | (n=329) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | -0.08                         | (n=251) | -0.42                            | (n=262) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | -0.09                         | (n=221) | -0.42                            | (n=244) |
| 心拍数<br>(回/分)    | 投与前値                  | 74.04                         | (n=336) | 73.22                            | (n=341) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | 0.37                          | (n=330) | 0.86                             | (n=334) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | 0.37                          | (n=252) | 1.32                             | (n=265) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | 0.40                          | (n=222) | 1.00                             | (n=248) |
| 収縮期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                  | 122.56                        | (n=336) | 123.64                           | (n=341) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | 0.84                          | (n=330) | 0.14                             | (n=334) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | 0.78                          | (n=252) | -0.28                            | (n=265) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | 0.46                          | (n=222) | -0.56                            | (n=248) |
| 拡張期血圧<br>(mmHg) | 投与前値                  | 77.00                         | (n=336) | 76.96                            | (n=341) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | 0.45                          | (n=330) | 0.23                             | (n=334) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | 0.73                          | (n=252) | -0.38                            | (n=265) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | 0.45                          | (n=222) | -0.23                            | (n=248) |
| 体温<br>(°C)      | 投与前値                  | 36.69                         | (n=334) | 36.69                            | (n=336) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | 0.02                          | (n=328) | 0.00                             | (n=329) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | 0.00                          | (n=251) | 0.00                             | (n=264) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | 0.03                          | (n=222) | -0.02                            | (n=247) |
| 体重<br>(kg)      | 投与前値                  | 72.85                         | (n=336) | 71.13                            | (n=341) |
|                 | 投与後 1~12 週の投与前からの変化量  | -0.16                         | (n=330) | -0.07                            | (n=334) |
|                 | 投与後 13~28 週の投与前からの変化量 | 0.35                          | (n=252) | 0.63                             | (n=265) |
|                 | 投与後 29~31 週の投与前からの変化量 | 0.51                          | (n=222) | 0.83                             | (n=248) |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.3.1 から抜粋し改変)

また, 臨床的に重要なバイタルサインの異常について検討した。いずれの群においても, 最も発現率の高かったのは体重増加 (ベースラインから 7%以上の増加) [プラセボ+ベンラファキシン群 9.5% (32/336 例), エスゾピクロン+ベンラファキシン群 12.6% (43/341 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで体重減少 (ベースラインから 7%以上の減少) [5.7% (19/336 例), 6.2% (21/341 例)], 体温低下 (ベースラインから 1.1°C 以上の低下) [1.8% (6/336 例), 4.4% (15/341 例)] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.41.5.9 神経学的検査**

神経学的検査において、臨床的に問題となる異常所見は 1 件のみであった。プラセボ+ベンラファキシン群の 1 例において、規定外の来院時に運動系の臨床的に問題となる異常所見（脊髄筋肉の緊張亢進）が報告された。なお、同被験者には関連した重篤な有害事象の坐骨神経痛（治験薬との因果関係：関連なし）の発現が認められた。

**2.7.6.41.5.10 自殺念慮アラート**

QIDS-SR16 を用いた評価において、21 例に 23 件の自殺念慮アラートが認められ、うちプラセボ+ベンラファキシン群の 1 例については、治験を中止した。なお、自殺念慮アラートの認められた被験者のいずれにおいても、治験期間中に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

**2.7.6.41.6 結論**

有効性の主要評価項目である、投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量は、プラセボ+ベンラファキシン群、エスゾピクロン+ベンラファキシン群で有意差は認められなかった。主な副次評価項目である、投与後 1 週間の平均総睡眠時間の投与前からの変化量について群間比較したところ、プラセボ+ベンラファキシン群と比較して、エスゾピクロン+ベンラファキシン群で有意な延長が認められた。ただし、主要評価項目である投与後 8 週の HAM-D-17 合計スコアの投与前からの変化量に有意差が認められなかったことから、当該結果について、統計的に有意差が認められたとは評価しないこととした。

ベンラファキシン及びエスゾピクロンの併用は、良好な忍容性を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.42 外国 190-901 試験 [不眠症患者を対象とした臨床第 IV 相試験]

(添付資料番号 5.3.5.4.8)

## 2.7.6.42.1 試験方法

不眠症患者に対するエスゾピクロンの患者の満足度及び安全性の検討を目的として、非盲検試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-554 に示した。

表 2.7.6-554 試験方法の概略 (外国 190-901 試験)

| 項 目       | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号 | 190-901                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 目的        | <p>主目的：<br/>不眠症の治療にエスゾピクロンを投与した際の患者の満足度を評価する。</p> <p>副次目的：<br/>           (1)不眠主訴の特性を確認し、患者に対して最も有用な睡眠評価項目を特定する。<br/>           (2)特定の睡眠症状に対してエスゾピクロンを投与した際の患者の満足度を評価する。<br/>           (3)特定の睡眠症状に対してエスゾピクロンを投与した際の患者の満足度を前の治療と比較して評価する。<br/>           (4)エスゾピクロンを投与した際の患者の嗜好性を評価する。<br/>           (5)医療現場での様々なエスゾピクロンの使用方法における安全性及び忍容性を評価する。</p> |
| 治験デザイン    | 多施設共同, 非盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 対象        | 不眠症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 選択基準      | (1)年齢が 18 歳以上 85 歳以下であり、治験参加前に被験者の秘密が保全される旨を含め、同意文書に署名した者<br>(2)英語での読解, 会話, 理解ができる者<br>(3)入眠や起床が困難であり、これらの夜間の睡眠障害が翌日の日中の活動能力に影響を及ぼし、日中の悩みと感じている者<br>(4)平均して 1 週間に 3 日以上不眠を訴える者で鎮静睡眠薬の処方が適切であると医師によって判断された者<br>(5)治験参加中に妊娠の可能性のある女性は医学的に許容できる避妊法を行う必要がある                                                                                              |
| 除外基準      | (1)臨床上問題となる進行性, コントロール不良又は不安定な症状や精神疾患 (アルコール又は薬物乱用, 自殺の危険性を含む) を有する者, 又は医師の判断により被験者の安全性や治験実施の妨げになる可能性のある症状を有する者<br>(2)治療の嗜好性評価, 又は医師による被験者の安全性評価に影響すると考えられる原発性の精神疾患を有する者<br>(3)エスゾピクロン又は親化合物であるゾピクロン, 又はこれらの成分に対する過敏症を有する者<br>(4)妊婦, 授乳中, 又は出産後 6 ヶ月未満の者<br>(5)本治験の組み入れ前の 30 日以内に治験薬又は医療機器の治験に参加した者<br>(6)治験期間中に併用禁止薬剤を服用する予定のある者                    |
| 使用薬剤      | エスゾピクロン 1 mg, 2 mg, 3 mg (錠剤)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-554 試験方法の概略（外国 190-901 試験）（続き）

| 項 目                   | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間   | 医師は添付文書の表示に従ってエスゾピクロン 10 錠を処方した。適格と判断された被験者は薬局で処方費用と引き換えるための交付券を受け取った。治験薬は市販品であるエスゾピクロン 1 mg 錠, 2 mg 錠, 3 mg 錠を使用した。被験者は就寝前にエスゾピクロンを服用した。夜間の服用は禁止した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 併用薬剤<br>併用療法          | 治験期間中, 医療用医薬品, 一般用医薬品 (ジフェンヒドラミン等), 睡眠補助薬としてのハーブ系サプリメントの使用は禁止した。長時間作用型の鎮静性抗ヒスタミン剤についても併用禁止とした。治験薬投与中のアルコールの摂取は控えることとした。<br>医師はエスゾピクロン 1 mg 錠の処方の際に以下の 7 種類の CYP3A4 の強力な阻害剤を同時に服用しないように注意喚起を行った。<br>ケトコナゾール (Nizoral), イトラコナゾール (Sporanox), クラリスロマイシン (Biaxin), ネファゾドン (Serzone), トロレアンドマイシン (TAO), リトナビル (Norvir), ネルフィナビル (Virocept)                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 観察・検査項目<br>及び実施スケジュール | 被験者は登録時 (Visit 1) に医師の問診を受け, 添付文書に従ってエスゾピクロン 1 mg 錠, 2 mg 錠, 3 mg 錠を 10 錠処方された。Visit 1 と Visit 2 の間の第 10 夜までは自宅でエスゾピクロンを服用し, 十分な睡眠時間 (7~8 時間) が期待されるようにした。<br>第 10 夜の治療期間の終了時に医師のもとに来院した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 評価項目                  | 有効性:<br>エスゾピクロンの全般的な患者の満足度 (主要評価項目), 睡眠改善の睡眠薬の重要度指数, エスゾピクロンの満足度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                       | 安全性:<br>有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 解析方法                  | 有効性 (主要評価項目):<br>本治験の主目的として, 被験者のエスゾピクロンの全般的な患者の満足度を満足度調査票の質問 9「あなたはエスゾピクロンを服用して満足しましたか? (Overall, how satisfied are you with eszopiclone ?)」を用いて評価し, 「ほぼ満足」, 「大変満足」, 又は「極めて満足」と回答した被験者の割合を示した。更に, この質問に対する被験者の回答を満足度別 (「全く満足しない」, 「少し満足」, 「ほぼ満足」, 「大変満足」, 「極めて満足」) に例数, 割合を示した。また, 質問 1~8 の合計平均スコアを無回答以外の項目の平均値として算出した。連続量として示すため, 回答は 0 (「全く満足しない」) から 4 (「極めて満足」) にスコア化した。<br>有効性 (副次評価項目):<br>睡眠改善の睡眠薬の重要度指数については, 分類変数と連続量の記述統計を示した。連続量として示すため, 回答は 0 (「全く重要でない」) から 4 (「極めて重要」) にスコア化した。<br>エスゾピクロンの満足度評価の要約には分類変数, 連続量の記述統計を示した。連続量として示すため, 回答は 0 (「全く満足しない」) から 4 (「極めて満足」) にスコア化した。 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-554 試験方法の概略（外国 190-901 試験）（続き）

| 項 目          | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析方法<br>（続き） | 安全性：<br>治験薬の投与開始から投与終了後 7 日までの間に発現したすべての有害事象を要約として表記した。すべての要約において、有害事象を発現した被験者数、発現率、発現数の記述統計（例数、割合）を示した。有害事象の発現例数は MedDRA（ver 7.1）に基づき読み替えた基本語ごとに集計した。同一カテゴリで 2 回以上有害事象を発現した場合、そのカテゴリでの各被験者の集計は 1 回のみとした。また、治験薬との因果関係別有害事象、重症度別有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重症度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象ごとにも示した。 |
| 症例数の<br>設定根拠 | 治験実施計画書に従って約 500 の医療機関から約 2500 名の被験者を組み入れることとした。症例数は統計学的手法に基づいて算出されていないため、統計学的な観点からの考察は行っていない。                                                                                                                                                                                             |
| 目標症例数        | 2500 例                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施施設         | 348 施設（米国）                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 実施期間         | 20 年 月～20 年 月                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.42.2 症例の内訳**

本治験に組み入れられた症例は 2733 例であった。このうち 127 例が治験薬を服用しなかったため、すべての解析から除外され 2606 例が有効性解析対象集団である ITT 及び安全性解析対象集団となった。

中止例の内訳を表 2.7.6-555 に示した。ITT 及び安全性解析対象集団 2606 例のうち中止例は 330 例であり、主な中止例の内訳は「有害事象」が 126 例（4.6%）, 「不眠症に対する効果不十分」が 84 例（3.1%）であった。

表 2.7.6-555 中止例の内訳（外国 190-901 試験）

|              | エスゾピクロン群    |
|--------------|-------------|
| 組み入れられた症例 合計 | 2733        |
| ITT (投与例)    | 2606 (95.4) |
| 完了例          | 2380 (87.1) |
| 中止例          | 330 (12.1)  |
| 中止理由         |             |
| 有害事象         | 126 (4.6)   |
| 被験者からの中止の申し出 | 30 (1.1)    |
| 追跡調査不能       | 57 (2.1)    |
| 不眠症に対する効果不十分 | 84 (3.1)    |
| その他          | 32 (1.2)    |
| 不明           | 1           |
| 治験終了時不明      | 23          |

数値は例数, ( ) 内は%を示す。

(添付資料 5.3.5.4.8 の表 10.1-1 を改変)

**2.7.6.42.3 被験者背景**

本治験の ITT 及び安全性解析対象集団 2606 例における被験者背景を表 2.7.6-556 に示した。

表 2.7.6-556 被験者背景 (ITT) (外国 190-901 試験)

| 項目     | 分類       | エスゾピクロン群<br>(n=2606) |
|--------|----------|----------------------|
| 年齢 (歳) | 平均値±標準偏差 | 49.7 ± 13.3          |
|        | 最小値-最大値  | 15 - 91              |
| 性別     | 男        | 827 (31.7)           |
|        | 女        | 1770 (67.9)          |
|        | 不明       | 9                    |

性別の数値は例数 (%) を示す。

(添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.1.21 から抜粋)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.42.4 有効性の結果

## 2.7.6.42.4.1 エスゾピクロンの全般的な患者の満足度（主要評価項目）

本治験の主要評価項目はエスゾピクロン満足度調査票を用いて全般的な患者の満足度を評価した。「あなたはエスゾピクロンを服用して満足しましたか？（Overall, how satisfied are you with eszopiclone ?）」の質問に対する結果を表 2.7.6-557 に示した。項目別の質問に対する結果は 2.7.6.42.4.3 項（表 2.7.6-559）に示した。

10 日間のエスゾピクロンの服用後に行った質問により、1567 例（61.2%）がエスゾピクロンに「満足した」と回答した。994 例（38.8%）がエスゾピクロンに「満足しない」と回答し、その内訳は 358 例（14.0%）が「少し満足」、636 例（24.8%）が「全く満足しない」であった。

0「全く満足しない」から 4「極めて満足」の合計スコアの平均値は 1.9（範囲 0～4）であった。

表 2.7.6-557 エスゾピクロンの全般的な患者の満足度（ITT）  
（外国 190-901 試験）

|                                  | 全く満足<br>しない   | 少し満足          | ほぼ満足           | 大変満足          | 極めて満足         | 不明 |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----|
| あなたはエスゾピ<br>クロンを服用して<br>満足しましたか？ | 636<br>(24.8) | 358<br>(14.0) | 503<br>(19.6)  | 682<br>(26.6) | 382<br>(14.9) | 45 |
|                                  | 満足しない         |               | 満足した           |               |               |    |
|                                  | 994<br>(38.8) |               | 1567<br>(61.2) |               |               |    |

（ ）は ITT（n=2606）から不明を除いた例数に対する%

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 11.4.1.1-1）

## 2.7.6.42.4.2 睡眠改善の睡眠薬の重要度指数（副次評価項目）

本評価では Visit 1 の来院時に、不眠の改善に対して睡眠薬の服用がどの程度重要であるか 8 項目の質問を行った。これらの結果を表 2.7.6-558 に、重要（「大変重要」又は「極めて重要」）と回答した患者の全体に対する割合を図 2.7.6-124 に示した。

不眠に対して重要（「大変重要」又は「極めて重要」）と最も多く回答された項目は「翌朝に休息できたと感じる（feel rested and refreshed in the morning）」、「すっきり目覚める（feel alert and think clearly）」であり、ITT の約 96%が回答した。

0「全く重要でない」から 4「極めて重要」のスコアでは、全体で 3.3（平均値，以下同様），「早く寝付ける（fall asleep quickly）」は 2.9，「翌朝に休息できたと感じる（feel rested/refreshed in the morning）」及び「すっきり目覚める（feel alert and think clearly）」は 3.3 であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-558 睡眠改善の睡眠薬の重要度指数 (ITT) (外国 190-901 試験)

| 睡眠薬を使用することで以下の改善にどの程度重要ですか？    | 全く重要でない     | 少し重要         | まあまあ重要        | 大変重要           | 極めて重要          | 不明 |
|--------------------------------|-------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----|
| 早く寝付ける <sup>a)</sup>           | 51<br>(2.0) | 158<br>(6.2) | 542<br>(21.2) | 1119<br>(43.7) | 688<br>(26.9)  | 48 |
| 夜を通じて眠れる <sup>b)</sup>         | 18<br>(0.7) | 25<br>(1.0)  | 115<br>(4.5)  | 1117<br>(43.6) | 1285<br>(50.2) | 46 |
| 起床時まで眠れる <sup>c)</sup>         | 29<br>(1.1) | 84<br>(3.3)  | 369<br>(14.5) | 1160<br>(45.5) | 910<br>(35.7)  | 54 |
| 妨げなく眠れる <sup>d)</sup>          | 31<br>(1.2) | 61<br>(2.4)  | 236<br>(9.2)  | 1099<br>(43.0) | 1130<br>(44.2) | 49 |
| 十分眠れる <sup>e)</sup>            | 17<br>(0.7) | 15<br>(0.6)  | 140<br>(5.5)  | 1076<br>(42.1) | 1305<br>(51.1) | 53 |
| 翌朝に休息できたと感じる <sup>f)</sup>     | 15<br>(0.6) | 10<br>(0.4)  | 80<br>(3.1)   | 841<br>(32.9)  | 1610<br>(63.0) | 50 |
| すっきり目覚める <sup>g)</sup>         | 13<br>(0.5) | 6<br>(0.2)   | 81<br>(3.2)   | 721<br>(28.2)  | 1736<br>(67.9) | 49 |
| 毎晩睡眠薬を服薬すると良く眠れる <sup>h)</sup> | 12<br>(0.5) | 18<br>(0.7)  | 152<br>(5.9)  | 1062<br>(41.6) | 1311<br>(51.3) | 51 |

( ) は ITT (n=2606) から不明を除いた例数に対する%

a)Fall asleep quickly, b)Sleep through the night, c)Sleep until needing to get up, d)Sleep peacefully,

e)Get enough sleep, f)Feel rested/refreshed in the morning, g)Feel alert and think clearly,

h)Sleep well every night sleep aid taken

(添付資料 5.3.5.4.8 の表 11.4.1.2.1-1)

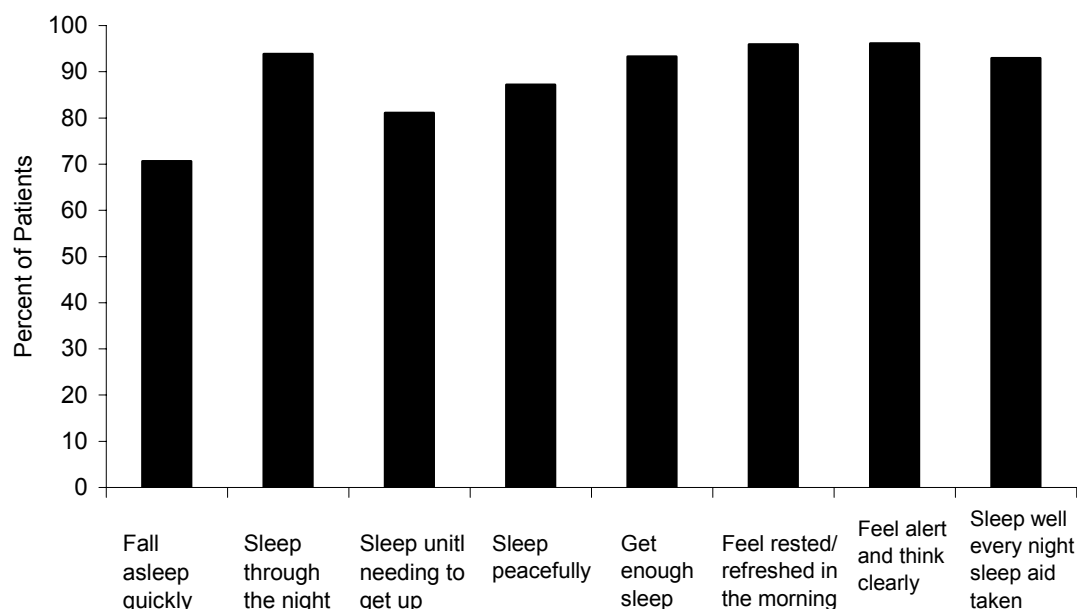


図 2.7.6-124 睡眠改善の睡眠薬の重要度指数 (ITT) (外国 190-901 試験)

(添付資料 5.3.5.4.8 の図 11.4.1.2.1-1)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.42.4.3 エスゾピクロンの満足度（副次評価項目）

本評価では 10 日間のエスゾピクロンの服用後にエスゾピクロンの満足度に関する 10 項目の質問を行った。これらの結果を表 2.7.6-559, 図 2.7.6-125 に示し, 現行の睡眠薬とエスゾピクロンに満足（「大変満足」又は「極めて満足」）と回答した全体に対する割合を図 2.7.6-126 に示した。

各評価（8 項目）と全般的評価（2 項目）において 40.2～48.1%がエスゾピクロンに「大変満足」又は「極めて満足」と回答し（表 2.7.6-559）, 61.2%がエスゾピクロンに満足（「ほぼ満足」, 「大変満足」又は「極めて満足」）と回答した（2.7.6.42.4.1 項）。また, 約 20～28%が「全く満足しない」と回答した（表 2.7.6-559）。

0「全く満足しない」から 4「極めて満足」の平均スコアにおいて, 各評価は 1.9～2.1（平均値, 以下同様）, 全般的評価は 2.0 であった。

従来の睡眠薬に比べて 2～3 倍がエスゾピクロンを「大変満足」又は「極めて満足」と回答した（図 2.7.6-126）。

表 2.7.6-559 エスゾピクロンの満足度に関する評価（ITT）  
（外国 190-901 試験）

| エスゾピクロンの効果                     | 全く満足しない       | 少し満足          | ほぼ満足          | 大変満足          | 極めて満足         | 不明 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----|
| 早く寝付ける <sup>a)</sup>           | 505<br>(19.7) | 317<br>(12.3) | 528<br>(20.6) | 798<br>(31.1) | 410<br>(16.4) | 38 |
| 夜を通じて眠れる <sup>b)</sup>         | 621<br>(24.2) | 332<br>(12.9) | 456<br>(17.8) | 712<br>(27.7) | 445<br>(17.3) | 40 |
| 起床時まで眠れる <sup>c)</sup>         | 715<br>(27.9) | 321<br>(12.5) | 466<br>(18.2) | 665<br>(25.9) | 397<br>(15.5) | 42 |
| 妨げなく眠れる <sup>d)</sup>          | 548<br>(21.3) | 298<br>(11.6) | 486<br>(18.9) | 778<br>(30.3) | 457<br>(17.8) | 39 |
| 十分眠れる <sup>e)</sup>            | 644<br>(25.1) | 336<br>(13.1) | 447<br>(17.4) | 678<br>(26.5) | 457<br>(17.8) | 44 |
| 翌朝に休息できたと感じる <sup>f)</sup>     | 674<br>(26.3) | 353<br>(13.8) | 505<br>(19.7) | 618<br>(24.1) | 413<br>(16.1) | 43 |
| すっきり目覚める <sup>g)</sup>         | 532<br>(20.8) | 320<br>(12.5) | 516<br>(20.1) | 758<br>(29.6) | 435<br>(17.0) | 45 |
| 毎晩睡眠薬を服薬すると良く眠れる <sup>h)</sup> | 698<br>(27.3) | 308<br>(12.0) | 463<br>(18.1) | 642<br>(25.1) | 449<br>(17.5) | 46 |
| 全般的な満足度評価                      | 636<br>(24.8) | 358<br>(14.0) | 503<br>(19.6) | 682<br>(26.6) | 382<br>(14.9) | 45 |
| 有用性／副作用を考慮した評価                 | 616<br>(24.1) | 352<br>(13.8) | 533<br>(20.8) | 726<br>(28.4) | 333<br>(13.0) | 46 |

（ ）は ITT（n=2606）から不明を除いた例数に対する% （添付資料 5.3.5.4.8 の表 11.4.1.2.3-1）

a)Fall asleep quickly, b)Sleep through the night, c)Sleep until needing to get up, d)Sleep peacefully,

e)Get enough sleep, f)Feel rested/refreshed in the morning, g)Feel alert and think clearly,

h)Sleep well every night sleep aid taken

2.7.6 個々の試験のまとめ

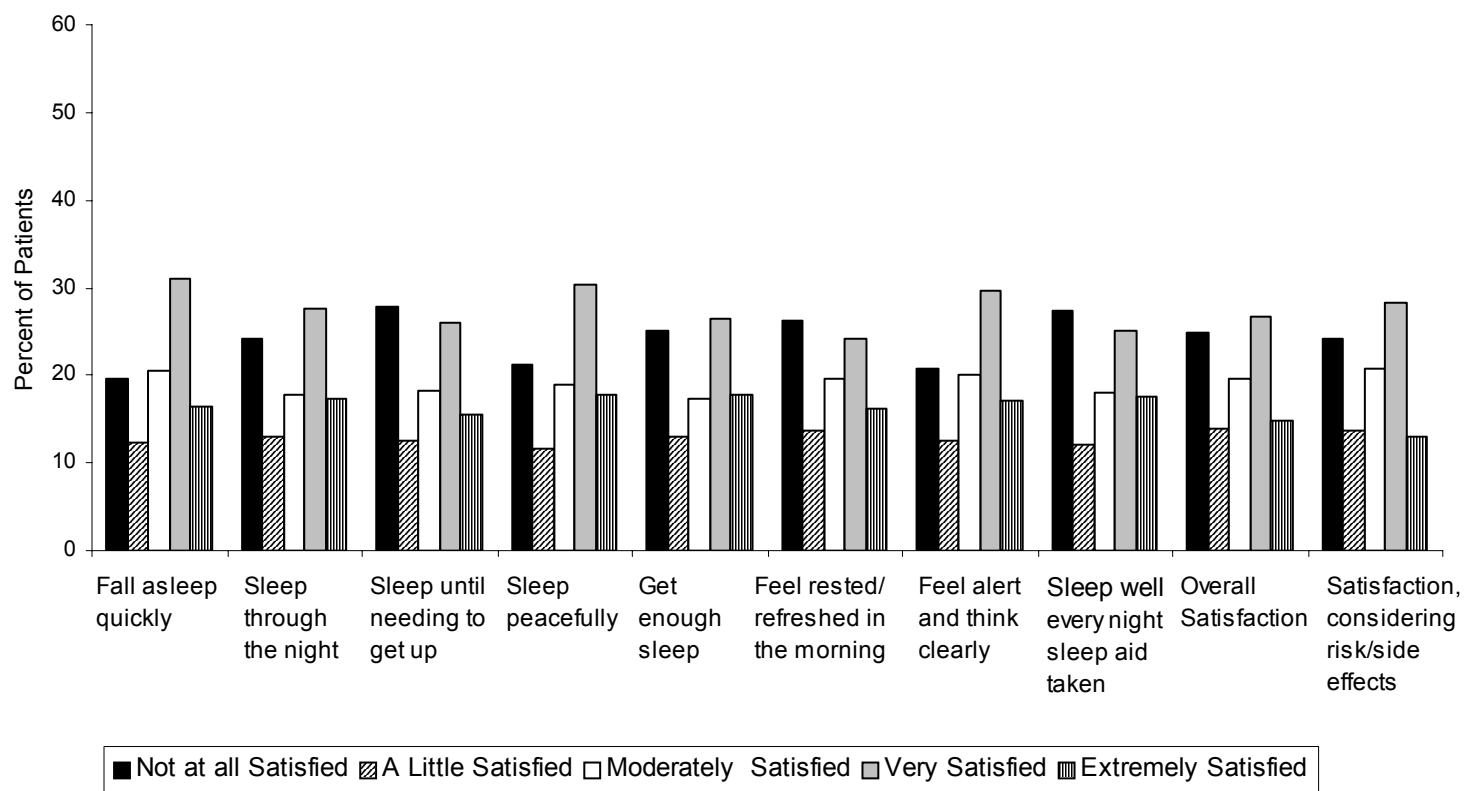


図 2.7.6-125 エスゾピクロンの満足度 (ITT) (外国 190-901 試験)

(添付資料 5.3.5.4.8 の図 11.4.1.2.3-1)

2.7.6 個々の試験のまとめ

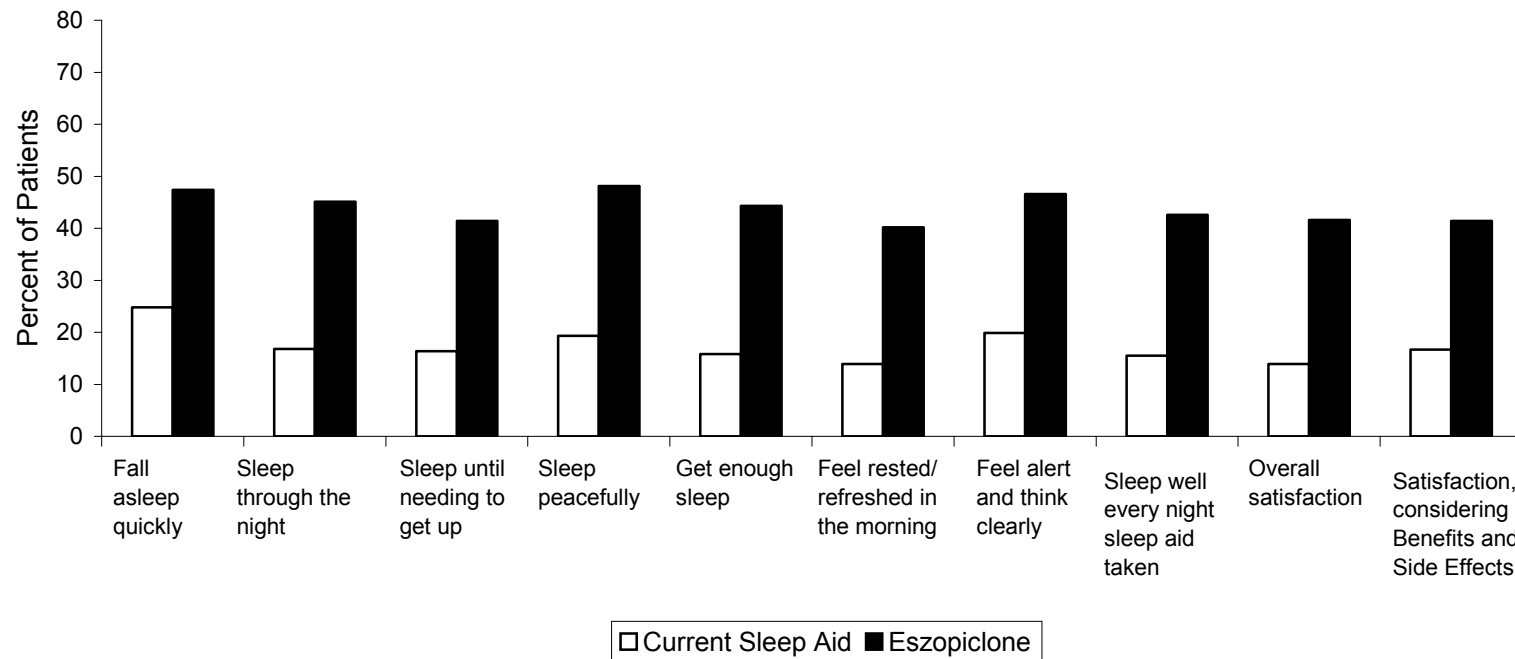


図 2.7.6-126 現行の睡眠薬及びエスゾピクロンの満足度 (ITT) (外国 190-901 試験)

(添付資料 5.3.5.4.8 の図 11.4.1.2.3-2)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**2.7.6.42.5 安全性の結果****2.7.6.42.5.1 有害事象の発現率**

有害事象の発現率の要約を表 2.7.6-560 に示した。

有害事象発現率は、エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 12.5% (11/88 例), 22.0% (175/794 例), 26.3% (454/1724 例) であった。重症度別には, ほとんどが軽度又は中等度であったが, エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群のそれぞれ 0.0% (0/88 例), 2.5% (20/794 例), 5.0% (87/1724 例) に高度な有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は, エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 11.4% (10/88 例), 20.2% (160/794 例), 25.4% (438/1724 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象はエスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 1.1% (1/88 例), 0.2% (2/794 例), 0.1% (2/1724 例) であり, 治験薬との因果関係はすべて否定された。また, 有害事象の発現により治験を中止した被験者 (有害事象データから抽出) は, エスゾピクロン 1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ 3.4% (3/88 例), 6.9% (55/794 例), 8.7% (150/1724 例) であった。

表 2.7.6-560 有害事象の要約 (外国 190-901 試験)

|                                     | エスゾピクロン<br>1 mg 群<br>(n=88) | エスゾピクロン<br>2 mg 群<br>(n=794) | エスゾピクロン<br>3 mg 群<br>(n=1724) |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 有害事象発現件数                            | 20                          | 254                          | 696                           |
| 有害事象が発現した被験者数                       | 11 (12.5)                   | 175 (22.0)                   | 454 (26.3)                    |
| 副作用 <sup>a)</sup> が発現した被験者数         | 10 (11.4)                   | 160 (20.2)                   | 438 (25.4)                    |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数                | 0 (0.0)                     | 20 (2.5)                     | 87 (5.0)                      |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数                    | 1 (1.1)                     | 2 (0.2)                      | 2 (0.1)                       |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 (中止データから抽出)   | 3 (3.4)                     | 25 (3.1)                     | 90 (5.2)                      |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 (有害事象データから抽出) | 3 (3.4)                     | 55 (6.9)                     | 150 (8.7)                     |

数値は件数又は例数, ( ) は%を示す。

a) 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

(添付資料5.3.5.4.8の表12.2.1-1, 付表2.7.6-122から抜粋し改変)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.42.5.2 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用を表 2.7.6-561 に示した。

エスゾピクロン群のいずれかの群で発現率が2%以上の有害事象は、味覚異常 [エスゾピクロン 1 mg 群 4.5% (4/88 例), 2 mg 群 10.7% (85/794 例), 3 mg 群 14.8% (256/1724 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く, 次いで, 頭痛 [2.3% (2/88 例), 3.4% (27/794 例), 4.1% (71/1724 例)], 傾眠 [1.1% (1/88 例), 1.5% (12/794 例), 2.4% (42/1724 例)], 悪心 [0.0% (0/88 例), 2.1% (17/794 例), 1.5% (26/1724 例)] であった。

すべての有害事象を付表 2.7.6-122 に, 重症度別の有害事象を付表 2.7.6-123 に示した。

表 2.7.6-561 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用  
(外国 190-901 試験)

| 基本語 (MedDRA) <sup>a)</sup> | エスゾピクロン<br>1 mg 群 |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>     | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                     | 88                |                   | 794               |                   | 1724              |                   |
| 合計                         | 11 (12.5)         | 10 (11.4)         | 175 (22.0)        | 160 (20.2)        | 454 (26.3)        | 438 (25.4)        |
| 悪心 (Nausea)                | 0 (0.0)           | —                 | 17 (2.1)          | —                 | 26 (1.5)          | —                 |
| 味覚異常 (Dysgeusia)           | 4 (4.5)           | —                 | 85 (10.7)         | —                 | 256 (14.8)        | —                 |
| 頭痛 (Headache)              | 2 (2.3)           | —                 | 27 (3.4)          | —                 | 71 (4.1)          | —                 |
| 傾眠 (Somnolence)            | 1 (1.1)           | —                 | 12 (1.5)          | —                 | 42 (2.4)          | —                 |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する割合 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver7.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため, 有害事象のみを示した。

(付表 2.7.6-122 から抜粋)

## 2.7.6.42.5.3 器官別大分類 (SOC) 別の有害事象及び副作用

器官別大分類 (SOC) 別の有害事象及び副作用を表 2.7.6-562 に示した。

エスゾピクロン群で有害事象発現率が最も高かった SOC は, 神経系障害 [エスゾピクロン 1 mg 群 5.7% (5/88 例), 2 mg 群 16.1% (128/794 例), 3 mg 群 20.8% (358/1724 例), 以下同様の順序で記載] であり, 次いで, 胃腸障害 [0.0% (0/88 例), 4.3% (34/794 例), 4.1% (71/1724 例)], 精神障害 [4.5% (4/88 例), 1.8% (14/794 例), 4.4% (75/1724 例)] であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-562 器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用（外国 190-901 試験）

| 器官別大分類（MedDRA） <sup>a)</sup>                                               | エスゾピクロン<br>1 mg 群 |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                            | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                     | 88                |                   | 794               |                   | 1724              |                   |
| 合計                                                                         | 11 (12.5)         | 10 (11.4)         | 175 (22.0)        | 160 (20.2)        | 454 (26.3)        | 438 (25.4)        |
| 心臓障害（Cardiac disorders）                                                    | 1 (1.1)           | —                 | 3 (0.4)           | —                 | 2 (0.1)           | —                 |
| 耳および迷路障害<br>（Ear and labyrinth disorders）                                  | 0 (0.0)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 | 3 (0.2)           | —                 |
| 眼障害（Eye disorders）                                                         | 0 (0.0)           | —                 | 6 (0.8)           | —                 | 1 (0.1)           | —                 |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）                                       | 0 (0.0)           | —                 | 34 (4.3)          | —                 | 71 (4.1)          | —                 |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 2 (2.3)           | —                 | 6 (0.8)           | —                 | 32 (1.9)          | —                 |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）                                        | 1 (1.1)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 |
| 感染症および寄生虫症<br>（Infections and infestations）                                | 1 (1.1)           | —                 | 6 (0.8)           | —                 | 11 (0.6)          | —                 |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and<br>procedural complications）       | 0 (0.0)           | —                 | 1 (0.1)           | —                 | 3 (0.2)           | —                 |
| 臨床検査（Investigations）                                                       | 0 (0.0)           | —                 | 1 (0.1)           | —                 | 6 (0.3)           | —                 |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolism and nutrition<br>disorders）                       | 0 (0.0)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 | 3 (0.2)           | —                 |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>（Musculoskeletal and<br>connective tissue disorders）      | 0 (0.0)           | —                 | 4 (0.5)           | —                 | 6 (0.3)           | —                 |
| 神経系障害<br>（Nervous system disorders）                                        | 5 (5.7)           | —                 | 128 (16.1)        | —                 | 358 (20.8)        | —                 |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）                                            | 4 (4.5)           | —                 | 14 (1.8)          | —                 | 75 (4.4)          | —                 |
| 腎および尿路障害<br>（Renal and urinary disorders）                                  | 0 (0.0)           | —                 | 2 (0.3)           | —                 | 2 (0.1)           | —                 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders）      | 1 (1.1)           | —                 | 7 (0.9)           | —                 | 6 (0.3)           | —                 |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders）                 | 0 (0.0)           | —                 | 9 (1.1)           | —                 | 11 (0.6)          | —                 |
| 血管障害<br>（Vascular disorders）                                               | 0 (0.0)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 | 1 (0.1)           | —                 |
| コード化されず（Not coded）                                                         | 0 (0.0)           | —                 | 0 (0.0)           | —                 | 1 (0.1)           | —                 |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する割合（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver7.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本治験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、有害事象のみを示した。

（付表 2.7.6-122 から抜粋）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6.42.5.4 重篤な有害事象

## 2.7.6.42.5.4.1 死亡

本治験において死亡例はなかった。

## 2.7.6.42.5.4.2 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6-563 に示した。

死亡を除くその他の重篤な有害事象は5例8件〔エスゾピクロン1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ1例3件 (1.1%, 1/88 例), 2例2件 (0.2%, 2/794 例), 2例3件 (0.1%, 2/1724 例)〕であり, 治験薬との因果関係はすべて否定された。

本治験でみられた重篤な有害事象の詳細及び経過を付表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.6-563 死亡以外の重篤な有害事象 (外国 190-901 試験)

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群 <sup>a)</sup><br>発現日 | 有害事象<br>MedDRA (基本語) | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 中止の<br>有無 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|--------------------------|----------------------|-----|-------------|-----------|---------------|
| 514-02    | 73<br>男  | 1 mg 群<br>11 日後          | 胸痛                   | 中等度 | 回復<br>18 日後 | 中止        | 関連なし          |
|           |          | 1 mg 群<br>11 日後          | 胆嚢炎                  | 中等度 | 回復<br>18 日後 | 中止        | 関連なし          |
|           |          | 1 mg 群<br>11 日後          | 菌血症                  | 中等度 | 回復<br>25 日後 | 中止        | 関連なし          |
| 287-04    | 52<br>男  | 2 mg 群<br>3 日後           | 肺炎                   | 軽度  | 回復<br>13 日後 | 継続        | 関連なし          |
| 303-01    | 67<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後           | 狭心症                  | 中等度 | 回復<br>1 日後  | 継続        | 関連なし          |
| 006-03    | 29<br>男  | 3 mg 群<br>7 日後           | 頭部損傷                 | 高度  | 未回復<br>—    | 中止        | 関連なし          |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後           | 交通事故                 | 高度  | 未回復<br>—    | 中止        | 関連なし          |
| 410-01    | 42<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後           | 浮動性めまい               | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 継続        | 関連なし          |

—: データなし

a) 二重盲検期の治験薬投与開始後の日数 (投与開始日を 0 日後として算出)

(添付資料5.3.5.4.8の付表16.2.8, 付録16.2.18から抜粋)

## 2.7.6.42.5.4.3 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6-564 に示した。

エスゾピクロン1 mg 群, 2 mg 群, 3 mg 群でそれぞれ3例 (3.4%, 3/88 例), 55例 (6.9%, 3/794 例), 150例 (8.7%, 150/1724 例)〕であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日  | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|------------|-----|----------------|
| 002-02    | 20<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>3 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 不眠症                 | 中等度 | 回復<br>3 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 006-03    | 29<br>男  | 3 mg 群<br>7 日後 | 頭部損傷                | 高度  | 未回復<br>—   | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後 | 交通事故                | 高度  | 未回復<br>—   | 重篤  | 関連なし           |
| 662-04    | 60<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 悪夢                  | 軽度  | 回復<br>3 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 007-04    | 47<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>1 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 700-01    | 55<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 傾眠                  | 中等度 | 回復<br>2 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 振戦                  | 中等度 | 回復<br>2 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 567-03    | 66<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後 | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>4 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>4 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 689-01    | 56<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 689-02    | 64<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 689-04    | 78<br>女  | 1 mg 群<br>0 日後 | 不快気分                | 中等度 | 回復<br>1 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 014-04    | 49<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 未回復<br>—   | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後 | 耳鳴                  | 軽度  | 未回復<br>—   | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 016-03    | 64<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後 | 悪心                  | 軽度  | 回復<br>5 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 疲労                  | 軽度  | 回復<br>5 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 748-01    | 74<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 遺尿                  | 軽度  | 回復<br>1 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 鼻出血                 | 中等度 | 回復<br>1 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 748-05    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 不活発                 | 軽度  | 回復<br>3 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 020-02    | 39<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>7 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後 | 大腸炎                 | 高度  | 回復<br>7 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 520-04    | 46<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後 | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日              | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|------------------------|-----|----------------|
| 554-02    | 58<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>10 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 659-02    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 傾眠                  | 高度  | 回復<br>17 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 悪心                  | 高度  | 回復<br>17 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 659-03    | 35<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 疲労                  | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>22 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 意識レベルの低下            | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>22 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 659-04    | 54<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>17 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 539-01    | 72<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>5 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 023-02    | 33<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 片頭痛                 | 中等度 | 回復<br>10 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 023-03    | 54<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>5 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 024-01    | 80<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>13 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 024-02    | 48<br>女  | 3 mg 群<br>5 日後 | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>9 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>6 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>11 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 024-03    | 36<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>4 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>4 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 疲労                  | 高度  | 回復<br>4 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 024-04    | 57<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 024-05    | 39<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 疲労                  | 高度  | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 500-01    | 53<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 578-02    | 51<br>男  | 3 mg 群<br>8 日後 | 背部痛                 | 高度  | 回復<br>9 日後             | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 578-05    | 48<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>17 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 030-04    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>10 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 037-03    | 31<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 043-04    | 54<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 疲労                  | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 586-03    | 30<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 044-04    | 47<br>男  | 2 mg 群<br>1 日後  | 胃食道逆流性疾患            | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 2 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 048-02    | 52<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 嘔吐                  | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 665-01    | 57<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 665-03    | 71<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 051-02    | 61<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 心拍数増加               | 軽度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>4 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>4 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 054-03    | 38<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 055-02    | 58<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 悪寒                  | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後  | 寝汗                  | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 714-03    | 40<br>女  | 3 mg 群<br>7 日後  | 頭痛                  | 高度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>11 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 714-05    | 31<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 059-04    | 41<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 062-01    | 49<br>女  | 2 mg 群<br>3 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 062-02    | 28<br>女  | 2 mg 群<br>17 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>19 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 062-04    | 41<br>女  | 2 mg 群<br>4 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>12 日後           | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日              | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|------------------------|-----|----------------|
| 779-04    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 735-05    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 激越                  | 高度  | 回復<br>2 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 下痢                  | 中等度 | 回復<br>2 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 065-04    | 25<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>6 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 071-04    | 32<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後  | 思考異常                | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 072-03    | 79<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>3 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>1 日後  | 頻尿                  | 軽度  | 回復<br>3 日後             | 非重篤 | 不明             |
| 073-01    | 46<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 511-01    | 63<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 569-02    | 39<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>7 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 630-02    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後             | 非重篤 | 関連あり           |
| 082-03    | 53<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>15 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 082-05    | 29<br>男  | 2 mg 群<br>1 日後  | 気分動揺                | 中等度 | 回復<br>5 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 514-02    | 73<br>男  | 1 mg 群<br>11 日後 | 胸痛                  | 中等度 | 回復<br>18 日後            | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | 1 mg 群<br>11 日後 | 胆嚢炎                 | 中等度 | 回復<br>18 日後            | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | 1 mg 群<br>11 日後 | 菌血症                 | 中等度 | 回復<br>25 日後            | 重篤  | 関連なし           |
|           |          | 1 mg 群<br>5 日後  | 神経過敏                | 中等度 | 回復<br>6 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 1 mg 群<br>5 日後  | 泣き                  | 中等度 | 回復<br>6 日後             | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 095-05    | 58<br>女  | 2 mg 群<br>6 日後  | 胃食道逆流性疾患            | 軽度  | 回復<br>9 日後             | 非重篤 | 不明             |

ー：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日              | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|------------------------|-----|---------------|
| 097-01    | 57<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 胃食道逆流性疾患            | 高度  | 回復<br>11 日後            | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後  | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>12 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり  |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後  | 胸痛                  | 軽度  | 回復<br>11 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり  |
|           |          | 3 mg 群<br>9 日後  | 高血圧                 | 中等度 | 回復<br>14 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり  |
|           |          | 3 mg 群<br>10 日後 | 幻覚                  | 高度  | 回復<br>11 日後            | 非重篤 | 関連あり          |
| 097-02    | 62<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 食欲不振                | 中等度 | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>9 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 血圧上昇                | 軽度  | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 薬効低下                | 中等度 | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後  | 不安                  | 中等度 | 回復<br>8 日後             | 非重篤 | 関連あり          |
| 097-03    | 56<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 未回復<br>—               | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 傾眠                  | 中等度 | 未回復<br>—               | 非重篤 | 関連あり          |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 口内乾燥                | 中等度 | 未回復<br>—               | 非重篤 | おそらく関<br>連あり  |
| 098-01    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 背部痛                 | 中等度 | 回復<br>3 日後             | 非重篤 | 不明            |
| 098-03    | 46<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 排尿困難                | 軽度  | 回復<br>12 日後            | 非重篤 | 不明            |
| 098-05    | 59<br>女  | 3 mg 群<br>14 日後 | 蕁麻疹                 | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>27 日後 | 非重篤 | 関連なし          |
|           |          | 3 mg 群<br>14 日後 | 幻聴                  | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>27 日後 | 非重篤 | 関連なし          |
|           |          | 3 mg 群<br>14 日後 | 幻視                  | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>27 日後 | 非重篤 | 関連なし          |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 100-02    | 22<br>男  | 3 mg 群<br>4 日後  | 浮動性めまい              | 軽度  | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 健忘                  | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 記憶障害                | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 易刺激性                | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 精神運動亢進              | 高度  | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 不安                  | 高度  | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 不眠症                 | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 101-01    | 59<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 怒り                  | 軽度  | 回復<br>33 日後           | 非重篤 | 不明             |
| 103-02    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 熱感                  | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 浮動性めまい              | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 失見当識                | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 771-01    | 54<br>男  | 2 mg 群<br>2 日後  | 心拍数増加               | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 577-05    | 34<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後  | 浮動性めまい              | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後  | 錯感覚                 | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 727-04    | 49<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 発疹                  | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 悪心                  | 軽度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 768-02    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後  | 悪心                  | 軽度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後  | 動悸                  | 軽度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後  | 易興奮性                | 軽度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 730-01    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>13 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>17 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 132-03    | 57<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 浮動性めまい              | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 132-04    | 37<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 視覚障害                | 中等度 | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 509-05    | 28<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 中期不眠症               | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後  | 神経過敏                | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 138-01    | 79<br>男  | 2 mg 群<br>1 日後  | 動悸                  | 中等度 | 回復<br>7 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 140-04    | 41<br>女  | 3 mg 群<br>29 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>29 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 143-05    | 54<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>7 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 525-04    | 53<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 宿酔                  | 軽度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 144-01    | 58<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 中期不眠症               | 高度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 疲労                  | 高度  | 回復<br>33 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 過敏性腸症候群             | 高度  | 回復<br>33 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 153-01    | 66<br>女  | 2 mg 群<br>7 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>7 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 564-01    | 20<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>8 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 678-04    | 70<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 156-01    | 40<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 156-02    | 52<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 156-04    | 28<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 156-05    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 159-04    | 61<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 悪心                  | 高度  | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 780-03    | 44<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 嗜眠                  | 高度  | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 780-05    | 47<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 呼吸困難                | 軽度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 163-03    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 169-01    | 41<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>—     | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 浮動性めまい              | 軽度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | —                   | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 175-03    | 34<br>女  | 3 mg 群<br>7 日後 | 関節損傷                | 中等度 | 回復<br>49 日後 | 非重篤 | 関連なし           |
| 562-03    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>0 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 181-03    | 55<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後 | 味覚異常                | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あり           |
| 183-04    | 43<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>1 日後 | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | 関連なし           |
| 515-01    | 32<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 不眠症                 | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 心拍数増加               | 軽度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 515-04    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>5 日後 | びくびく感               | 高度  | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後 | 異常な夢                | 中等度 | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後 | 不眠症                 | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後 | 異常な夢                | 中等度 | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 191-01    | 54<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後 | うつ病                 | 中等度 | 回復<br>17 日後 | 非重篤 | 関連なし           |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>17 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 191-05    | 38<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 不明             |
| 513-03    | 35<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 513-05    | 54<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>14 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 683-02    | 47<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 異常な夢                | 軽度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 683-03    | 56<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後 | 悪夢                  | 軽度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

—：データなし



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 163-04    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>11 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 608-04    | 31<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>7 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 165-04    | 54<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後  | 傾眠                  | 軽度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 168-01    | 63<br>女  | 3 mg 群<br>5 日後  | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 504-01    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 食欲減退                | 中等度 | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 口腔カンジダ症             | 高度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |
| 683-05    | 39<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>5 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 194-02    | 43<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 195-01    | 24<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 195-02    | 49<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後  | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後  | 幻聴                  | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後  | 錯乱状態                | 高度  | 回復<br>7 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 195-05    | 59<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 消化不良                | 高度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 510-01    | 22<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 202-01    | 79<br>男  | 2 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>12 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 202-05    | 44<br>男  | 3 mg 群<br>38 日後 | 発疹                  | 中等度 | 回復<br>40 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 211-03    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 幻覚                  | 高度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |
| 211-05    | 36<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |
| 212-03    | 52<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>5 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 214-05    | 77<br>男  | 2 mg 群<br>3 日後  | 失見当識                | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>3 日後  | 異常な夢                | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>3 日後  | 尿失禁                 | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 219-02    | 63<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 傾眠                  | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 219-03    | 49<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 発疹                  | 軽度  | 回復<br>－               | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 224-03    | 44<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 227-05    | 27<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 悪心                  | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 嘔吐                  | 軽度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 不明             |
| 228-03    | 66<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 宿酔                  | 中等度 | 回復<br>12 日後           | 非重篤 | 関連あり           |
| 574-02    | 36<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>12 日後           | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 574-03    | 34<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 不明             |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 中期不眠症               | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 不明             |
| 574-04    | 57<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 230-02    | 45<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>8 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 719-01    | 56<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 幻覚                  | 高度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 呼吸困難                | 高度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 疲労                  | 高度  | 回復<br>10 日後           | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 719-03    | 44<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 疲労                  | 高度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 発疹                  | 中等度 | 回復<br>8 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 233-02    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 疲労                  | 中等度 | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 233-04    | 62<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 便秘                  | 中等度 | 回復<br>10 日後           | 非重篤 | 不明             |
| 236-02    | 50<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 237-03    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 肝機能検査異常             | 中等度 | 回復<br>(後遺症あり)<br>6 日後 | 非重篤 | 関連なし           |
| 240-02    | 41<br>女  | 2 mg 群<br>3 日後 | 睡眠時遊行症              | 軽度  | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |

－：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 247-02    | 52<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 不眠症                 | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後 | 頭痛                  | 軽度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後 | 便秘                  | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 248-04    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 627-01    | 40<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 嘔吐                  | 軽度  | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 681-01    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 583-01    | 36<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>12 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 260-01    | 56<br>女  | 2 mg 群<br>7 日後 | 健忘                  | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 261-02    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 睡眠時麻痺               | 中等度 | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 261-04    | 56<br>男  | 3 mg 群<br>5 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>5 日後 | 宿酔                  | 軽度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 535-02    | 51<br>男  | 2 mg 群<br>2 日後 | 鎮静                  | 高度  | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 535-05    | 22<br>男  | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 266-04    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 704-01    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 鎮静                  | 中等度 | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 270-02    | 56<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 不安                  | 中等度 | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 274-03    | 55<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 281-02    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>3 日後 | 嗜眠                  | 軽度  | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 728-01    | 65<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 神経過敏                | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 290-05    | 63<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 悪夢                  | 軽度  | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 767-02    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 767-04    | 68<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 547-01    | 50<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 303-02    | 51<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 303-05    | 48<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 306-01    | 47<br>女  | 3 mg 群<br>5 日後 | 気分動揺                | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 308-02    | 40<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 314-05    | 24<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 320-04    | 57<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 594-01    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 不眠症                 | 中等度 | 回復<br>12 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 気分動揺                | 中等度 | 回復<br>12 日後 | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 323-04    | 80<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後 | 霧視                  | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 嘔吐                  | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 多汗症                 | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後 | 喘鳴                  | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 607-01    | 53<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 嗜眠                  | 中等度 | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 687-05    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 588-01    | 47<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 口腔内不快感              | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後  | 咽喉刺激感               | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 嘔吐                  | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後  | 悪心                  | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 664-03    | 75<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後  | 傾眠                  | 軽度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 334-01    | 22<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後  | 宿酔                  | 中等度 | 回復<br>—     | 非重篤 | 関連あり           |
| 334-03    | 56<br>女  | 3 mg 群<br>6 日後  | 薬効延長                | 高度  | 回復<br>—     | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>6 日後  | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>7 日後  | 宿酔                  | 中等度 | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 783-03    | 35<br>女  | 2 mg 群<br>3 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>14 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 783-05    | 34<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>14 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 686-05    | 29<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 運動失調                | 軽度  | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 342-02    | 47<br>男  | 3 mg 群<br>14 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あり           |
| 346-04    | 24<br>女  | 2 mg 群<br>7 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>7 日後  | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>7 日後  | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 2 mg 群<br>7 日後  | 下痢                  | 高度  | 回復<br>8 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 661-03    | 58<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 742-01    | 29<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 傾眠                  | 中等度 | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 579-01    | 43<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>11 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 360-01    | 59<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 筋肉痛                 | 軽度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 611-05    | 79<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後  | 口腔粘膜水疱形成            | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日             | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 516-02    | 59<br>女  | 3 mg 群<br>4 日後 | 頭痛                  | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後 | 悪心                  | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
|           |          | 3 mg 群<br>4 日後 | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 367-02    | 58<br>男  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 不明             |
| 614-02    | 48<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>6 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 380-04    | 34<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 385-03    | 52<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 393-05    | 67<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>7 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 604-03    | 51<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 幻覚                  | 高度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 失見当識                | 高度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 403-04    | 45<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>(後遺症あり)<br>3 日後 | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 406-04    | 91<br>女  | 1 mg 群<br>1 日後 | 鼻出血                 | 軽度  | 回復<br>2 日後            | 非重篤 | 関連なし           |
| 408-03    | 32<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 不眠症                 | 中等度 | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 408-05    | 58<br>男  | 3 mg 群<br>3 日後 | 不眠症                 | 高度  | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
|           |          | 3 mg 群<br>3 日後 | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>4 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 738-05    | 40<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 傾眠                  | 軽度  | 回復<br>9 日後            | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 417-04    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 頭痛                  | 高度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 中期不眠症               | 高度  | 回復<br>1 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 422-02    | 60<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後 | 幻覚                  | 中等度 | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 筋力低下                | 中等度 | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後 | 無力症                 | 中等度 | 回復<br>3 日後            | 非重篤 | 関連あり           |
| 424-02    | 45<br>女  | 3 mg 群<br>2 日後 | 鎮静                  | 中等度 | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>2 日後 | 味覚異常                | 高度  | 未回復<br>—              | 非重篤 | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日      | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係  |
|-----------|----------|-----------------|---------------------|-----|-------------|-----|----------------|
| 424-04    | 49<br>女  | 2 mg 群<br>2 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後  | 傾眠                  | 軽度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あり           |
| 431-01    | 52<br>女  | 2 mg 群<br>5 日後  | 頭痛                  | 軽度  | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 432-01    | 44<br>男  | 3 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 436-02    | 64<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あり           |
| 436-03    | 48<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 悪夢                  | 高度  | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 438-01    | 51<br>女  | 3 mg 群<br>8 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>18 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>11 日後 | うつ病                 | 中等度 | 回復<br>18 日後 | 非重篤 | 関連あり           |
| 640-05    | 63<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | おそらく関<br>連あり   |
| 443-02    | 29<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後  | 消化不良                | 高度  | 未回復<br>—    | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 446-04    | 58<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 軽度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 460-03    | 47<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後  | 味覚異常                | 中等度 | 回復<br>1 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 463-02    | 34<br>女  | 3 mg 群<br>0 日後  | 悪心                  | 高度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 下痢                  | 高度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 3 mg 群<br>0 日後  | 嘔吐                  | 高度  | 回復<br>4 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
| 463-03    | 50<br>男  | 2 mg 群<br>0 日後  | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | 関連あるか<br>もしれない |
| 463-05    | 47<br>女  | 2 mg 群<br>1 日後  | 浮動性めまい              | 中等度 | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>1 日後  | 鼻部不快感               | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後  | 頭痛                  | 高度  | 回復<br>2 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>2 日後  | 蕁麻疹                 | 高度  | 回復<br>6 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>3 日後  | 悪心                  | 高度  | 回復<br>7 日後  | 非重篤 | 関連あり           |
|           |          | 2 mg 群<br>3 日後  | 嘔吐                  | 高度  | 回復<br>7 日後  | —   | 関連あり           |

—：データなし

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-564 中止に至った有害事象（外国 190-901 試験）（続き）

| 被験者<br>番号 | 年齢<br>性別 | 投与群<br>発現日     | 有害事象<br>MedDRA（基本語） | 重症度 | 転帰<br>転帰日   | 重篤性 | 治験薬との<br>因果関係 |
|-----------|----------|----------------|---------------------|-----|-------------|-----|---------------|
| 786-01    | 54<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 不安                  | 中等度 | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | おそらく関連あり      |
|           |          | 3 mg 群<br>1 日後 | 味覚異常                | 高度  | 回復<br>5 日後  | 非重篤 | おそらく関連あり      |
| 786-02    | 71<br>女  | 2 mg 群<br>0 日後 | 不安                  | 高度  | 回復<br>10 日後 | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |
| 786-04    | 58<br>女  | 3 mg 群<br>1 日後 | 不安                  | 中等度 | 回復<br>3 日後  | 非重篤 | 関連あるかもしれない    |

(添付資料 5.3.5.4.8 の付表 16.2.8, 付表 16.2.20 から抜粋)

## 2.7.6.42.5.5 臨床検査値

本治験では臨床検査は測定しなかった。

## 2.7.6.42.5.6 血圧、心拍数及び心電図

本治験ではバイタルサイン及び心電図は測定しなかった。

## 2.7.6.42.6 結論

エスゾピクロンを投与した不眠症患者の多くは、不眠症で一般的に生じる 8 項目の質問への回答（速やかな入眠、夜間の睡眠維持、起床予定時刻までの睡眠維持等）にエスゾピクロンの効果がみられ、エスゾピクロンに満足した。また、約 3 分の 2 の患者が、以前使用した睡眠薬より、エスゾピクロンに大変又は極めて満足した。18～64 歳の患者、以前ゾルピデムを使用したことのない患者、一過性不眠症患者、罹病期間が 6 ヶ月未満の患者では、ITT と比較してエスゾピクロンに対する満足度が高かった。概して、多くは治験開始前 12 ヶ月に使用した他の睡眠薬よりエスゾピクロンを好んだ。エスゾピクロンの忍容性は良好であった。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ（付表）

|             |                                                |      |
|-------------|------------------------------------------------|------|
| 付表 2.7.6-1  | 有害事象の発現率（外国 190-001 試験）                        | 888  |
| 付表 2.7.6-2  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）                    | 892  |
| 付表 2.7.6-3  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）                   | 900  |
| 付表 2.7.6-4  | 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；外国人）                    | 911  |
| 付表 2.7.6-5  | 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；日本人）                    | 914  |
| 付表 2.7.6-6  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）                | 916  |
| 付表 2.7.6-7  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）                | 922  |
| 付表 2.7.6-8  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）               | 926  |
| 付表 2.7.6-9  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）               | 936  |
| 付表 2.7.6-10 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-005 試験）                   | 942  |
| 付表 2.7.6-11 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）                    | 944  |
| 付表 2.7.6-12 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）                   | 949  |
| 付表 2.7.6-13 | 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-101 試験）                   | 957  |
| 付表 2.7.6-14 | 重症度別の有害事象発現率（国内 190-101 試験）                    | 958  |
| 付表 2.7.6-15 | 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-101 試験）                   | 960  |
| 付表 2.7.6-16 | 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与） | 961  |
| 付表 2.7.6-17 | 重症度別の有害事象発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与）  | 962  |
| 付表 2.7.6-18 | 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与） | 963  |
| 付表 2.7.6-19 | 有害事象の発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）            | 964  |
| 付表 2.7.6-20 | 有害事象の発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）            | 965  |
| 付表 2.7.6-21 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）        | 967  |
| 付表 2.7.6-22 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）        | 970  |
| 付表 2.7.6-23 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）       | 974  |
| 付表 2.7.6-24 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）       | 979  |
| 付表 2.7.6-25 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-010 試験）                   | 985  |
| 付表 2.7.6-26 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）                    | 987  |
| 付表 2.7.6-27 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）                   | 991  |
| 付表 2.7.6-28 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-011 試験）                   | 998  |
| 付表 2.7.6-29 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）                    | 1000 |
| 付表 2.7.6-30 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）                   | 1004 |
| 付表 2.7.6-31 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-013 試験）                   | 1011 |
| 付表 2.7.6-32 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）                    | 1013 |
| 付表 2.7.6-33 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）                   | 1017 |
| 付表 2.7.6-34 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-014 試験）                   | 1024 |
| 付表 2.7.6-35 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）                    | 1026 |
| 付表 2.7.6-36 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）                   | 1031 |
| 付表 2.7.6-37 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-015 試験）                   | 1038 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

|             |                                    |      |
|-------------|------------------------------------|------|
| 付表 2.7.6-38 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）        | 1041 |
| 付表 2.7.6-39 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）       | 1047 |
| 付表 2.7.6-40 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-016 試験）       | 1057 |
| 付表 2.7.6-41 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）        | 1060 |
| 付表 2.7.6-42 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）       | 1068 |
| 付表 2.7.6-43 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-018 試験）       | 1081 |
| 付表 2.7.6-44 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）        | 1083 |
| 付表 2.7.6-45 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）       | 1088 |
| 付表 2.7.6-46 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-019 試験）       | 1095 |
| 付表 2.7.6-47 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）        | 1096 |
| 付表 2.7.6-48 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）       | 1098 |
| 付表 2.7.6-49 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-020 試験）       | 1101 |
| 付表 2.7.6-50 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）        | 1102 |
| 付表 2.7.6-51 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）       | 1105 |
| 付表 2.7.6-52 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-021 試験）       | 1109 |
| 付表 2.7.6-53 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）        | 1110 |
| 付表 2.7.6-54 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）       | 1113 |
| 付表 2.7.6-55 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-022 試験）       | 1118 |
| 付表 2.7.6-56 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）        | 1119 |
| 付表 2.7.6-57 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）       | 1122 |
| 付表 2.7.6-58 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-023 試験）       | 1126 |
| 付表 2.7.6-59 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）        | 1128 |
| 付表 2.7.6-60 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）       | 1133 |
| 付表 2.7.6-61 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-024 試験）       | 1140 |
| 付表 2.7.6-62 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）        | 1141 |
| 付表 2.7.6-63 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）       | 1144 |
| 付表 2.7.6-64 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-059 試験）       | 1148 |
| 付表 2.7.6-65 | 重症度別及び因果関係別の有害事象発現率（外国 190-059 試験） | 1149 |
| 付表 2.7.6-66 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-029 試験）       | 1150 |
| 付表 2.7.6-67 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）        | 1152 |
| 付表 2.7.6-68 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）       | 1157 |
| 付表 2.7.6-69 | 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-126 試験）       | 1164 |
| 付表 2.7.6-70 | 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）        | 1168 |
| 付表 2.7.6-71 | 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）       | 1174 |
| 付表 2.7.6-72 | 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）       | 1180 |
| 付表 2.7.6-73 | 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）        | 1192 |
| 付表 2.7.6-74 | 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）       | 1228 |
| 付表 2.7.6-75 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-045 試験）       | 1264 |
| 付表 2.7.6-76 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）        | 1267 |
| 付表 2.7.6-77 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）       | 1276 |
| 付表 2.7.6-78 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期） | 1287 |
| 付表 2.7.6-79 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）  | 1291 |
| 付表 2.7.6-80 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期） | 1300 |
| 付表 2.7.6-81 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期） | 1315 |
| 付表 2.7.6-82 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）  | 1322 |
| 付表 2.7.6-83 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期） | 1341 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

|              |                                    |      |
|--------------|------------------------------------|------|
| 付表 2.7.6-84  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期） | 1372 |
| 付表 2.7.6-85  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）  | 1380 |
| 付表 2.7.6-86  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期） | 1400 |
| 付表 2.7.6-87  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-047 試験）       | 1432 |
| 付表 2.7.6-88  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）        | 1435 |
| 付表 2.7.6-89  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）       | 1442 |
| 付表 2.7.6-90  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-048 試験）       | 1453 |
| 付表 2.7.6-91  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）        | 1456 |
| 付表 2.7.6-92  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）       | 1462 |
| 付表 2.7.6-93  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期） | 1471 |
| 付表 2.7.6-94  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）  | 1476 |
| 付表 2.7.6-95  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期） | 1490 |
| 付表 2.7.6-96  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期） | 1513 |
| 付表 2.7.6-97  | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）  | 1516 |
| 付表 2.7.6-98  | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期） | 1523 |
| 付表 2.7.6-99  | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-025 試験）       | 1534 |
| 付表 2.7.6-100 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）        | 1535 |
| 付表 2.7.6-101 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）       | 1538 |
| 付表 2.7.6-102 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-026 試験）       | 1542 |
| 付表 2.7.6-103 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）        | 1544 |
| 付表 2.7.6-104 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）       | 1549 |
| 付表 2.7.6-105 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-028 試験）       | 1557 |
| 付表 2.7.6-106 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）        | 1558 |
| 付表 2.7.6-107 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）       | 1560 |
| 付表 2.7.6-108 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期） | 1563 |
| 付表 2.7.6-109 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）  | 1567 |
| 付表 2.7.6-110 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期） | 1577 |
| 付表 2.7.6-111 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期） | 1593 |
| 付表 2.7.6-112 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）  | 1603 |
| 付表 2.7.6-113 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期） | 1626 |
| 付表 2.7.6-114 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-060 試験）       | 1643 |
| 付表 2.7.6-115 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-060 試験）        | 1644 |
| 付表 2.7.6-116 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期） | 1646 |
| 付表 2.7.6-117 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）  | 1653 |
| 付表 2.7.6-118 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期） | 1669 |
| 付表 2.7.6-119 | 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期） | 1681 |
| 付表 2.7.6-120 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）  | 1691 |
| 付表 2.7.6-121 | 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期） | 1715 |
| 付表 2.7.6-122 | 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）            | 1760 |
| 付表 2.7.6-123 | 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）        | 1766 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-1 有害事象の発現率（外国 190-001 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |            |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                       | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 2.5 mg 群  | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群   |
| 解析対象例数                                | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 10         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| 胸痛（Chest pain）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 6 (100.0) | 5 (83.3)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                 | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 健忘（Amnesia）                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 3 (50.0)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3)  | 6 (60.0)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                        | 6 (100.0) | 5 (83.3)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 思考異常（Thinking Abnormal）               | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 1 (10.0)   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)    |
| しゃっくり（Hiccup）                         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| ざ瘡（Acne）                              | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.1 ; Part 1 を抜粋し改変）

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-3 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-1 有害事象の発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | エスゾピクロン   |           |           |           |           |           |            |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                  | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 2.5 mg 群  | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群   |
| 解析対象例数                           | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 6         | 10         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>            | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 10 (100.0) |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0)   |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0)   |

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.1 ; Part 1 を抜粋し改変）

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-3 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-1 有害事象の発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                       | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                                | 6         | 6         | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 26 (76.5)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 2 (40.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 7 (20.6)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 背部痛（Back pain）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 頭痛（Headache）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 5 (14.7)   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 静脈炎（Phlebitis）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 1 (16.7)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 食欲不振（Anorexia）                        | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 下痢（Diarrhea）                          | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 鼓腸（Flatulence）                        | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 食欲亢進（Increased appetite）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 斑状出血（Ecchymosis）                      | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 2 (33.3)  | 3 (50.0)  | 6 (100.0) | 2 (40.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 18 (52.9)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 3 (50.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.1 ; Part 2 を抜粋し改変）

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-3 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-1 有害事象の発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                    | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                             | 6         | 6         | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>              | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 5 (100.0) | 1 (50.0) | 26 (76.5)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 3 (50.0)  | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 8 (23.5)   |
| 神経過敏（Nervousness）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 錯感覚（Paresthesia）                   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                     | 1 (16.7)  | 2 (33.3)  | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0)  | 1 (50.0) | 14 (41.2)  |
| 思考異常（Thinking abnormal）            | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| そう痒症（Pruritus）                     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 発疹（Rash）                           | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 11 (32.4)  |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 複視（Diplopia）                       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 11 (32.4)  |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
| 排尿困難（Dysuria）                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.1 ; Part 2 を抜粋し改変）

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-3 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン   |           |          |           |           |          |          |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                                     |                   | 1 mg 群    | 2 mg 群    | 2.5 mg 群 | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                              |                   | 6         | 6         | 6        | 6         | 6         | 6        | 10       |
| 合計                                  | 軽度                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7)  | 4 (66.7) | 8 (80.0) |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 2 (33.3) | 2 (20.0) |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 軽度                | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 2 (33.3) | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                      | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                        | 軽度                | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 心臓血管系<br>(Cardiovascular)           | 軽度                | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)               | 軽度                | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化器系<br>(Digestive)                 | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                          | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 1 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン   |          |          |          |           |          |            |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                     |                   | 1 mg 群    | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群   | 3.75 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                   | 6         | 6        | 6        | 6        | 6         | 6        | 10         |
| 神経系（Nervous）                        | 軽度                | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 8 (80.0)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 2 (20.0)   |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (10.0)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 健忘（Amnesia）                         | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (10.0)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 軽度                | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 4 (66.7)  | 5 (83.3) | 4 (40.0)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (20.0)   |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 錯感覚<br>（Paresthesia）                | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度                | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (66.7)  | 4 (66.7) | 10 (100.0) |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 思考異常<br>（Thinking Abnormal）         | 軽度                | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 1 (10.0)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 呼吸器系<br>（Respiratory）               | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 1 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン |          |          |           |           |           |          |
|---------------------------------------|-------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                       |                   | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                                |                   | 6       | 6        | 6        | 6         | 6         | 6         | 10       |
| しゃっくり<br>（Hiccup）                     | 軽度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎<br>（Pharyngitis）                  | 軽度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and<br>Appendages） | 軽度                | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| ざ瘡（Acne）                              | 軽度                | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                        | 軽度                | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）              | 軽度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 7 (70.0) |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）             | 軽度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 味覚異常<br>（不快な味）<br>（Unpleasant taste）  | 軽度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 7 (70.0) |
|                                       | 中等度               | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 1 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | ゾピクロン     |          |           | ゾルピデム    |          |          | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
|                                     |                   | 2.5 mg 群  | 5 mg 群   | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                              |                   | 6         | 6        | 6         | 5        | 5        | 2        | 34         |
| 合計                                  | 軽度                | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 4 (80.0) | 1 (50.0) | 23 (67.6)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 軽度                | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7)  | 2 (40.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 6 (17.6)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 腹痛 (Abdominal pain)                 | 軽度                | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 背部痛 (Back pain)                     | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 頭痛 (Headache)                       | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (11.8)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 心臓血管系<br>(Cardiovascular)           | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)               | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 静脈炎 (Phlebitis)                     | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 軽度 (Mild)，中等度 (Moderate)，高度 (Severe)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |          | ゾルピデム    |         |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|------------|
|                                     |                   | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群 | 5 mg 群   | 10 mg 群 | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                              |                   | 6        | 6        | 6        | 5        | 5       | 2       | 34         |
| 消化器系（Digestive）                     | 軽度                | 0 (0.0)  | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 下痢（Diarrhea）                        | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 食欲亢進<br>（Increased appetite）        | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 悪心（Nausea）                          | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）  | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |           | ゾルピデム    |          |          | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
|                                     |                   | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                              |                   | 6        | 6        | 6         | 5        | 5        | 2        | 34         |
| 斑状出血<br>(Ecchymosis)                | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 筋骨格系<br>(Musculoskeletal)           | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 筋肉痛 (Myalgia)                       | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 神経系 (Nervous)                       | 軽度                | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 2 (40.0) | 4 (80.0) | 1 (50.0) | 17 (50.0)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 異常歩行<br>(Abnormal gait)             | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (50.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)               | 軽度                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 3 (50.0)  | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0)  | 7 (20.6)   |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 神経過敏<br>(Nervousness)               | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 錯感覚 (Paresthesia)                   | 軽度                | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)軽度 (Mild), 中等度 (Moderate), 高度 (Severe)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 重症度 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |           | ゾルピデム    |          |          | プラセボ<br>全例 |
|--------------------------------------------------|-------------------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
|                                                  |                   | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                                           |                   | 6        | 6        | 6         | 5        | 5        | 2        | 34         |
| 傾眠（Somnolence）                                   | 軽度                | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 1 (50.0) | 14 (41.2)  |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）                      | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>呼吸器系</u><br><u>（Respiratory）</u>              | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| しゃっくり（Hiccup）                                    | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| そう痒症（Pruritus）                                   | 軽度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                                  | 中等度               | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                                  | 高度                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-2 重症度別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度 <sup>b)</sup> | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |          |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|---------|------------|
|                                     |                   | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                              |                   | 6         | 6         | 6         | 5        | 5        | 2       | 34         |
| 発疹（Rash）                            | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 軽度                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 11 (32.4)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 複視（Diplopia）                        | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 軽度                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 11 (32.4)  |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 排尿困難（Dysuria）                       | 軽度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 中等度               | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 高度                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.2 ; Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 軽度（Mild），中等度（Moderate），高度（Severe）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン  |          |          |           |           |           |          |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                     |                         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6        | 6         | 6         | 6         | 10       |
| 合計                                  | 関連なし                    | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 9 (90.0) |
| <u>全身系</u><br>(Body as a Whole)     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>心臓血管系</u><br>(Cardiovascular)    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数字は例数, ( ) 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 1 を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possibly related)」「おそらく関連あり (probably related)」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン  |          |          |          |           |           |          |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
|                                     |                         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群   | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6        | 6        | 6         | 6         | 10       |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 関連なし                    | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 2 (20.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 8 (80.0) |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 健忘（Amnesia）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 2 (33.3)  | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 2 (33.3) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 2 (33.3)  | 5 (83.3)  | 4 (40.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 1 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン  |          |          |          |           |           |          |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
|                                     |                         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群   | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6        | 6        | 6         | 6         | 10       |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (20.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 4 (66.7)  | 6 (100.0) | 8 (80.0) |
| 思考異常<br>（Thinking Abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 1 (10.0) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 1 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン |          |          |           |           |           |          |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                                           |                         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 2.5 mg 群 | 3 mg 群    | 3.75 mg 群 | 5 mg 群    | 7.5 mg 群 |
| 解析対象例数                                    |                         | 6       | 6        | 6        | 6         | 6         | 6         | 10       |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| ざ瘡（Acne）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚</u><br>(Special Senses)           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0) |
| 視覚異常<br>(Abnormal vision)                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (10.0) |
| 味覚異常（不快な味）<br>(Unpleasant taste)          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 7 (70.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 1 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                     |                         | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                              |                         | 6         | 6         | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 合計                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 1 (50.0) | 3 (8.8)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0)  | 19 (55.9)  |
| <u>全身系</u><br>(Body as a Whole)     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (40.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 4 (11.8)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 腹痛<br>(Abdominal pain)              | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 1 (16.7)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 背部痛 (Back pain)                     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 頭痛 (Headache)                       | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| <u>心臓血管系</u><br>(Cardiovascular)    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数, ( ) 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 2 を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possibly related)」「おそらく関連あり (probably related)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |          | ゾルピデム    |          |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|------------|
|                                     |                         | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群 | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6        | 5        | 5        | 2       | 34         |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 静脈炎（Phlebitis）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 消化器系（Digestive）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 下痢（Diarrhea）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 消化不良<br>（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |          | ゾルピデム   |         |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|------------|
|                                           |                         | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群 | 5 mg 群  | 10 mg 群 | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                                    |                         | 6        | 6        | 6        | 5       | 5       | 2       | 34         |
| 鼓腸（Flatulence）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 食欲亢進<br>（Increased appetite）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 悪心（Nausea）                                | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| <u>血液およびリンパ系</u><br>（Hemic and Lymphatic） | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 斑状出血<br>（Ecchymosis）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系</u><br>（Musculoskeletal）          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |           | ゾルピデム    |           |          | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
|                                     |                         | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群   | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6         | 5        | 5         | 2        | 34         |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし                    | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)   | 1 (50.0) | 3 (8.8)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 5 (100.0) | 0 (0.0)  | 12 (35.3)  |
| 異常歩行<br>（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (50.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 3 (50.0)  | 1 (20.0) | 3 (60.0)  | 0 (0.0)  | 5 (14.7)   |
| 神経過敏<br>（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (2.9)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン    |          |           | ゾルピデム    |          |          | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
|                                     |                         | 2.5 mg 群 | 5 mg 群   | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群    |            |
| 解析対象例数                              |                         | 6        | 6        | 6         | 5        | 5        | 2        | 34         |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 4 (11.8)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 1 (50.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 0 (0.0)  | 4 (80.0) | 0 (0.0)  | 9 (26.5)   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
| <u>呼吸器系</u><br><u>（Respiratory）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (8.8)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (5.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム    |          |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|---------|------------|
|                                           |                         | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群   | 10 mg 群  | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                                    |                         | 6         | 6         | 6         | 5        | 5        | 2       | 34         |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| そう痒症（Pruritus）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 発疹（Rash）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| <u>特殊感覚</u><br>(Special Senses)           | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 11 (32.4)  |
| 視覚異常<br>(Abnormal vision)                 | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 複視（Diplopia）                              | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3；Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-3 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-001 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ゾピクロン     |           |           | ゾルピデム   |         |         | プラセボ<br>全例 |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|------------|
|                                     |                         | 2.5 mg 群  | 5 mg 群    | 7.5 mg 群  | 5 mg 群  | 10 mg 群 | プラセボ群   |            |
| 解析対象例数                              |                         | 6         | 6         | 6         | 5       | 5       | 2       | 34         |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (32.4)  |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
| 排尿困難（Dysuria）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9)    |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.2 の表 14.3.1.3 ; Part 2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「おそらく関連あり（probably related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-4 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；外国人）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | プラセボ群         | エスゾピクロン        |                 |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                                                            |               | 1 mg 群         | 2 mg 群          | 3 mg 群         | 4 mg 群         |
| 解析対象例数                                                                     | 13            | 8              | 10              | 8              | 9              |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                      | 9 (69.2) [16] | 8 (100.0) [16] | 10 (100.0) [32] | 8 (100.0) [26] | 9 (100.0) [21] |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (22.2) [2]   |
| 洞性頻脈（Sinus tachycardia）                                                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (22.2) [2]   |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>                               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                    | 3 (23.1) [4]  | 1 (12.5) [1]   | 3 (30.0) [3]    | 1 (12.5) [1]   | 1 (11.1) [1]   |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 1 (7.7) [1]   | 1 (12.5) [1]   | 2 (20.0) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (11.1) [1]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                            | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                                                | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 腹部膨満（Abdominal distension）                                                 | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                            | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>全身障害および投与局所状態（General disorders and administration site conditions）</u> | 1 (7.7) [1]   | 1 (12.5) [1]   | 3 (30.0) [4]    | 1 (12.5) [1]   | 1 (11.1) [1]   |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 2 (20.0) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (11.1) [1]   |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 注射部位静脈炎（Injection site phlebitis）                                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 温度変化不耐症（Temperature intolerance）                                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 静脈穿刺部位疼痛（Venipuncture site pain）                                           | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>感染症および寄生虫症（Infections and infestations）</u>                             | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                                     | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-8 に示した。

付表 2.7.6-4 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                              | プラセボ群         | エスゾピクロン        |                 |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                                                    |               | 1 mg 群         | 2 mg 群          | 3 mg 群         | 4 mg 群         |
| 解析対象例数                                                             | 13            | 8              | 10              | 8              | 9              |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                              | 9 (69.2) [16] | 8 (100.0) [16] | 10 (100.0) [32] | 8 (100.0) [26] | 9 (100.0) [21] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)        | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase increased)    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 1 (12.5) [1]   | 1 (11.1) [1]   |
| 背部痛 (Back pain)                                                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 1 (11.1) [1]   |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                   | 7 (53.8) [8]  | 5 (62.5) [5]   | 10 (100.0) [20] | 8 (100.0) [20] | 7 (77.8) [14]  |
| 傾眠 (Somnolence)                                                    | 4 (30.8) [4]  | 5 (62.5) [5]   | 10 (100.0) [12] | 8 (100.0) [11] | 7 (77.8) [7]   |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 5 (50.0) [5]    | 4 (50.0) [4]   | 6 (66.7) [6]   |
| 浮動性めまい (Dizziness)                                                 | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 2 (20.0) [2]    | 2 (25.0) [3]   | 1 (11.1) [1]   |
| 頭痛 (Headache)                                                      | 3 (23.1) [3]  | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 感覚鈍麻 (Hypoaesthesia)                                               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 錯感覚 (Paraesthesia)                                                 | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                       | 1 (7.7) [1]   | 4 (50.0) [7]   | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 2 (22.2) [2]   |
| 異常な夢 (Abnormal dreams)                                             | 0 (0.0) [0]   | 2 (25.0) [2]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (22.2) [2]   |
| 激越 (Agitation)                                                     | 1 (7.7) [1]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 不眠症 (Insomnia)                                                     | 0 (0.0) [0]   | 2 (25.0) [2]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 不安 (Anxiety)                                                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 悪夢 (Nightmare)                                                     | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 落ち着きのなさ (Restlessness)                                             | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

数字は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数 (添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため, 有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-8 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-4 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | プラセボ群         | エスゾピクロン        |                 |                |                |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                                                        |               | 1 mg 群         | 2 mg 群          | 3 mg 群         | 4 mg 群         |
| 解析対象例数                                                                 | 13            | 8              | 10              | 8              | 9              |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                  | 9 (69.2) [16] | 8 (100.0) [16] | 10 (100.0) [32] | 8 (100.0) [26] | 9 (100.0) [21] |
| <u>腎および尿路障害</u><br>(Renal and urinary disorders)                       | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 排尿困難 (Dysuria)                                                         | 1 (7.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>生殖系および乳房障害</u><br>(Reproductive system and breast disorders)        | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 月経困難症 (Dysmenorrhoea) <sup>c)</sup>                                    | 0 (0.0) [0]   | 1 (33.3) [1]   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u> (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 1 (12.5) [2]   | 0 (0.0) [0]    |
| 咳嗽 (Cough)                                                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻閉 (Nasal congestion)                                                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]    |
| 咽喉頭疼痛 (Pharyngolaryngeal pain)                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 1 (10.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-8 に示した。

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-5 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；日本人）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | プラセボ群                       | エスゾピクロン         |                |                |              |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|
|                                                                            |                             | 1 mg 群          | 2 mg 群         | 3 mg 群         | 4 mg 群       |
| 解析対象例数                                                                     | 14                          | 9 <sup>d)</sup> | 9              | 8              | 8            |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                                      | 8 (57.1) [10] <sup>c)</sup> | 7 (77.8) [15]   | 9 (100.0) [18] | 8 (100.0) [19] | 7 (87.5) [9] |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                    | 0 (0.0) [0]                 | 1 (11.1) [2]    | 2 (22.2) [3]   | 2 (25.0) [2]   | 0 (0.0) [0]  |
| 下痢（Diarrhoea）                                                              | 0 (0.0) [0]                 | 1 (11.1) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| 下腹部痛（Abdominal pain lower）                                                 | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| アフタ性口内炎（Aphthous stomatitis）                                               | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                            | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                            | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 0 (0.0) [0]                 | 1 (11.1) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions）</u> | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 1 (12.5) [1] |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| ゆったり感（Feeling of relaxation）                                               | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1] |
| <u>代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）</u>                       | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| 食欲減退（Decreased appetite）                                                   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>      | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (25.0) [2]   | 0 (0.0) [0]  |
| 背部痛（Back pain）                                                             | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (25.0) [2]   | 0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                     | 7 (50.0) [7]                | 7 (77.8) [12]   | 9 (100.0) [14] | 7 (87.5) [10]  | 6 (75.0) [8] |
| 傾眠（Somnolence）                                                             | 5 (35.7) [5]                | 7 (77.8) [7]    | 8 (88.9) [8]   | 7 (87.5) [7]   | 6 (75.0) [6] |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                            | 0 (0.0) [0]                 | 3 (33.3) [3]    | 5 (55.6) [5]   | 3 (37.5) [3]   | 2 (25.0) [2] |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                          | 1 (7.1) [1]                 | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-9 に示した。

c) 被験者 055S010（プラセボ群に割り付けられたが，薬物濃度が検出された）は 1 件の有害事象（頭痛，重症度：軽度，因果関係：関係あるかもしれない）を発現した。

d) 被験者 055S011（1 mg 群に割り付けられたが，薬物濃度が検出されなかった）は有害事象を発現しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-5 有害事象の発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | プラセボ群                       | エスゾピクロン         |                |                |              |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|
|                                                                |                             | 1 mg 群          | 2 mg 群         | 3 mg 群         | 4 mg 群       |
| 解析対象例数                                                         | 14                          | 9 <sup>d)</sup> | 9              | 8              | 8            |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                                          | 8 (57.1) [10] <sup>c)</sup> | 7 (77.8) [15]   | 9 (100.0) [18] | 8 (100.0) [19] | 7 (87.5) [9] |
| 頭痛（Headache）                                                   | 1 (7.1) [1]                 | 1 (11.1) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 1 (7.1) [1]                 | 0 (0.0) [0]     | 1 (11.1) [1]   | 1 (12.5) [3]   | 0 (0.0) [0]  |
| 咳嗽（Cough）                                                      | 1 (7.1) [1]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                  | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 1 (11.1) [1]   | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                           | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]   | 0 (0.0) [0]  |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 1 (7.1) [1]                 | 1 (11.1) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 1 (7.1) [1]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| そう痒症（Pruritus）                                                 | 0 (0.0) [0]                 | 1 (11.1) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 血管障害（Vascular disorders）                                       | 1 (7.1) [1]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）                                | 1 (7.1) [1]                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-9 に示した。

c) 被験者 055S010（プラセボ群に割り付けられたが，薬物濃度が検出された）は 1 件の有害事象（頭痛，重症度：軽度，因果関係：関係あるかもしれない）を発現した。

d) 被験者 055S011（1 mg 群に割り付けられたが，薬物濃度が検出されなかった）は有害事象を発現しなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|---------------------------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                   |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                            |               | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 合計                                                | 軽度（Mild）      | 5 (38.5) | 5 (62.5) | 6 (60.0) | 4 (50.0) | 6 (66.7) |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 4 (30.8) | 3 (37.5) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 2 (22.2) |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (22.2) |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 洞性頻脈（Sinus tachycardia）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (22.2) |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>耳および迷路障害<br/>（Ear and labyrinth disorders）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳鳴（Tinnitus）                                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>           | 軽度（Mild）      | 2 (15.4) | 1 (12.5) | 3 (30.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                        | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 1 (12.5) | 2 (20.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                   | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                       | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                                                 |               |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                                          |               | 13      | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                                                                     | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹部膨満（Abdominal distension）                                                                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br><u>（General disorders and administration site</u><br><u>conditions）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 疲労（Fatigue）                                                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位静脈炎<br>（Injection site phlebitis）                                                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                    | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |          |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                              |                |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                       |                | 13      | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 温度変化不耐症<br>(Temperature intolerance)                                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 静脈穿刺部位疼痛<br>(Venipuncture site pain)                                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br>(Infections and infestations)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 単純ヘルペス (Herpes simplex)                                                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                 | 軽度 (Mild)      | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)                  | 軽度 (Mild)      | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラー<br>ゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase increased)          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue<br>disorders) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |               | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 背部痛（Back pain）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系障害（Nervous system disorders）           | 軽度（Mild）      | 3 (23.1) | 3 (37.5) | 6 (60.0) | 4 (50.0) | 5 (55.6) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 4 (30.8) | 2 (25.0) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 1 (11.1) |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
| 傾眠（Somnolence）                            | 軽度（Mild）      | 2 (15.4) | 3 (37.5) | 6 (60.0) | 4 (50.0) | 5 (55.6) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (15.4) | 2 (25.0) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 1 (11.1) |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 6 (66.7) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                         | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                              | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (15.4) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypoesthesia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |         |          |          |
|-------------------------------------------|---------------|---------|----------|---------|----------|----------|
|                                           |               |         | 1 mg 群   | 2 mg 群  | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |               | 13      | 8        | 10      | 8        | 9        |
| 錯感覚（Paraesthesia）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 精神障害（Psychiatric disorders）               | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (22.2) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 激越（Agitation）                             | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 不安（Anxiety）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪夢（Nightmare）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-6 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|---------|
|                                                                    |               |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                                             |               | 13      | 8        | 10       | 8        | 9       |
| 腎および尿路障害<br>(Renal and urinary disorders)                          | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 排尿困難（Dysuria）                                                      | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and breast disorders)           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 月経困難症（Dysmenorrhoea） <sup>b)</sup>                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-7 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |               | 14       | 9        | 9        | 8        | 8        |
| 合計                                        | 軽度（Mild）      | 5 (35.7) | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 4 (50.0) | 6 (75.0) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (14.3) | 2 (22.2) | 4 (44.4) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (22.2) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下腹部痛（Abdominal pain lower）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| アフタ性口内炎（Aphthous stomatitis）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-7 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | 重症度            | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                                |                |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                         |                | 14       | 9        | 9        | 8        | 8        |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br>(General disorders and administration site conditions) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (12.5) |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 疲労 (Fatigue)                                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| ゆったり感 (Feeling of relaxation)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>代謝および栄養障害</u><br>(Metabolism and nutrition disorders)                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 食欲減退 (Decreased appetite)                                                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛 (Back pain)                                                                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系障害 (Nervous system disorders)</u>                                        | 軽度 (Mild)      | 4 (28.6) | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 3 (37.5) | 5 (62.5) |
|                                                                                | 中等度 (Moderate) | 2 (14.3) | 2 (22.2) | 4 (44.4) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                | 高度 (Severe)    | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 3 (37.5) | 1 (12.5) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-7 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                        | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                                  |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                           |               | 14       | 9        | 9        | 8        | 8        |
| 傾眠（Somnolence）                                                                   | 軽度（Mild）      | 2 (14.3) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 3 (37.5) | 5 (62.5) |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (14.3) | 2 (22.2) | 4 (44.4) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 3 (33.3) | 5 (55.6) | 3 (37.5) | 2 (25.0) |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                | 軽度（Mild）      | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                                                                     | 軽度（Mild）      | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u><br><u>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u> | 軽度（Mild）      | 1 (7.1)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽（Cough）                                                                        | 軽度（Mild）      | 1 (7.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-7 重症度別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                      | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン  |         |         |         |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------|----------|---------|---------|---------|
|                                                                |                |         | 1 mg 群   | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                                         |                | 14      | 9        | 9       | 8       | 8       |
| <u>皮膚および皮下組織障害</u><br>(Skin and subcutaneous tissue disorders) | 軽度 (Mild)      | 1 (7.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚炎 (Dermatitis)                                               | 軽度 (Mild)      | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 (Pruritus)                                                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>血管障害 (Vascular disorders)</u>                               | 軽度 (Mild)      | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 起立性低血圧<br>(Orthostatic hypotension)                            | 軽度 (Mild)      | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                   |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                            |                         | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 合計                                                | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | 不明                      | 1 (7.7)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あるかもしれない              | 4 (30.8) | 1 (12.5) | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                                   | おそらく関連あり                | 3 (23.1) | 4 (50.0) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 4 (44.4) |
|                                                   | 関連あり                    | 1 (7.7)  | 2 (25.0) | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 3 (33.3) |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 洞性頻脈（Sinus tachycardia）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                   | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>耳および迷路障害<br/>（Ear and labyrinth disorders）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳鳴（Tinnitus）                                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                   | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |                         | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）          | 関連なし                    | 2 (15.4) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 1 (12.5) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (20.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                | 関連なし                    | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）               | 関連なし                    | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹部膨満（Abdominal distension）                | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン                                              |                                                       |                                                      |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                            |                                              |                                                     | 1 mg 群                                               | 2 mg 群                                                | 3 mg 群                                               | 4 mg 群                                               |
| 解析対象例数                                                                     |                                              | 13                                                  | 8                                                    | 10                                                    | 8                                                    | 9                                                    |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (7.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and administration<br>site conditions） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (7.7)<br>0 (0.0) | 1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (20.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (12.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1) |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (7.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1) |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (12.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |         |         |
|----------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|---------|---------|
|                                                    |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群  | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                             |                         | 13      | 8        | 10       | 8       | 9       |
| 注射部位静脈炎<br>(Injection site phlebitis)              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 温度変化不耐症<br>(Temperature intolerance)               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 静脈穿刺部位疼痛<br>(Venipuncture site pain)               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br>(Infections and infestations) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 単純ヘルペス (Herpes simplex)                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |          |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|
|                                                                              |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                       |                         | 13      | 8       | 10       | 8        | 9        |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 不明                      | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 不明                      | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>（Musculoskeletal and connective<br>tissue disorders） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                                                               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |                         | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系障害<br>（Nervous system disorders）       | 関連なし                    | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 3 (23.1) | 0 (0.0)  | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 2 (15.4) | 3 (37.5) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 3 (33.3) |
|                                           | 関連あり                    | 1 (7.7)  | 2 (25.0) | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 3 (33.3) |
| 傾眠（Somnolence）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 2 (20.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 2 (15.4) | 3 (37.5) | 3 (30.0) | 3 (37.5) | 3 (33.3) |
|                                           | 関連あり                    | 1 (7.7)  | 2 (25.0) | 5 (50.0) | 4 (50.0) | 3 (33.3) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (30.0) | 2 (25.0) | 2 (22.2) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 2 (25.0) | 3 (33.3) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |                         | 13       | 8        | 10       | 8        | 9        |
| 頭痛（Headache）                              | 関連なし                    | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 2 (15.4) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯感覚（Paraesthesia）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 精神障害（Psychiatric disorders）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (11.1) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |         |          |         |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|---------|----------|---------|
|                                           |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群  | 3 mg 群   | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                    |                         | 13      | 8        | 10      | 8        | 9       |
| 激越（Agitation）                             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 悪夢（Nightmare）                             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |         |         |         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|---------|---------|---------|
|                                                                 |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                                          |                         | 13      | 8        | 10      | 8       | 9       |
| <u>腎および尿路障害</u><br>(Renal and urinary disorders)                | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 排尿困難（Dysuria）                                                   | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>生殖系および乳房障害</u><br>(Reproductive system and breast disorders) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 月経困難症（Dysmenorrhoea） <sup>c)</sup>                              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-8 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；外国人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |         |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|---------|
|                                                                    |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                                             |                         | 13      | 8       | 10       | 8        | 9       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛<br>(Pharyngolaryngeal pain)                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                 | エスゾピクロン                                                |                                                        |                                                         |                                                       |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                           |                                              |                                                       | 1 mg 群                                                 | 2 mg 群                                                 | 3 mg 群                                                  | 4 mg 群                                                |
| 解析対象例数                                    |                                              | 14                                                    | 9                                                      | 9                                                      | 8                                                       | 8                                                     |
| 合計                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (7.1)<br>0 (0.0)<br>3 (21.4)<br>1 (7.1)<br>3 (21.4) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1)<br>2 (22.2)<br>4 (44.4) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1)<br>5 (55.6)<br>3 (33.3) | 1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>1 (12.5)<br>1 (12.5)<br>5 (62.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>6 (75.0)<br>1 (12.5) |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1)<br>0 (0.0)  | 1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下腹部痛（Abdominal pain lower）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (12.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| アフタ性口内炎<br>（Aphthous stomatitis）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                                                 |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                                          |                         | 14      | 9        | 9        | 8        | 8        |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                                                                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br><u>(General disorders and administration</u><br><u>site conditions)</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
| 疲労（Fatigue）                                                                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |          |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|----------|
|                                                                    |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                                             |                         | 14      | 9       | 9       | 8        | 8        |
| ゆったり感（Feeling of relaxation）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolism and nutrition disorders）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 食欲減退（Decreased appetite）                                           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                           |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群   |
| 解析対象例数                                    |                         | 14       | 9        | 9        | 8        | 8        |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 3 (21.4) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (7.1)  | 2 (22.2) | 5 (55.6) | 1 (12.5) | 5 (62.5) |
|                                           | 関連あり                    | 3 (21.4) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 5 (62.5) | 1 (12.5) |
| 傾眠（Somnolence）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (7.1)  | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 1 (12.5) | 5 (62.5) |
|                                           | 関連あり                    | 3 (21.4) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 5 (62.5) | 1 (12.5) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 4 (44.4) | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.1)  | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |         |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|----------|---------|
|                                                                    |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                                             |                         | 14      | 9        | 9        | 8        | 8       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 関連なし                    | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 関連なし                    | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛<br>(Pharyngolaryngeal pain)                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (11.1) | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue disorders)            | 関連なし                    | 1 (7.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-9 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-003 試験；日本人）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |         |         |         |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|---------|---------|---------|
|                                           |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 4 mg 群  |
| 解析対象例数                                    |                         | 14      | 9        | 9       | 8       | 8       |
| 皮膚炎（Dermatitis）                           | 関連なし                    | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害（Vascular disorders）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 起立性低血圧<br>（Orthostatic hypotension）       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (7.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.4 の表 14.3.1.4a を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-10 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-005 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群        |              | エスゾピクロン     |             |               |               |               |               |              |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                       |              |              | 1 mg 群      |             | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 5 mg 群       |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象         | 副作用          | 有害事象        | 副作用         | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                                | 12           |              | 6           |             | 6             |               | 6             |               | 6            |              |
| 合計                                    | 8 (66.7)[20] | 6 (50.0)[14] | 4 (66.7)[9] | 3 (50.0)[7] | 6 (100.0)[18] | 6 (100.0)[15] | 6 (100.0)[53] | 6 (100.0)[51] | 5 (83.3)[73] | 5 (83.3)[73] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 2 (16.7)[3]  | 1 (8.3)[2]   | 3 (50.0)[6] | 3 (50.0)[6] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (50.0)[7]   | 3 (50.0)[6]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 無力症（Asthenia）                         | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (33.3)[3]   | 2 (33.3)[3]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 胸痛（Chest pain）                        | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (8.3)[2]   | 1 (8.3)[2]   | 3 (50.0)[6] | 3 (50.0)[6] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[2]   | 1 (16.7)[2]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 注射部位出血（Injection site hemorrhage）     | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 1 (8.3)[2]   | 1 (8.3)[2]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 不整脈（Arrhythmia）                       | 1 (8.3)[2]   | 1 (8.3)[2]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 2 (16.7)[5]  | 2 (16.7)[5]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 1 (16.7)[2]   | 0 (0.0)[0]    | 2 (33.3)[2]   | 2 (33.3)[2]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 便秘（Constipation）                      | 2 (16.7)[3]  | 2 (16.7)[3]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 下痢（Diarrhea）                          | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                       | 1 (8.3)[2]   | 1 (8.3)[2]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 斑状出血（Ecchymosis）                      | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>          | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 筋肉痛（Myalgia）                          | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 3 (25.0)[6]  | 2 (16.7)[4]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 6 (100.0)[11] | 6 (100.0)[11] | 6 (100.0)[40] | 6 (100.0)[40] | 5 (83.3)[68] | 5 (83.3)[68] |
| 異常歩行（Abnormal gait）                   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[2]   | 1 (16.7)[2]   | 1 (16.7)[1]  | 1 (16.7)[1]  |
| 錯乱（Confusion）                         | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (33.3)[4]  | 2 (33.3)[4]  |

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-10 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン     |             |               |               |               |               |              |              |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                 |              |              | 1 mg 群      |             | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 5 mg 群       |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象        | 副作用         | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                          | 12           |              | 6           |             | 6             |               | 6             |               | 6            |              |
| 合計                              | 8 (66.7)[20] | 6 (50.0)[14] | 4 (66.7)[9] | 3 (50.0)[7] | 6 (100.0)[18] | 6 (100.0)[15] | 6 (100.0)[53] | 6 (100.0)[51] | 5 (83.3)[73] | 5 (83.3)[73] |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 3 (25.0)[3]  | 2 (16.7)[2]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 4 (66.7)[5]   | 4 (66.7)[5]   | 6 (100.0)[20] | 6 (100.0)[20] | 5 (83.3)[20] | 5 (83.3)[20] |
| 多幸症（Euphoria）                   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 幻覚（Hallucinations）              | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[6]  | 1 (16.7)[6]  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 3 (25.0)[3]  | 2 (16.7)[2]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 4 (66.7)[6]   | 4 (66.7)[6]   | 5 (83.3)[16]  | 5 (83.3)[16]  | 5 (83.3)[27] | 5 (83.3)[27] |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (33.3)[9]  | 2 (33.3)[9]  |
| 昏迷（Stupor）                      | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]  | 1 (16.7)[1]  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 3 (25.0)[3]  | 1 (8.3)[1]   | 1 (16.7)[1] | 1 (16.7)[1] | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 1 (8.3)[1]   | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 1 (16.7)[1] | 1 (16.7)[1] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）  | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）      | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 4 (66.7)[4]   | 4 (66.7)[4]   | 1 (16.7)[2]   | 1 (16.7)[2]   | 1 (16.7)[5]  | 1 (16.7)[5]  |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[4]  | 1 (16.7)[4]  |
| 複視（Diplopia）                    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (16.7)[1]  | 1 (16.7)[1]  |
| 耳痛（Ear pain）                    | 1 (8.3)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]  | 0 (0.0)[0]  | 3 (50.0)[3]   | 3 (50.0)[3]   | 1 (16.7)[1]   | 1 (16.7)[1]   | 0 (0.0)[0]   | 0 (0.0)[0]   |

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-11 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |           |          |          |
|---------------------------------------|---------------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|                                       |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                                |               | 12       | 6        | 6         | 6        | 6        |
| 合計                                    | 軽度（Mild）      | 7 (58.3) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) |
|                                       | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 2 (33.3) | 0 (0.0)   | 3 (50.0) | 3 (50.0) |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 軽度（Mild）      | 2 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0)   | 3 (50.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                        | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                          | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 2 (33.3) | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位出血<br>（Injection site hemorrhage） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-11 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |         |
|--------------------------------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|---------|
|                                                  |               |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群  |
| 解析対象例数                                           |               | 12      | 6        | 6        | 6        | 6       |
| 不整脈（Arrhythmia）                                  | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                           | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 便秘（Constipation）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 下痢（Diarrhea）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                  | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-11 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |           |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|                                 |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 12       | 6        | 6         | 6        | 6        |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 3 (25.0) | 0 (0.0)  | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) | 3 (50.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 3 (25.0) | 0 (0.0)  | 4 (66.7)  | 5 (83.3) | 4 (66.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 多幸症（Euphoria）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-11 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                 |               |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 12       | 6        | 6        | 6        | 6        |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 3 (25.0) | 0 (0.0)  | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 3 (50.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 昏迷（Stupor）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 3 (25.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-11 重症度別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |          |
|------------------------------------|----------------|---------|---------|----------|----------|----------|
|                                    |                |         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                             |                | 12      | 6       | 6        | 6        | 6        |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎 (Contact dermatitis)        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 特殊感覚 (Special Senses)              | 軽度 (Mild)      | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 視覚異常 (Abnormal vision)             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 複視 (Diplopia)                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳痛 (Ear pain)                      | 軽度 (Mild)      | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 味覚異常 (不快な味)<br>(Unpleasant taste)  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |           |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
|                                 |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群    | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 6        | 6        | 6         | 6        |
| 合計                              | 関連なし                    | 2 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 0 (0.0)   | 1 (16.7) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (33.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                  | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |         |
|---------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|----------|---------|
|                                       |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群  |
| 解析対象例数                                |                         | 12      | 6        | 6        | 6        | 6       |
| 頭痛（Headache）                          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 不明                      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 注射部位出血<br>（Injection site hemorrhage） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 不明                      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 不整脈（Arrhythmia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 不明                      | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                       | おそらく関連あり                | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>           | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |         |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|
|                                           |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群  |
| 解析対象例数                                    |                         | 12       | 6        | 6        | 6        | 6       |
| 便秘（Constipation）                          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 下痢（Diarrhea）                              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                                | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>血液およびリンパ系</u><br>(Hemic and Lymphatic) | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |           |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|-----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群    | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 12      | 6        | 6        | 6         | 6        |
| 斑状出血（Ecchymosis）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 1 (16.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン |          |           |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|---------|----------|-----------|----------|
|                                 |                         |          | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 3 mg 群    | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 6       | 6        | 6         | 6        |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (33.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) |
| 多幸症（Euphoria）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 5 (83.3)  | 4 (66.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (16.7) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                 |                         |          | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 6        | 6        | 6        | 6        |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
| 昏迷（Stupor）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (8.3)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |          |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|
|                                                  |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                                           |                         | 12      | 6        | 6        | 6        | 6        |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 3 (50.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-12 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-005 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |          |
|----------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|
|                                  |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 3 mg 群   | 5 mg 群   |
| 解析対象例数                           |                         | 12      | 6       | 6        | 6        | 6        |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 複視（Diplopia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (16.7) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳痛（Ear pain）                     | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-13 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-101 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン     |                   |             |                   |              |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------|-------------------|
|                                                                                |              |                   | 1 mg 群      |                   | 2 mg 群      |                   | 3 mg 群       |                   |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                         | 有害事象         | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象        | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象        | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象         | 副作用 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                                                                         | 6            |                   | 6           |                   | 6           |                   | 6            |                   |
| 合計                                                                             | 1 (16.7) [1] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 5 (83.3) [7] | －                 |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br>(General disorders and administration site conditions) | 1 (16.7) [1] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0]  | －                 |
| 無力症 (Asthenia)                                                                 | 1 (16.7) [1] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0]  | －                 |
| <u>神経系障害 (Nervous system disorders)</u>                                        | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 4 (66.7) [5] | －                 |
| 傾眠 (Somnolence)                                                                | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 3 (50.0) [3] | －                 |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                               | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 2 (33.3) [2] | －                 |
| <u>精神障害 (Psychiatric disorders)</u>                                            | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 1 (16.7) [1] | －                 |
| 不眠症 (Insomnia)                                                                 | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 1 (16.7) [1] | －                 |
| <u>呼吸器, 胸郭および縦隔障害</u><br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)     | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 1 (16.7) [1] | －                 |
| 咳嗽 (Cough)                                                                     | 0 (0.0) [0]  | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 0 (0.0) [0] | －                 | 1 (16.7) [1] | －                 |

(添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていない。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-14 重症度別の有害事象発現率（国内 190-101 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                             | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン |         |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|---------|---------|----------|
|                                                                                       |               |          | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                                |               | 6        | 6       | 6       | 6        |
| 合計                                                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br><u>（General disorders and administration site conditions）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                                                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                                                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                                                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-14 重症度別の有害事象発現率（国内 190-101 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|---------|---------|---------|----------|
|                                                                     |                |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群   |
| 解析対象例数                                                              |                | 6       | 6       | 6       | 6        |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                     | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                     | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 咳嗽 (Cough)                                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                     | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                     | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-15 因果関係別の有害事象発現率 (国内 190-101 試験)

| 器官別大分類 (SOC)<br>／基本語 (MedDRA) <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>     | プラセボ群    | エスゾピクロン |         |          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|---------|---------|----------|
|                                                                         |                             |          | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群   |
| 解析対象例数                                                                  |                             | 6        | 6       | 6       | 6        |
| 合計                                                                      | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and administration site conditions) | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 無力症 (Asthenia)                                                          | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                        | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) |
| 傾眠 (Somnolence)                                                         | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                        | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 精神障害 (Psychiatric disorders)                                            | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 不眠症 (Insomnia)                                                          | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)     | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 咳嗽 (Cough)                                                              | 関連なし (Not Related)          | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
|                                                                         | 副作用 (Related) <sup>b)</sup> | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

(添付資料 5.3.3.3.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えと器官別大分類を行った。

b) 「おそらく関連なし (unlikely)」「関連なし (not related)」は関連なし (Not Related), 「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」は副作用 (Related) に集計した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-16 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与）

| <u>器官別大分類（SOC）</u><br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | エスゾピクロン     |             |             |             |                  |             |                  |             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
|                                                                            | 生物学的同等性     |             |             |             | 絶食及び摂食下投与        |             |                  |             |
|                                                                            | 3 mg 錠 1 錠  |             | 1 mg 錠 3 錠  |             | 3 mg 錠 1 錠 絶食下投与 |             | 3 mg 錠 1 錠 摂食下投与 |             |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                     | 有害事象        | 副作用         | 有害事象        | 副作用         | 有害事象             | 副作用         | 有害事象             | 副作用         |
| 解析対象例数                                                                     | 42          |             | 41          |             | 14               |             | 14               |             |
| 合計                                                                         | 2 (4.8) [2] | 2 (4.8) [2] | 4 (9.8) [4] | 4 (9.8) [4] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 1 (7.1) [1]      | 1 (7.1) [1] |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions）</u> | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] |
| 発熱（Pyrexia）                                                                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                     | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 3 (7.3) [3] | 3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 1 (7.1) [1]      | 1 (7.1) [1] |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                            | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 3 (7.3) [3] | 3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 1 (7.1) [1]      | 1 (7.1) [1] |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>                 | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                                                             | 1 (2.4) [1] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.1.2.8 の表 14.3.1.2, 表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-17 重症度別の有害事象発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | 重症度 | エスゾピクロン     |             |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|---------------------|---------------------|
|                                                                         |     | 生物学的同等性     |             | 絶食及び摂食下投与           |                     |
|                                                                         |     | 3 mg 錠 1 錠  | 1 mg 錠 3 錠  | 3 mg 錠 1 錠<br>絶食下投与 | 3 mg 錠 1 錠<br>摂食下投与 |
| 解析対象例数                                                                  |     | 42          | 41          | 14                  | 14                  |
| 合計                                                                      | 軽度  | 1 (2.4) [1] | 4 (9.8) [4] | 0 (0.0) [0]         | 1 (7.1) [1]         |
|                                                                         | 中等度 | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and administration site conditions) | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 発熱 (Pyrexia)                                                            | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 神経系障害 (Nervous system disorders)                                        | 軽度  | 1 (2.4) [1] | 3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]         | 1 (7.1) [1]         |
|                                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                        | 軽度  | 1 (2.4) [1] | 3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]         | 1 (7.1) [1]         |
|                                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue disorders)                 | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 中等度 | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
| 蕁麻疹 (Urticaria)                                                         | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 中等度 | 1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |
|                                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]         |

(添付資料 5.3.1.2.8 の表 14.3.1.4, 表 14.3.1.8 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-18 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-102 試験；生物学的同等性・絶食及び摂食下投与）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>        | エスゾピクロン                                   |                                           |                                           |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                            |                                | 生物学的同等性                                   |                                           | 絶食及び摂食下投与                                 |                                           |
|                                                                            |                                | 3 mg 錠 1 錠                                | 1 mg 錠 3 錠                                | 3 mg 錠 1 錠<br>絶食下投与                       | 3 mg 錠 1 錠<br>摂食下投与                       |
| 解析対象例数                                                                     |                                | 42                                        | 41                                        | 14                                        | 14                                        |
| 合計                                                                         | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (7.1) [1] |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and administration<br>site conditions) | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 発熱 (Pyrexia)                                                               | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)                                        | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (7.1) [1] |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                           | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (7.3) [3] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (7.1) [1] |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue<br>disorders)                 | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹 (Urticaria)                                                            | 関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (2.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

(添付資料 5.3.1.2.8 の表 14.3.1.3, 表 14.3.1.7 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (Not Related)」 「関連あるかもしれない (Possibly Related)」 「おそらく関連あり (Probably Related)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-19 有害事象の発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | プラセボ群        | エスゾピクロン      |               |               |
|-------------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|                                     |              | 1 mg 群       | 3 mg 群        | 6 mg 群        |
| 解析対象例数                              | 12           | 12           | 12            | 12            |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>               | 4 (33.3) [7] | 2 (16.7) [4] | 6 (50.0) [15] | 6 (50.0) [11] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>         | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [2]  | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 頭痛（Headache）                        | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 注射部位炎症（Injection site inflammation） | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 注射部位反応（Injection site reaction）     | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 背部痛（Back pain）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [7]  | 1 (8.3) [1]   |
| 下痢（Diarrhea）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 悪心（Nausea）                          | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [3]  | 0 (0.0) [0]   |
| 嘔吐（Vomiting）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [3]  | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 3 (25.0) [4] | 2 (16.7) [2] | 6 (50.0) [7]  | 5 (41.7) [7]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                   | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                      | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 6 (50.0) [6]  | 5 (41.7) [6]  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>             | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 膀胱炎（Cystitis）                       | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-23 に示した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-20 有害事象の発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群       | エスゾピクロン       |               |               |
|---------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
|                                 |             | 1 mg 群        | 3 mg 群        | 6 mg 群        |
| 解析対象例数                          | 11          | 11            | 12            | 12            |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>           | 1 (9.1) [1] | 3 (27.3) [16] | 6 (50.0) [32] | 7 (58.3) [47] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 1 (9.1) [1] | 1 (9.1) [2]   | 3 (25.0) [4]  | 2 (16.7) [4]  |
| 無力症（Asthenia）                   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                    | 1 (9.1) [1] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [2]   |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 疼痛（Pain）                        | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]  | 1 (8.3) [1]   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 0 (0.0) [0] | 2 (18.2) [2]  | 0 (0.0) [0]   | 3 (25.0) [4]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 悪心（Nausea）                      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [2]   |
| 異常便（Abnormal stools）            | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 0 (0.0) [0] | 2 (18.2) [10] | 5 (41.7) [25] | 7 (58.3) [32] |
| 健忘（Amnesia）                     | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 錯乱（Confusion）                   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]  | 0 (0.0) [0]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 0 (0.0) [0] | 2 (18.2) [2]  | 3 (25.0) [7]  | 4 (33.3) [7]  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]  |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 不眠症（Insomnia）                   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 神経過敏（Nervousness）               | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [6]   | 5 (41.7) [15] | 5 (41.7) [21] |

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-24 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-20 有害事象の発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群       | エスゾピクロン       |               |               |
|---------------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
|                                       |             | 1 mg 群        | 3 mg 群        | 6 mg 群        |
| 解析対象例数                                | 11          | 11            | 12            | 12            |
| 有害事象発現率 <sup>b)</sup>                 | 1 (9.1) [1] | 3 (27.3) [16] | 6 (50.0) [32] | 7 (58.3) [47] |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [3]  |
| 鼻出血（Epistaxis）                        | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| しゃっくり（Hiccup）                         | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]  |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [2]   | 1 (8.3) [3]   | 2 (16.7) [3]  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 0 (0.0) [0] | 1 (9.1) [2]   | 1 (8.3) [3]   | 2 (16.7) [3]  |

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-24 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-21 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン |          |          |
|-------------------------------------|---------------|----------|---------|----------|----------|
|                                     |               |          | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                              |               | 12       | 12      | 12       | 12       |
| 合計                                  | 軽度（Mild）      | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 4 (33.3) | 2 (16.7) |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 4 (33.3) |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位炎症（Injection site inflammation） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位反応（Injection site reaction）     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-21 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|
|                                 |               |          | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 12       | 12       | 12       | 12       |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 3 (25.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 3 (25.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-21 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群  |
| 解析対象例数                          |               | 12      | 12      | 12      | 12      |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 軽度（Mild）      | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-22 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|
|                                 |               |         | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 11      | 11       | 12       | 12       |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (9.1) | 1 (9.1)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 3 (25.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-22 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|
|                                 |               |         | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 11      | 11       | 12       | 12       |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常便（Abnormal stools）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 5 (41.7) | 5 (41.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 健忘（Amnesia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (9.1)  | 3 (25.0) | 3 (25.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-22 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 5 (41.7) | 3 (25.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-22 重症度別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |
|---------------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|
|                                       |               |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                                |               | 11      | 11      | 12      | 12       |
| しゃっくり（Hiccup）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (16.7) |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (16.7) |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)  |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-23 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                     |                         |          | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 12       | 12       | 12       | 12       |
| 合計                                  | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 全身系（Body as a Whole）                | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                        | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位炎症（Injection site inflammation） | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位反応（Injection site reaction）     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-23 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群  |
| 解析対象例数                          |                         | 12      | 12      | 12      | 12      |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-23 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                 |                         |          | 1 mg 群   | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 12       | 12       | 12       |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 5 (41.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-23 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群  |
| 解析対象例数                          |                         | 12      | 12      | 12      | 12      |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-23 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 1 期：摂食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群  |
| 解析対象例数                          |                         | 12      | 12      | 12      | 12      |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 合計                              | 関連なし                    | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 6 (50.0) | 6 (50.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常便（Abnormal stools）            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 5 (41.7) | 6 (50.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 健忘（Amnesia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 3 (25.0) | 4 (33.3) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群   | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                          |                         | 11      | 11      | 12       | 12       |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 5 (41.7) | 5 (41.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (16.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-24 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-002 試験；第 2 期：絶食下投与）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |
|---------------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|
|                                       |                         |         | 1 mg 群  | 3 mg 群  | 6 mg 群   |
| 解析対象例数                                |                         | 11      | 11      | 12      | 12       |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)  |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (8.3) | 2 (16.7) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (8.3) | 2 (16.7) |
|                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.1.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-25 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-010 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） |                | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） |                | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |                |
|--------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象                    | 副作用            | 有害事象                    | 副作用            | 有害事象                  | 副作用            |
| 解析対象例数                                     | 16                      |                | 16                      |                | 17                    |                |
| 合計                                         | 15 (93.8) [33]          | 13 (81.3) [25] | 16 (100.0)[70]          | 16 (100.0)[58] | 16 (94.1) [84]        | 16 (94.1) [79] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 4 (25.0) [5]            | 2 (12.5) [2]   | 5 (31.3) [9]            | 4 (25.0) [5]   | 5 (29.4) [5]          | 3 (17.6) [3]   |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）             | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 2 (12.5) [2]            | 1 (6.3) [1]    | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 頭痛（Headache）                               | 3 (18.8) [4]            | 2 (12.5) [2]   | 3 (18.8) [5]            | 3 (18.8) [4]   | 2 (11.8) [2]          | 2 (11.8) [2]   |
| 注射部位反応<br>（Injection site reaction）        | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 2 (11.8) [2]          | 0 (0.0) [0]    |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>          | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 3 (18.8) [3]            | 0 (0.0) [0]    | 4 (23.5) [6]          | 4 (23.5) [6]   |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 2 (11.8) [2]          | 2 (11.8) [2]   |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 3 (17.6) [3]          | 3 (17.6) [3]   |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 悪心・嘔吐<br>（Nausea and vomiting）             | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 舌障害（Tongue disorder）                       | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 斑状出血（Ecchymosis）                           | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 2 (12.5) [2]            | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 2 (11.8) [2]          | 0 (0.0) [0]    |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                           | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (5.9) [1]           | 0 (0.0) [0]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (5.9) [1]           | 0 (0.0) [0]    |
| 攣縮（Twitching）                              | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 12 (75.0) [16]          | 10 (62.5) [14] | 16 (100.0)[42]          | 16 (100.0)[41] | 15 (88.2) [51]        | 15 (88.2) [51] |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                  | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 錯乱（Confusion）                              | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 2 (12.5) [2]            | 2 (12.5) [2]   | 5 (31.3) [11]           | 5 (31.3) [11]  | 4 (23.5) [8]          | 4 (23.5) [8]   |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）              | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 2 (12.5) [2]            | 2 (12.5) [2]   | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 多幸症（Euphoria）                              | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                          | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-25 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） |                | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） |                 | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |                |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象                    | 副作用            | 有害事象                    | 副作用             | 有害事象                  | 副作用            |
| 解析対象例数                              | 16                      |                | 16                      |                 | 17                    |                |
| 合計                                  | 15 (93.8) [33]          | 13 (81.3) [25] | 16 (100.0) [70]         | 16 (100.0) [58] | 16 (94.1) [84]        | 16 (94.1) [79] |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 運動障害<br>（Movement disorder）         | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 10 (62.5) [10]          | 9 (56.3) [9]   | 13 (81.3) [25]          | 13 (81.3) [25]  | 15 (88.2) [37]        | 15 (88.2) [37] |
| 会話障害（Speech disorder）               | 1 (6.3) [1]             | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 2 (12.5) [3]            | 1 (6.3) [1]     | 1 (5.9) [1]           | 0 (0.0) [0]    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 2 (12.5) [2]            | 1 (6.3) [1]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 脂漏（Seborrhea）                       | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 6 (37.5) [7]            | 6 (37.5) [7]   | 5 (31.3) [11]           | 5 (31.3) [10]   | 7 (41.2) [16]         | 7 (41.2) [16]  |
| 中耳炎（Otitis media）                   | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 6 (37.5) [7]            | 6 (37.5) [7]   | 5 (31.3) [10]           | 5 (31.3) [10]   | 7 (41.2) [16]         | 7 (41.2) [16]  |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [2]           | 1 (5.9) [2]    |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）                 | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 1 (6.3) [1]             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]    |
| 多尿（Polyuria）                        | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]             | 0 (0.0) [0]     | 1 (5.9) [1]           | 1 (5.9) [1]    |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-26 重症度別の有害事象発現率 (外国 190-010 試験)

| 器官分類/<br>基本語 (COSTART) <sup>a)</sup> | 重症度            | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群 (液剤) | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群 (錠剤) | ゾピクロン<br>7.5 mg 群 (錠剤) |
|--------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| 解析対象例数                               |                | 16                       | 16                       | 17                     |
| 合計                                   | 軽度 (Mild)      | 11 (68.8)                | 5 (31.3)                 | 7 (41.2)               |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 4 (25.0)                 | 11 (68.8)                | 9 (52.9)               |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| <u>全身系</u><br>(Body as a Whole)      | 軽度 (Mild)      | 3 (18.8)                 | 2 (12.5)                 | 5 (29.4)               |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 1 (6.3)                  | 3 (18.8)                 | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 腹痛 (Abdominal pain)                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury)       | 軽度 (Mild)      | 1 (6.3)                  | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 無力症 (Asthenia)                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 1 (5.9)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 2 (12.5)                 | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 頭痛 (Headache)                        | 軽度 (Mild)      | 2 (12.5)                 | 2 (12.5)                 | 2 (11.8)               |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 1 (6.3)                  | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 注射部位反応<br>(Injection site reaction)  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 2 (11.8)               |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| <u>心臓血管系</u><br>(Cardiovascular)     | 軽度 (Mild)      | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 血管拡張<br>(Vasodilatation)             | 軽度 (Mild)      | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| <u>消化器系 (Digestive)</u>              | 軽度 (Mild)      | 1 (6.3)                  | 3 (18.8)                 | 3 (17.6)               |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 1 (5.9)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 下痢 (Diarrhea)                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 1 (5.9)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 1 (5.9)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
| 消化不良 (Dyspepsia)                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)                  | 1 (6.3)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |
|                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                |

(添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-26 重症度別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 重症度           | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|--------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                           |               | 16                      | 16                      | 17                    |
| 鼓腸（Flatulence）                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 3 (17.6)              |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 悪心（Nausea）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 悪心・嘔吐<br>（Nausea and vomiting）                   | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 舌障害<br>（Tongue disorder）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u> | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| <u>筋骨格系</u><br><u>（Musculoskeletal）</u>          | 軽度（Mild）      | 2 (12.5)                | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 筋肉痛（Myalgia）                                     | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 攣縮（Twitching）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| <u>神経系（Nervous）</u>                              | 軽度（Mild）      | 10 (62.5)               | 7 (43.8)                | 9 (52.9)              |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (12.5)                | 9 (56.3)                | 6 (35.3)              |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 錯乱（Confusion）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-26 重症度別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 16                      | 16                      | 17                    |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 2 (12.5)                | 2 (12.5)                | 4 (23.5)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 3 (18.8)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）       | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 多幸症（Euphoria）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 筋緊張亢進<br>（Hypertonia）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 不眠症（Insomnia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 運動障害<br>（Movement disorder）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 神経過敏<br>（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度（Mild）      | 8 (50.0)                | 4 (25.0)                | 9 (52.9)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (12.5)                | 9 (56.3)                | 6 (35.3)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-26 重症度別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 16                      | 16                      | 17                    |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 脂漏（Seborrhea）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 軽度（Mild）      | 5 (31.3)                | 4 (25.0)                | 4 (23.5)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 3 (17.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 中耳炎（Otitis media）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 5 (31.3)                | 4 (25.0)                | 4 (23.5)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 3 (17.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 多尿（Polyuria）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 頻尿<br>（Urinary frequency）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 合計                                  | 関連なし                        | 2 (12.5)                | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 2 (11.8)              |
|                                     | おそらく関連あり                    | 7 (43.8)                | 7 (43.8)                | 6 (35.3)              |
|                                     | 関連あり                        | 6 (37.5)                | 7 (43.8)                | 8 (47.1)              |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 関連なし                        | 2 (12.5)                | 1 (6.3)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 2 (12.5)                | 2 (12.5)                | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 腹痛 (Abdominal pain)                 | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury)      | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 無力症 (Asthenia)                      | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 頭痛 (Headache)                       | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 2 (12.5)                | 2 (12.5)                | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 注射部位反応<br>(Injection site reaction) | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 心臓血管系<br>(Cardiovascular)           | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

(添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 血管拡張<br>（Vasodilatation）            | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 消化器系（Digestive）                     | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 3 (18.8)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
| 下痢（Diarrhea）                        | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 3 (17.6)              |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 悪心（Nausea）                          | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 悪心・嘔吐<br>（Nausea and vomiting）      | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 舌障害<br>（Tongue disorder）            | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）  | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 斑状出血（Ecchymosis）                    | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）           | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 2 (11.8)              |
|                                     | 不明                          | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                    | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 不明                          | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 攣縮（Twitching）                       | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし                        | 2 (12.5)                | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 2 (12.5)                | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 8 (50.0)                | 9 (56.3)                | 8 (47.1)              |
|                                     | 関連あり                        | 2 (12.5)                | 5 (31.3)                | 6 (35.3)              |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 錯乱（Confusion）                       | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 1 (5.9)               |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 1 (6.3)                 | 3 (18.8)                | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あり                        | 1 (6.3)                 | 1 (6.3)                 | 3 (17.6)              |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）       | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 1 (6.3)                 | 2 (12.5)                | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 多幸症（Euphoria）                       | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 筋緊張亢進<br>（Hypertonia）               | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 運動障害<br>（Movement disorder）         | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 神経過敏<br>（Nervousness）               | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                        | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 7 (43.8)                | 8 (50.0)                | 9 (52.9)              |
|                                     | 関連あり                        | 2 (12.5)                | 5 (31.3)                | 5 (29.4)              |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 脂漏（Seborrhea）                       | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 2 (12.5)                | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 4 (25.0)                | 4 (25.0)                | 7 (41.2)              |
| 中耳炎（Otitis media）                   | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 2 (12.5)                | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 4 (25.0)                | 4 (25.0)                | 7 (41.2)              |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea）             | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 1 (6.3)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-27 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-010 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との<br>因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（液剤） | エスゾピクロン<br>3.5 mg 群（錠剤） | ゾピクロン<br>7.5 mg 群（錠剤） |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                              |                             | 16                      | 16                      | 17                    |
| 多尿（Polyuria）                        | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
| 頻尿<br>（Urinary frequency）           | 関連なし                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 不明                          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 1 (5.9)               |
|                                     | 関連あるかもしれない                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | おそらく関連あり                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |
|                                     | 関連あり                        | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.1.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-28 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-011 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | エスゾピクロン        |                |                |                |                |                |                |                |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                 | 治験用錠剤 2 mg 群   |                | 市販用錠剤 2 mg 群   |                | 治験用錠剤 3 mg 群   |                | 市販用錠剤 3 mg 群   |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            |
| 解析対象例数                          | 40             |                | 40             |                | 39             |                | 39             |                |
| 合計                              | 24 (60.0) [32] | 23 (57.5) [31] | 24 (60.0) [49] | 24 (60.0) [45] | 27 (69.2) [40] | 27 (69.2) [40] | 25 (64.1) [35] | 25 (64.1) [34] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 5 (12.5) [5]   | 2 (5.0) [2]    | 2 (5.1) [2]    | 2 (5.1) [2]    | 2 (5.1) [2]    | 1 (2.6) [1]    |
| 無力症（Asthenia）                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    |
| 背部痛（Back pain）                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 頭痛（Headache）                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (7.5) [3]    | 2 (5.0) [2]    | 2 (5.1) [2]    | 2 (5.1) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 疼痛（Pain）                        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.6) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 4 (10.0) [4]   | 4 (10.0) [4]   | 2 (5.0) [3]    | 2 (5.0) [3]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    |
| 下痢（Diarrhea）                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (5.0) [2]    | 2 (5.0) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 4 (10.0) [4]   | 4 (10.0) [4]   | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 悪心（Nausea）                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 2 (5.0) [2]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 8 (20.0) [8]   | 8 (20.0) [8]   | 15 (37.5) [19] | 15 (37.5) [19] | 16 (41.0) [19] | 16 (41.0) [19] | 21 (53.8) [23] | 21 (53.8) [23] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 2 (5.0) [2]    | 2 (5.0) [2]    | 4 (10.0) [4]   | 4 (10.0) [4]   | 5 (12.8) [5]   | 5 (12.8) [5]   | 3 (7.7) [3]    | 3 (7.7) [3]    |
| 神経過敏（Nervousness）               | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (5.1) [2]    | 2 (5.1) [2]    |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                  | 5 (12.5) [5]   | 5 (12.5) [5]   | 12 (30.0) [12] | 12 (30.0) [12] | 14 (35.9) [14] | 14 (35.9) [14] | 18 (46.2) [18] | 18 (46.2) [18] |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-28 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | エスゾピクロン        |                |                |                |                |                |                |                |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                  | 治験用錠剤 2 mg 群   |                | 市販用錠剤 2 mg 群   |                | 治験用錠剤 3 mg 群   |                | 市販用錠剤 3 mg 群   |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                           | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            |
| 解析対象例数                                           | 40             |                | 40             |                | 39             |                | 39             |                |
| 合計                                               | 24 (60.0) [32] | 23 (57.5) [31] | 24 (60.0) [49] | 24 (60.0) [45] | 27 (69.2) [40] | 27 (69.2) [40] | 25 (64.1) [35] | 25 (64.1) [34] |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (7.5) [3]    | 2 (5.0) [2]    | 3 (7.7) [4]    | 3 (7.7) [4]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    |
| 鼻出血（Epistaxis）                                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| しゃっくり（Hiccup）                                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (7.7) [3]    | 3 (7.7) [3]    | 1 (2.6) [1]    | 1 (2.6) [1]    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (5.0) [2]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 発疹（Rash）                                         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (2.5) [1]    | 1 (2.5) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 17 (42.5) [18] | 17 (42.5) [18] | 18 (45.0) [18] | 18 (45.0) [18] | 15 (38.5) [15] | 15 (38.5) [15] | 8 (20.5) [8]   | 8 (20.5) [8]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）                     | 17 (42.5) [18] | 17 (42.5) [18] | 18 (45.0) [18] | 18 (45.0) [18] | 15 (38.5) [15] | 15 (38.5) [15] | 8 (20.5) [8]   | 8 (20.5) [8]   |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-29 重症度別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |               | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 21 (52.5)    | 18 (45.0)    | 27 (69.2)    | 25 (64.1)    |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (5.0)      | 6 (15.0)     | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 3 (7.5)      | 2 (5.1)      | 2 (5.1)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 2 (5.1)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 4 (10.0)     | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-29 重症度別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |               | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 4 (10.0)     | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 軽度（Mild）      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 8 (20.0)     | 13 (32.5)    | 16 (41.0)    | 21 (53.8)    |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-29 重症度別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |               | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 2 (5.0)      | 4 (10.0)     | 5 (12.8)     | 3 (7.7)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 2 (5.1)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 5 (12.5)     | 10 (25.0)    | 14 (35.9)    | 18 (46.2)    |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 3 (7.5)      | 3 (7.7)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-29 重症度別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | エスゾピクロン      |              |              |              |
|--------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                  |               | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                                           |               | 40           | 40           | 39           | 39           |
| しゃっくり（Hiccup）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 3 (7.7)      | 1 (2.6)      |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>(Skin and Appendages)</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 発疹（Rash）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 軽度（Mild）      | 15 (37.5)    | 15 (37.5)    | 15 (38.5)    | 8 (20.5)     |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (5.0)      | 3 (7.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）                 | 軽度（Mild）      | 15 (37.5)    | 15 (37.5)    | 15 (38.5)    | 8 (20.5)     |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (5.0)      | 3 (7.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 合計                              | 関連なし                    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 10 (25.6)    | 14 (35.9)    |
|                                 | おそらく関連あり                | 22 (55.0)    | 24 (60.0)    | 17 (43.6)    | 11 (28.2)    |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 3 (7.5)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 2 (5.1)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 2 (5.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 2 (5.1)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 3 (7.5)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 3 (7.5)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 関連なし                    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 11 (28.2)    | 17 (43.6)    |
|                                 | おそらく関連あり                | 7 (17.5)     | 15 (37.5)    | 5 (12.8)     | 4 (10.3)     |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (2.5)      | 4 (10.0)     | 5 (12.8)     | 3 (7.7)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 14 (35.9)    | 18 (46.2)    |
|                                 | おそらく関連あり                | 5 (12.5)     | 12 (30.0)    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 3 (7.7)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      | 0 (0.0)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 3 (7.7)      | 1 (2.6)      |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                  |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                                           |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>(Skin and Appendages)</u> | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 発疹（Rash）                                         | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 1 (2.5)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-30 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-011 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | エスゾピクロン      |              |              |              |
|----------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                  |                         | 治験用錠剤 2 mg 群 | 市販用錠剤 2 mg 群 | 治験用錠剤 3 mg 群 | 市販用錠剤 3 mg 群 |
| 解析対象例数                           |                         | 40           | 40           | 39           | 39           |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>      | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      | 0 (0.0)      |
|                                  | おそらく関連あり                | 17 (42.5)    | 18 (45.0)    | 14 (35.9)    | 8 (20.5)     |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (2.6)      | 0 (0.0)      |
|                                  | おそらく関連あり                | 17 (42.5)    | 18 (45.0)    | 14 (35.9)    | 8 (20.5)     |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.1.2.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-31 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-013 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 健康被験者          |                | 肝機能障害患者（重症度）         |               |                      |              |                  |               |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------|------------------|---------------|
|                                                       |                |                | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> |               | 中等度～高度 <sup>b)</sup> |              | 高度 <sup>b)</sup> |               |
| 有害事象・副作用 <sup>c)</sup>                                | 有害事象           | 副作用            | 有害事象                 | 副作用           | 有害事象                 | 副作用          | 有害事象             | 副作用           |
| 解析対象例数                                                | 16             |                | 8                    |               | 8                    |              | 8                |               |
| 合計                                                    | 12 (75.0) [21] | 11 (68.8) [20] | 7 (87.5) [20]        | 7 (87.5) [16] | 5 (62.5) [12]        | 5 (62.5) [7] | 6 (75.0) [15]    | 6 (75.0) [12] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                           | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [2]     | 0 (0.0) [0]   |
| 腹水（Ascites）                                           | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                                          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 0 (0.0) [0]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                | 2 (12.5) [2]   | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 3 (37.5) [3]     | 3 (37.5) [3]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 2 (25.0) [2]     | 2 (25.0) [2]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                       | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 悪心（Nausea）                                            | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 1 (12.5) [1]  |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 2 (25.0) [2]     | 1 (12.5) [1]  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 0 (0.0) [0]   |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 1 (12.5) [1]  |
| <u>代謝および栄養障害（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (25.0) [2]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (25.0) [2]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                   | 11 (68.8) [16] | 11 (68.8) [16] | 7 (87.5) [14]        | 7 (87.5) [14] | 5 (62.5) [7]         | 5 (62.5) [7] | 3 (37.5) [4]     | 3 (37.5) [4]  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                 | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]     | 1 (12.5) [1]  |
| 異常歩行（Abnormal gait）                                   | 3 (18.8) [3]   | 3 (18.8) [3]   | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 運動失調（Ataxia）                                          | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度）, 7～9 点（中等度～高度）, 10～12 点（高度）

c) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-31 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 健康被験者          |                | 肝機能障害患者（重症度）         |               |                      |              |                  |               |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------|------------------|---------------|
|                                    |                |                | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> |               | 中等度～高度 <sup>b)</sup> |              | 高度 <sup>b)</sup> |               |
| 有害事象・副作用 <sup>c)</sup>             | 有害事象           | 副作用            | 有害事象                 | 副作用           | 有害事象                 | 副作用          | 有害事象             | 副作用           |
| 解析対象例数                             | 16             |                | 8                    |               | 8                    |              | 8                |               |
| 合計                                 | 12 (75.0) [21] | 11 (68.8) [20] | 7 (87.5) [20]        | 7 (87.5) [16] | 5 (62.5) [12]        | 5 (62.5) [7] | 6 (75.0) [15]    | 6 (75.0) [12] |
| 浮動性めまい（Dizziness）                  | 2 (12.5) [2]   | 2 (12.5) [2]   | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1]     | 1 (12.5) [1]  |
| 記憶障害（Memory impairment）            | 3 (18.8) [3]   | 3 (18.8) [3]   | 4 (50.0) [4]         | 4 (50.0) [4]  | 1 (12.5) [1]         | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                     | 6 (37.5) [6]   | 6 (37.5) [6]   | 7 (87.5) [7]         | 7 (87.5) [7]  | 4 (50.0) [4]         | 4 (50.0) [4] | 2 (25.0) [2]     | 2 (25.0) [2]  |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 3 (18.8) [3]   | 3 (18.8) [3]   | 2 (25.0) [2]         | 2 (25.0) [2]  | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 4 (50.0) [4]     | 4 (50.0) [4]  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）       | 3 (18.8) [3]   | 3 (18.8) [3]   | 2 (25.0) [2]         | 2 (25.0) [2]  | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]  | 4 (50.0) [4]     | 4 (50.0) [4]  |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |
| 血尿（Hematuria）                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1]         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.1，表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

c)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-32 重症度別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|---------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |               |          | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> | 中等度～高度 <sup>b)</sup> | 高度 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                          |               | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 8 (50.0) | 4 (50.0)             | 4 (50.0)             | 5 (62.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (25.0) | 3 (37.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 腹水（Ascites）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 2 (12.5) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 3 (37.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-32 重症度別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 重症度           | 健康被験者   | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|------------------------------------------------------------------|---------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                                                  |               |         | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> | 中等度～高度 <sup>b)</sup> | 高度 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                                                           |               | 16      | 8                    | 8                    | 8                |
| 悪心（Nausea）                                                       | 軽度（Mild）      | 1 (6.3) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u>                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 2 (25.0)         |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 1 (12.5)         |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-32 重症度別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|---------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |               |          | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> | 中等度～高度 <sup>b)</sup> | 高度 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                          |               | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 7 (43.8) | 4 (50.0)             | 5 (62.5)             | 2 (25.0)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (25.0) | 3 (37.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (18.8) | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 運動失調（Ataxia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 1 (12.5)             | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 1 (12.5)             | 1 (12.5)             | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）      | 3 (18.8) | 4 (50.0)             | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 6 (37.5) | 4 (50.0)             | 4 (50.0)             | 1 (12.5)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 3 (37.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-32 重症度別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|--------------------------------------------------|---------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                                  |               |          | 軽度～中等度 <sup>b)</sup> | 中等度～高度 <sup>b)</sup> | 高度 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                                           |               | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>(Skin and Appendages)</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                      | 軽度（Mild）      | 3 (18.8) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 4 (50.0)         |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）                     | 軽度（Mild）      | 3 (18.8) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 4 (50.0)         |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 血尿（Hematuria）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |                         |          | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| 合計                              | 関連なし                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (12.5) | 1 (12.5)             | 1 (12.5)             | 2 (25.0)         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 3 (37.5)         |
|                                 | 関連あり                    | 7 (43.8) | 6 (75.0)             | 4 (50.0)             | 1 (12.5)         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 腹水（Ascites）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 関連なし                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 3 (37.5)         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|------------------------------------|-------------------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                    |                         |         | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                             |                         | 16      | 8                    | 8                    | 8                |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 消化不良（Dyspepsia）                    | 関連なし                    | 1 (6.3) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 悪心（Nausea）                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あり                    | 1 (6.3) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 1 (12.5)         |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                                                  |                         |         | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                           |                         | 16      | 8                    | 8                    | 8                |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |                         |          | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (12.5) | 1 (12.5)             | 1 (12.5)             | 1 (12.5)         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                 | 関連あり                    | 7 (43.8) | 6 (75.0)             | 4 (50.0)             | 0 (0.0)          |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 3 (18.8) | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 運動失調（Ataxia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |                         |          | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 1 (12.5)             | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 2 (25.0)             | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 2 (12.5) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 3 (18.8) | 3 (37.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                 | 関連あり                    | 2 (12.5) | 4 (50.0)             | 4 (50.0)             | 0 (0.0)          |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>           | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                           |                         |          | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                    |                         | 16       | 8                    | 8                    | 8                |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (12.5)             | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                           | 関連あり                    | 2 (12.5) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 2 (25.0)         |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |
|                                           | 関連あり                    | 2 (12.5) | 2 (25.0)             | 0 (0.0)              | 1 (12.5)         |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-33 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-013 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 肝機能障害患者（重症度）         |                      |                  |
|---------------------------------|-------------------------|---------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                 |                         |         | 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 中等度～高度 <sup>c)</sup> | 高度 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          |                         | 16      | 8                    | 8                    | 8                |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
| 血尿（Hematuria）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 1 (12.5)             | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.3.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 重症度：Child-Pugh 分類が 5～6 点（軽度～中等度），7～9 点（中等度～高度），10～12 点（高度）

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-34 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-014 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 健康被験者          |                | 腎機能障害患者（重症度） |              |               |               |              |              |
|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                                                  |                |                | 軽度           |              | 中等度           |               | 高度           |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                           | 有害事象           | 副作用            | 有害事象         | 副作用          | 有害事象          | 副作用           | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                                                           | 16             |                | 8            |              | 8             |               | 8            |              |
| 合計                                                               | 15 (93.8) [29] | 14 (87.5) [26] | 4 (50.0) [7] | 4 (50.0) [7] | 6 (75.0) [21] | 6 (75.0) [14] | 4 (50.0) [6] | 3 (37.5) [3] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                      | 3 (18.8) [4]   | 1 (6.3) [1]    | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 3 (37.5) [4]  | 2 (25.0) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 腹痛（Abdominal pain）                                               | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 無力症（Asthenia）                                                    | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 背部痛（Back pain）                                                   | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頭痛（Headache）                                                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 注射部位反応（Injection site reaction）                                  | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頸部痛（Neck pain）                                                   | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 疼痛（Pain）                                                         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [2]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                           | 2 (12.5) [2]   | 2 (12.5) [2]   | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 3 (37.5) [6]  | 2 (25.0) [5]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 下痢（Diarrhea）                                                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                  | 2 (12.5) [2]   | 2 (12.5) [2]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 悪心（Nausea）                                                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [3]  | 1 (12.5) [3]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）                                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]  |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                               | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                              | 10 (62.5) [14] | 10 (62.5) [14] | 4 (50.0) [4] | 4 (50.0) [4] | 5 (62.5) [6]  | 4 (50.0) [5]  | 2 (25.0) [2] | 2 (25.0) [2] |
| 錯乱（Confusion）                                                    | 2 (12.5) [2]   | 2 (12.5) [2]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 神経過敏（Nervousness）                                                | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| ゆったり感（Feeling relaxed）                                           | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-34 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 健康被験者          |                | 腎機能障害患者（重症度） |              |               |               |              |              |
|------------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                    |                |                | 軽度           |              | 中等度           |               | 高度           |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象           | 副作用            | 有害事象         | 副作用          | 有害事象          | 副作用           | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                             | 16             |                | 8            |              | 8             |               | 8            |              |
| 合計                                 | 15 (93.8) [29] | 14 (87.5) [26] | 4 (50.0) [7] | 4 (50.0) [7] | 6 (75.0) [21] | 6 (75.0) [14] | 4 (50.0) [6] | 3 (37.5) [3] |
| 傾眠（Somnolence）                     | 9 (56.3) [9]   | 9 (56.3) [9]   | 3 (37.5) [3] | 3 (37.5) [3] | 4 (50.0) [4]  | 4 (50.0) [4]  | 2 (25.0) [2] | 2 (25.0) [2] |
| 会話障害（Speech disorder）              | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (25.0) [3]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (12.5) [1]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 1 (6.3) [2]    | 1 (6.3) [2]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| そう痒症（Pruritus）                     | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 発疹（Rash）                           | 1 (6.3) [1]    | 1 (6.3) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 6 (37.5) [6]   | 6 (37.5) [6]   | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 2 (25.0) [2]  | 2 (25.0) [2]  | 2 (25.0) [2] | 1 (12.5) [1] |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）       | 6 (37.5) [6]   | 6 (37.5) [6]   | 1 (12.5) [1] | 1 (12.5) [1] | 2 (25.0) [2]  | 2 (25.0) [2]  | 2 (25.0) [2] | 1 (12.5) [1] |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]  |
| 尿路感染（Urinary tract infection）      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (12.5) [1] | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-35 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |               |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |               | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 9 (56.3) | 4 (50.0)     | 3 (37.5) | 2 (25.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 6 (37.5) | 0 (0.0)      | 3 (37.5) | 2 (25.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 2 (12.5) | 1 (12.5)     | 3 (37.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 1 (12.5)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 注射部位反応（Injection site reaction） | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-35 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 重症度           | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|------------------------------------------------------------------|---------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                                                  |               |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                                                           |               | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 疼痛（Pain）                                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                           | 軽度（Mild）      | 2 (12.5) | 1 (12.5)     | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                  | 軽度（Mild）      | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>(Metabolic and Nutritional Disorders)</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-35 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |               |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |               | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 低血糖症（Hypoglycemia）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 6 (37.5) | 4 (50.0)     | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (25.0) | 0 (0.0)      | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 1 (12.5)     | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| ゆったり感（Feeling relaxed）          | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 6 (37.5) | 3 (37.5)     | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (18.8) | 0 (0.0)      | 2 (25.0) | 1 (12.5) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-35 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 重症度           | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|--------------------------------------------|---------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                            |               |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                                     |               | 16       | 8            | 8        | 8        |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻出血（Epistaxis）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                           | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                             | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 発疹（Rash）                                   | 軽度（Mild）      | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 軽度（Mild）      | 5 (31.3) | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 2 (25.0) |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-35 重症度別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|---------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |               |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |               | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 5 (31.3) | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 2 (25.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |                         |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 合計                              | 関連なし                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 2 (25.0)     | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 9 (56.3) | 2 (25.0)     | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
|                                 | 関連あり                    | 5 (31.3) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 2 (25.0) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 腎機能障害患者（重症度） |          |         |
|---------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|---------|
|                                 |                         |         | 軽度           | 中等度      | 高度      |
| 解析対象例数                          |                         | 16      | 8            | 8        | 8       |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 注射部位反応（Injection site reaction） | 関連なし                    | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 関連なし                    | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3) | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 腎機能障害患者（重症度） |          |         |
|---------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|---------|
|                                 |                         |         | 軽度           | 中等度      | 高度      |
| 解析対象例数                          |                         | 16      | 8            | 8        | 8       |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (12.5)     | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|----------------------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                                    |                         |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                                             |                         | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 2 (25.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | おそらく関連あり                | 8 (50.0) | 2 (25.0)     | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
|                                                    | 関連あり                    | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 1 (12.5) |
| 錯乱（Confusion）                                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | おそらく関連あり                | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 1 (12.5)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |                         |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| ゆったり感（Feeling relaxed）          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 7 (43.8) | 2 (25.0)     | 3 (37.5) | 1 (12.5) |
|                                 | 関連あり                    | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 1 (12.5) |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者   | 腎機能障害患者（重症度） |          |         |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|---------|
|                                                  |                         |         | 軽度           | 中等度      | 高度      |
| 解析対象例数                                           |                         | 16      | 8            | 8        | 8       |
| 鼻出血（Epistaxis）                                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (12.5) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>(Skin and Appendages)</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-36 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-014 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | 健康被験者    | 腎機能障害患者（重症度） |          |          |
|---------------------------------|-------------------------|----------|--------------|----------|----------|
|                                 |                         |          | 軽度           | 中等度      | 高度       |
| 解析対象例数                          |                         | 16       | 8            | 8        | 8        |
| 発疹（Rash）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (6.3)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 4 (25.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (12.5)     | 2 (25.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (12.5) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 4 (25.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (12.5) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.3.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-37 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-015 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | プラセボ（錠剤）／    |              |                 |                | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                |                 |                |
|-------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                       | エタノール プラセボ   |              | エタノール 0.70 g/kg |                | エタノール プラセボ          |                | エタノール 0.70 g/kg |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                | 有害事象         | 副作用          | 有害事象            | 副作用            | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                | 24           |              | 22              |                | 22                  |                | 23              |                |
| 合計                                                    | 5 (20.8) [6] | 3 (12.5) [3] | 18 (81.8) [40]  | 17 (77.3) [34] | 16 (72.7) [34]      | 15 (68.2) [31] | 20 (87.0) [62]  | 19 (82.6) [55] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                           | 3 (12.5) [4] | 2 (8.3) [2]  | 7 (31.8) [9]    | 6 (27.3) [6]   | 5 (22.7) [7]        | 4 (18.2) [4]   | 6 (26.1) [8]    | 5 (21.7) [6]   |
| 事故による外傷（Accidental injury）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [2]         | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 無力症（Asthenia）                                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (9.1) [2]         | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 背部痛（Back pain）                                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 悪寒（Chills）                                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 頭痛（Headache）                                          | 3 (12.5) [4] | 2 (8.3) [2]  | 6 (27.3) [7]    | 6 (27.3) [6]   | 1 (4.5) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 6 (26.1) [7]    | 5 (21.7) [5]   |
| 感染（Infection）                                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 疼痛（Pain）                                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血管拡張（Vasodilatation）                                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 4 (18.2) [5]    | 3 (13.6) [4]   | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 6 (26.1) [13]   | 6 (26.1) [11]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 悪心（Nausea）                                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 5 (21.7) [6]    | 5 (21.7) [5]   |
| 嘔吐（Vomiting）                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 4 (17.4) [5]    | 4 (17.4) [4]   |
| <u>代謝および栄養障害（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 6 (26.1) [6]    | 6 (26.1) [6]   |
| アルコール不耐性（Alcohol intolerance）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 2 (9.1) [2]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 6 (26.1) [6]    | 6 (26.1) [6]   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [2]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 攣縮（Twitching）                                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-37 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ（錠剤）／    |              |                 |                | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                |                 |                |
|------------------------------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                    | エタノール プラセボ   |              | エタノール 0.70 g/kg |                | エタノール プラセボ          |                | エタノール 0.70 g/kg |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象         | 副作用          | 有害事象            | 副作用            | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                             | 24           |              | 22              |                | 22                  |                | 23              |                |
| 合計                                 | 5 (20.8) [6] | 3 (12.5) [3] | 18 (81.8) [40]  | 17 (77.3) [34] | 16 (72.7) [34]      | 15 (68.2) [31] | 20 (87.0) [62]  | 19 (82.6) [55] |
| 神経系（Nervous）                       | 1 (4.2) [1]  | 1 (4.2) [1]  | 11 (50.0) [18]  | 11 (50.0) [18] | 13 (59.1) [18]      | 13 (59.1) [18] | 15 (65.2) [22]  | 15 (65.2) [22] |
| 錯乱（Confusion）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| うつ病（Depression）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 5 (22.7) [7]    | 5 (22.7) [7]   | 2 (9.1) [2]         | 2 (9.1) [2]    | 7 (30.4) [8]    | 7 (30.4) [8]   |
| 情動不安定（Emotional lability）          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 協調運動障害（Incoordination）             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 傾眠（Somnolence）                     | 1 (4.2) [1]  | 1 (4.2) [1]  | 5 (22.7) [5]    | 5 (22.7) [5]   | 11 (50.0) [12]      | 11 (50.0) [12] | 9 (39.1) [9]    | 9 (39.1) [9]   |
| 会話障害（Speech disorder）              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [2]     | 1 (4.3) [2]    |
| 思考異常（Thinking abnormal）            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (9.1) [3]     | 2 (9.1) [3]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 振戦（Tremor）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 3 (13.0) [3]    | 2 (8.7) [2]    |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (8.7) [2]     | 2 (8.7) [2]    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 1 (4.2) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (8.7) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 発疹（Rash）                           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚小結節（Skin nodule）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）     | 1 (4.2) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-37 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | プラセボ（錠剤）／    |              |                 |                | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                |                 |                |
|------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                          | エタノール プラセボ   |              | エタノール 0.70 g/kg |                | エタノール プラセボ          |                | エタノール 0.70 g/kg |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                   | 有害事象         | 副作用          | 有害事象            | 副作用            | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                   | 24           |              | 22              |                | 22                  |                | 23              |                |
| 合計                                       | 5 (20.8) [6] | 3 (12.5) [3] | 18 (81.8) [40]  | 17 (77.3) [34] | 16 (72.7) [34]      | 15 (68.2) [31] | 20 (87.0) [62]  | 19 (82.6) [55] |
| 特殊感覚（Special Senses）                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 7 (31.8) [8]        | 7 (31.8) [8]   | 7 (30.4) [7]    | 7 (30.4) [7]   |
| 視覚異常（Abnormal vision）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 1 (4.5) [1]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 3 (13.0) [3]    | 3 (13.0) [3]   |
| 複視（Diplopia）                             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (4.5) [1]         | 1 (4.5) [1]    | 1 (4.3) [1]     | 1 (4.3) [1]    |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 6 (27.3) [6]        | 6 (27.3) [6]   | 3 (13.0) [3]    | 3 (13.0) [3]   |
| 泌尿器系（Urogenital）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (4.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 膺モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (20.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 4 (16.7)      | 12 (54.5)          | 11 (50.0)           | 11 (47.8)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (4.2)       | 4 (18.2)           | 3 (13.6)            | 7 (30.4)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 2 (9.1)             | 2 (8.7)            |
| 全身系（Body as a Whole）            | 軽度（Mild）      | 2 (8.3)       | 5 (22.7)           | 2 (9.1)             | 2 (8.7)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 2 (9.1)             | 3 (13.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 2 (9.1)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 悪寒（Chills）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 2 (8.3)       | 4 (18.2)           | 1 (4.5)             | 3 (13.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 3 (13.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 血管拡張（Vasodilatation）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 3 (13.6)           | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 6 (26.1)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 4 (17.4)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 4 (17.4)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                                                  |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                                                           |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>(Metabolic and Nutritional Disorders)</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 4 (17.4)           |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| アルコール不耐性（Alcohol intolerance）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 4 (17.4)           |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 攣縮（Twitching）                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                              | 軽度（Mild）      | 1 (4.2)       | 9 (40.9)           | 9 (40.9)            | 10 (43.5)          |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 4 (18.2)            | 4 (17.4)           |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 錯乱（Confusion）                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| うつ病（Depression）                                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 4 (18.2)           | 2 (9.1)             | 7 (30.4)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 1 (4.2)       | 4 (18.2)           | 9 (40.9)            | 5 (21.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 2 (9.1)             | 3 (13.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 振戦（Tremor）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                                  |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                                           |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 回転性めまい（Vertigo）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 鼻出血（Epistaxis）                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| しゃっくり（Hiccup）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 軽度（Mild）      | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 発疹（Rash）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 皮膚小結節（Skin nodule）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）                   | 軽度（Mild）      | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-38 重症度別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度           | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                          |               | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                                   |               | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 5 (22.7)            | 6 (26.1)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| 視覚異常（Abnormal vision）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| 複視（Diplopia）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 5 (22.7)            | 3 (13.0)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)       | 1 (20.0)           | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 合計                              | 関連なし                    | 2 (8.3)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 不明                      | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (4.2)       | 11 (50.0)          | 7 (31.8)            | 9 (39.1)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 4 (18.2)           | 8 (36.4)            | 8 (34.8)           |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 不明                      | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (4.2)       | 4 (18.2)           | 3 (13.6)            | 2 (8.7)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 2 (9.1)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 悪寒（Chills）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 不明                      | 1 (4.2)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (4.2)       | 4 (18.2)           | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 感染（Infection）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 血管拡張（Vasodilatation）            | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 3 (13.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 3 (13.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|----------------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                                    |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                                             |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 嘔吐（Vomiting）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 3 (13.0)           |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 3 (13.0)           |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
| アルコール不耐性（Alcohol intolerance）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 3 (13.0)           |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 筋肉痛（Myalgia）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 攣縮（Twitching）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 9 (40.9)           | 9 (40.9)            | 11 (47.8)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 4 (18.2)            | 4 (17.4)           |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| うつ病（Depression）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 4 (18.2)           | 1 (4.5)             | 6 (26.1)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 5 (22.7)           | 9 (40.9)            | 6 (26.1)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 2 (9.1)             | 2 (8.7)            |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 2 (9.1)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| 振戦（Tremor）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 0 (0.0)            |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                    |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                             |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし                    | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 2 (8.7)            |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 発疹（Rash）                           | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 皮膚小結節（Skin nodule）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）     | 関連なし                    | 1 (4.2)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|---------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                 |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                          |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 4 (17.4)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 6 (27.3)            | 3 (13.0)           |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 2 (8.7)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
| 複視（Diplopia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 1 (4.5)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 1 (4.3)            |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 6 (27.3)            | 2 (8.7)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-39 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-015 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ（錠剤）／     |                    | エスゾピクロン 3.5 mg（錠剤）／ |                    |
|------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|                                          |                         | エタノール<br>プラセボ | エタノール<br>0.70 g/kg | エタノール<br>プラセボ       | エタノール<br>0.70 g/kg |
| 解析対象例数                                   |                         | 24            | 22                 | 22                  | 23                 |
| 泌尿器系（Urogenital）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (4.5)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 関連なし                    | 0 (0.0)       | 1 (20.0)           | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 不明                      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | おそらく関連あり                | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |
|                                          | 関連あり                    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)            |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.5.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-40 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-016 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |               | ジアゼパム（カプセル剤）   |                |                |                | エスゾピクロン（錠剤）    |                |                |                |               |               |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|                                     |               |               | 10 mg 群        |                | 20 mg 群        |                | 3 mg 群         |                | 6 mg 群         |                | 12 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象          | 副作用           | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                              | 27            |               | 26             |                | 27             |                | 27             |                | 26             |                | 27            |               |
| 合計                                  | 26(96.3)[113] | 26(96.3)[112] | 26(100.0)[134] | 26(100.0)[133] | 27(100.0)[174] | 27(100.0)[173] | 27(100.0)[157] | 27(100.0)[154] | 26(100.0)[159] | 26(100.0)[155] | 26(96.3)[223] | 26(96.3)[221] |
| 全身系（Body as a Whole）                | 4 (14.8)[8]   | 4 (14.8)[7]   | 5 (19.2)[5]    | 5 (19.2)[5]    | 7 (25.9)[8]    | 6 (22.2)[7]    | 5 (18.5)[7]    | 4 (14.8)[6]    | 7 (26.9)[7]    | 6 (23.1)[6]    | 6 (22.2)[11]  | 4 (14.8)[9]   |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 無力症（Asthenia）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 背部痛（Back pain）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 悪寒（Chills）                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                        | 4 (14.8)[8]   | 4 (14.8)[7]   | 4 (15.4)[4]    | 4 (15.4)[4]    | 5 (18.5)[6]    | 5 (18.5)[6]    | 3 (11.1)[5]    | 3 (11.1)[5]    | 5 (19.2)[5]    | 5 (19.2)[5]    | 3 (11.1)[7]   | 3 (11.1)[7]   |
| 疼痛（Pain）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]   |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）           | 26(96.3)[75]  | 26(96.3)[75]  | 25(96.2)[70]   | 25(96.2)[69]   | 25(92.6)[71]   | 25(92.6)[71]   | 26(96.3)[81]   | 26(96.3)[80]   | 24(92.3)[61]   | 24(92.3)[60]   | 26(96.3)[75]  | 26(96.3)[75]  |
| 徐脈（Bradycardia）                     | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 3 (11.1) [3]   | 3 (11.1) [3]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 高血圧（Hypertension）                   | 23(85.2)[34]  | 23(85.2)[34]  | 17(65.4)[27]   | 17(65.4)[26]   | 20(81.5)[36]   | 22(81.5)[36]   | 22(81.5)[39]   | 22(81.5)[38]   | 18(69.2)[26]   | 18(69.2)[26]   | 19(70.4)[33]  | 19(70.4)[33]  |
| 低血圧（Hypotension）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 動悸（Palpitation）                     | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 体位性低血圧<br>（Postural hypotension）    | 2 (7.4) [3]   | 2 (7.4) [3]   | 4 (15.4)[4]    | 4 (15.4)[4]    | 6 (22.2)[6]    | 6 (22.2)[6]    | 5 (18.5)[5]    | 5 (18.5)[5]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 5 (18.5)[5]   | 5 (18.5)[5]   |
| 頻脈（Tachycardia）                     | 21(77.8)[35]  | 21(77.8)[35]  | 21(80.8)[39]   | 21(80.8)[39]   | 16(59.3)[27]   | 16(59.3)[27]   | 18(66.7)[33]   | 18(66.7)[33]   | 20(76.9)[32]   | 20(76.9)[31]   | 22(81.5)[37]  | 22(81.5)[37]  |
| 血管拡張（Vasodilatation）                | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 消化器系（Digestive）                     | 2 (7.4) [3]   | 2 (7.4) [3]   | 4 (15.4)[5]    | 4 (15.4)[5]    | 3 (11.1)[4]    | 3 (11.1)[4]    | 10 (37.0)[13]  | 10 (37.0)[13]  | 1 (3.8) [2]    | 1 (3.8) [2]    | 9 (33.3)[11]  | 9 (33.3)[11]  |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 便秘（Constipation）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 5 (18.5)[6]    | 5 (18.5)[6]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 3 (11.1)[3]   | 3 (11.1)[3]   |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 3 (11.5)[3]    | 3 (11.5)[3]    | 1 (3.7) [2]    | 1 (3.7) [2]    | 2 (7.4)[3]     | 2 (7.4)[3]     | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 2 (7.4)[3]    | 2 (7.4)[3]    |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 2 (7.4)[2]     | 2 (7.4)[2]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.4)[2]    | 2 (7.4)[2]    |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）、[ ]内は発現件数（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.1、表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-40 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |               | ジアゼパム（カプセル剤）   |                |                |                | エスゾピクロン（錠剤）    |                |                |                |                |                |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                     |               |               | 10 mg 群        |                | 20 mg 群        |                | 3 mg 群         |                | 6 mg 群         |                | 12 mg 群        |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象          | 副作用           | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            |
| 解析対象例数                              | 27            |               | 26             |                | 27             |                | 27             |                | 26             |                | 27             |                |
| 合計                                  | 26(96.3)[113] | 26(96.3)[112] | 26(100.0)[134] | 26(100.0)[133] | 27(100.0)[174] | 27(100.0)[173] | 27(100.0)[157] | 27(100.0)[154] | 26(100.0)[159] | 26(100.0)[155] | 26(96.3)[223]  | 26(96.3)[221]  |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.4) [2]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 筋無力症（Myasthenia）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    |
| 神経系（Nervous）                        | 9 (33.3) [20] | 9 (33.3) [20] | 19(73.1)[37]   | 19(73.1)[37]   | 26(96.3)[72]   | 26(96.3)[72]   | 23(85.2)[31]   | 23(85.2)[31]   | 21(80.8)[63]   | 21(80.8)[63]   | 25(92.6)[102]  | 25(92.6)[102]  |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 2 (7.4) [3]   | 2 (7.4) [3]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (11.1) [3]   | 3 (11.1) [3]   |
| 健忘（Amnesia）                         | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 4 (14.8) [4]   | 4 (14.8) [4]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 6 (23.1) [6]   | 6 (23.1) [6]   | 10 (37.0) [10] | 10 (37.0) [10] |
| 無感情（Apathy）                         | 2 (7.4) [3]   | 2 (7.4) [3]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 錯乱（Confusion）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 4 (14.8) [5]   | 4 (14.8) [5]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 10 (37.0) [10] | 10 (37.0) [10] |
| 離人症（Depersonalization）              | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    |
| うつ病（Depression）                     | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 7 (25.9) [7]   | 7 (25.9) [7]   | 3 (11.1) [3]   | 3 (11.1) [3]   | 4 (15.4) [4]   | 4 (15.4) [4]   | 8 (29.6) [8]   | 8 (29.6) [8]   |
| 多幸症（Euphoria）                       | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 8 (29.6) [8]   | 8 (29.6) [8]   | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 6 (23.1) [6]   | 6 (23.1) [6]   | 3 (11.1) [3]   | 3 (11.1) [3]   |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 5 (18.5) [6]   | 5 (18.5) [6]   |
| 運動低下（Hypokinesia）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 4 (15.4) [4]   | 4 (15.4) [4]   | 8 (29.6) [9]   | 8 (29.6) [9]   | 6 (22.2) [6]   | 6 (22.2) [6]   | 7 (26.9) [9]   | 7 (26.9) [9]   | 7 (25.9) [8]   | 7 (25.9) [8]   |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 4 (14.8) [4]   | 4 (14.8) [4]   | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 4 (15.4) [5]   | 4 (15.4) [5]   | 15(55.6)[18]   | 15(55.6)[18]   |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 8(29.6)[9]    | 8(29.6)[9]    | 18(69.2)[24]   | 18(69.2)[24]   | 23(85.2)[27]   | 23(85.2)[27]   | 16(59.3)[17]   | 16(59.3)[17]   | 20(76.9)[25]   | 20(76.9)[25]   | 23(85.2)[28]   | 23(85.2)[28]   |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (11.5) [3]   | 3 (11.5) [3]   | 5 (18.5) [5]   | 5 (18.5) [5]   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [2]    | 1 (3.7) [2]    |
| 振戦（Tremor）                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 3(11.1) [3]   | 3(11.1) [3]   | 3(11.5) [4]    | 3(11.5) [4]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）           | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.1，表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-40 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |               | ジアゼパム（カプセル剤）   |                |                |                | エスゾピクロン（錠剤）    |                |                |                |               |               |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|                                     |               |               | 10 mg 群        |                | 20 mg 群        |                | 3 mg 群         |                | 6 mg 群         |                | 12 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象          | 副作用           | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象           | 副作用            | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                              | 27            |               | 26             |                | 27             |                | 27             |                | 26             |                | 27            |               |
| 合計                                  | 26(96.3)[113] | 26(96.3)[112] | 26(100.0)[134] | 26(100.0)[133] | 27(100.0)[174] | 27(100.0)[173] | 27(100.0)[157] | 27(100.0)[154] | 26(100.0)[159] | 26(100.0)[155] | 26(96.3)[223] | 26(96.3)[221] |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (7.7)[2]     | 2 (7.7)[2]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 音声変調<br>（Voice alteration）          | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| あくび（Yawn）                           | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 2 (7.7)[2]     | 2 (7.7)[2]     | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 2 (7.4) [2]   | 2 (7.4) [2]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 2 (7.4) [4]    | 2 (7.4) [4]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 2 (7.7) [2]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| そう痒症（Pruritus）                      | 2 (7.4) [2]   | 2 (7.4) [2]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.4) [4]    | 2 (7.4) [4]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 皮下結節<br>（Subcutaneous nodule）       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 発汗（Sweating）                        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 2 (7.4) [2]   | 2 (7.4) [2]   | 7(26.9)[10]    | 7(26.9)[10]    | 10(37.0)[13]   | 10(37.0)[13]   | 16(59.3)[19]   | 16(59.3)[19]   | 15(57.7)[20]   | 15(57.7)[20]   | 16(59.3)[20]  | 16(59.3)[20]  |
| 弱視（Amblyopia）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (11.1) [5]   | 3 (11.1) [5]   | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 2 (7.4) [2]   | 2 (7.4) [2]   |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 4 (15.4) [4]   | 4 (15.4) [4]   | 7 (25.9) [7]   | 7 (25.9) [7]   | 2 (7.4) [2]    | 2 (7.4) [2]    | 4 (15.4) [4]   | 4 (15.4) [4]   | 5 (18.5) [5]  | 5 (18.5) [5]  |
| 眼痛（Eye pain）                        | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 流涙障害<br>（Lacrimation disorder）      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 耳鳴（Tinnitus）                        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (7.7)[2]     | 2 (7.7)[2]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 13(48.1)[15]   | 13(48.1)[15]   | 11(42.3)[13]   | 11(42.3)[13]   | 13(48.1)[13]  | 13(48.1)[13]  |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.4) [2]   | 2 (7.4) [2]   |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.8) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 1 (3.7) [1]    | 2 (7.7) [2]    | 2 (7.7) [2]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |
| 尿意切迫<br>（Urinary urgency）           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (3.7) [1]   | 1 (3.7) [1]   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.1，表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|---------------------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                 |               |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 16 (59.3) | 15 (57.7)    | 13 (48.1) | 12 (44.4)   | 9 (33.3)  | 6 (22.2)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 6 (22.2)  | 7 (26.9)     | 9 (33.3)  | 8 (29.6)    | 10 (37.0) | 6 (22.2)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 4 (14.8)  | 4 (15.4)     | 5 (18.5)  | 7 (25.9)    | 7 (25.9)  | 14 (51.9) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 軽度（Mild）      | 3 (11.1)  | 5 (19.2)     | 6 (22.2)  | 4 (14.8)    | 7 (25.9)  | 5 (18.5)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 悪寒（Chills）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 3 (11.1)  | 4 (15.4)     | 5 (18.5)  | 2 (7.4)     | 5 (18.5)  | 2 (7.4)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|----------------------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                  |               |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                           |               | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 疼痛（Pain）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 心臓血管系（Cardiovascular）            | 軽度（Mild）      | 18 (66.7) | 16 (61.5)    | 18 (66.7) | 14 (51.9)   | 15 (55.6) | 18 (66.7) |
|                                  | 中等度（Moderate） | 6 (22.2)  | 7 (26.9)     | 5 (18.5)  | 6 (22.2)    | 6 (22.2)  | 5 (18.5)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 2 (7.4)   | 2 (7.7)      | 2 (7.4)   | 6 (22.2)    | 3 (11.1)  | 3 (11.1)  |
| 徐脈（Bradycardia）                  | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 2 (7.4)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 高血圧（Hypertension）                | 軽度（Mild）      | 20 (74.1) | 15 (57.7)    | 19 (70.4) | 17 (63.0)   | 18 (66.7) | 16 (59.3) |
|                                  | 中等度（Moderate） | 3 (11.1)  | 2 (7.7)      | 3 (11.1)  | 5 (18.5)    | 0 (0.0)   | 2 (7.4)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
| 低血圧（Hypotension）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 動悸（Palpitation）                  | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 体位性低血圧<br>（Postural hypotension） | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)   | 4 (15.4)     | 6 (22.2)  | 5 (18.5)    | 2 (7.4)   | 4 (14.8)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頻脈（Tachycardia）                  | 軽度（Mild）      | 15 (55.6) | 13 (50.0)    | 11 (40.7) | 10 (37.0)   | 11 (40.7) | 17 (63.0) |
|                                  | 中等度（Moderate） | 4 (14.8)  | 6 (23.1)     | 3 (11.1)  | 3 (11.1)    | 6 (22.2)  | 3 (11.1)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 2 (7.4)   | 2 (7.7)      | 2 (7.4)   | 5 (18.5)    | 3 (11.1)  | 2 (7.4)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |         | エスゾピクロン（錠剤） |         |          |
|----------------------------------|---------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|----------|
|                                  |               |         | 10 mg 群      | 20 mg 群 | 3 mg 群      | 6 mg 群  | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                           |               | 27      | 26           | 27      | 27          | 26      | 27       |
| 血管拡張（Vasodilatation）             | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7) | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 消化器系（Digestive）                  | 軽度（Mild）      | 2 (7.4) | 3 (11.5)     | 2 (7.4) | 8 (29.6)    | 0 (0.0) | 6 (22.2) |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 2 (7.4)     | 0 (0.0) | 2 (7.4)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7) | 1 (3.7)  |
| 食欲不振（Anorexia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 便秘（Constipation）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                  | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 1 (3.7) | 4 (14.8)    | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 2 (7.4)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7) | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                  | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 3 (11.5)     | 0 (0.0) | 2 (7.4)     | 1 (3.7) | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
| 鼓腸（Flatulence）                   | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 1 (3.7) | 2 (7.4)     | 0 (0.0) | 2 (7.4)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|---------------------------------|---------------|----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                 |               |          | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 27       | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 2 (7.4)     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 6 (22.2) | 16 (61.5)    | 15 (55.6) | 18 (66.7)   | 12 (44.4) | 8 (29.6)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (7.4)  | 1 (3.8)      | 9 (33.3)  | 5 (18.5)    | 5 (18.5)  | 6 (22.2)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (3.7)  | 2 (7.7)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 4 (14.8)  | 11 (40.7) |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）       | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 2 (7.4)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (3.7)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 健忘（Amnesia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 4 (14.8)  | 4 (14.8)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 5 (18.5)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
| 無感情（Apathy）                     | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 8 (29.6)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 2 (7.4)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |          | エスゾピクロン（錠剤） |          |          |
|---------------------------------|---------------|---------|--------------|----------|-------------|----------|----------|
|                                 |               |         | 10 mg 群      | 20 mg 群  | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                          |               | 27      | 26           | 27       | 27          | 26       | 27       |
| 離人症（Depersonalization）          | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 2 (7.7)      | 2 (7.4)  | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (3.7)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 6 (22.2) | 3 (11.1)    | 4 (14.8) | 7 (25.9) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 1 (3.7)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 多幸症（Euphoria）                   | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 2 (7.7)      | 6 (22.2) | 1 (3.7)     | 2 (7.4)  | 3 (11.1) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 2 (7.4)  | 0 (0.0)     | 3 (11.1) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 2 (7.4)  | 5 (18.5) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 3 (11.5)     | 5 (18.5) | 5 (18.5)    | 5 (18.5) | 3 (11.1) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 2 (7.4)  | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 3 (11.1) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)  |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 4 (14.8) | 2 (7.4)     | 2 (7.4)  | 7 (25.9) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 2 (7.4)  | 1 (3.7)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 7 (25.9) |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (3.7)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |          |
|---------------------------------|---------------|----------|--------------|-----------|-------------|-----------|----------|
|                                 |               |          | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                          |               | 27       | 26           | 27        | 27          | 26        | 27       |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 7 (25.9) | 16 (61.5)    | 15 (55.6) | 13 (48.1)   | 12 (44.4) | 9 (33.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)  | 1 (3.8)      | 6 (22.2)  | 3 (11.1)    | 5 (18.5)  | 6 (22.2) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 3 (11.1)  | 8 (29.6) |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 3 (11.1)  | 2 (7.4)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 2 (7.4)  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)  |
| 振戦（Tremor）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 2 (7.4)  | 3 (11.5)     | 1 (3.7)   | 2 (7.4)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (7.7)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 音声変調（Voice alteration）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>           | 重症度           | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |          | エスゾピクロン（錠剤） |          |          |
|-------------------------------------------|---------------|---------|--------------|----------|-------------|----------|----------|
|                                           |               |         | 10 mg 群      | 20 mg 群  | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                                    |               | 27      | 26           | 27       | 27          | 26       | 27       |
| あくび（Yawn）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 2 (7.7)      | 1 (3.7)  | 1 (3.7)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 軽度（Mild）      | 2 (7.4) | 1 (3.8)      | 1 (3.7)  | 1 (3.7)     | 2 (7.4)  | 1 (3.7)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                            | 軽度（Mild）      | 2 (7.4) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 皮下結節<br>(Subcutaneous nodule)             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 発汗（Sweating）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>               | 軽度（Mild）      | 2 (7.4) | 7 (26.9)     | 8 (29.6) | 12 (44.4)   | 8 (29.6) | 8 (29.6) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 3 (11.1)    | 6 (22.2) | 6 (22.2) |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 2 (7.4)  |
| 弱視（Amblyopia）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 2 (7.4)  | 2 (7.4)     | 1 (3.7)  | 2 (7.4)  |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                       | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 4 (15.4)     | 6 (22.2) | 2 (7.4)     | 4 (14.8) | 5 (18.5) |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-41 重症度別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |         | エスゾピクロン（錠剤） |          |          |
|----------------------------------|---------------|---------|--------------|---------|-------------|----------|----------|
|                                  |               |         | 10 mg 群      | 20 mg 群 | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                           |               | 27      | 26           | 27      | 27          | 26       | 27       |
| 眼痛（Eye pain）                     | 軽度（Mild）      | 1 (3.7) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 流涙障害（Lacrimation disorder）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳鳴（Tinnitus）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (7.7)      | 0 (0.0) | 9 (33.3)    | 5 (18.5) | 5 (18.5) |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 3 (11.1)    | 5 (18.5) | 6 (22.2) |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 2 (7.4)  |
| 泌尿器系（Urogenital）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 1 (3.7)  |
| 頻尿（Urinary frequency）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 尿意切迫<br>（Urinary urgency）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 1 (3.7)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 合計                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 17 (63.0) | 8 (30.8)     | 2 (7.4)   | 8 (29.6)    | 5 (18.5)  | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 9 (33.3)  | 18 (69.2)    | 25 (92.6) | 19 (70.4)   | 21 (77.8) | 25 (92.6) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 全身系（Body as a Whole）                | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 2 (7.4)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 4 (14.8)  | 5 (19.2)     | 6 (22.2)  | 4 (14.8)    | 6 (22.2)  | 4 (14.8)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-----------------------------------------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                         |                         |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                                  |                         | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 背部痛（Back pain）                          | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 悪寒（Chills）                              | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                         | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                            | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あるかもしれない              | 4 (14.8)  | 4 (15.4)     | 5 (18.5)  | 3 (11.1)    | 5 (18.5)  | 3 (11.1)  |
|                                         | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                                | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                         | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>心臓血管系</u><br><u>（Cardiovascular）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あるかもしれない              | 26 (96.3) | 25 (96.2)    | 25 (92.6) | 26 (96.3)   | 24 (88.9) | 26 (96.3) |
|                                         | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                         | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 徐脈（Bradycardia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 3 (11.1)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 高血圧（Hypertension）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 23 (85.2) | 17 (65.4)    | 22 (81.5) | 22 (81.5)   | 18 (66.7) | 19 (70.4) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 低血圧（Hypotension）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 動悸（Palpitation）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 体位性低血圧<br>（Postural hypotension）    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4)   | 4 (15.4)     | 6 (22.2)  | 5 (18.5)    | 2 (7.4)   | 5 (18.5)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群     | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |           | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27        | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 頻脈（Tachycardia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 21 (77.8) | 21 (80.8)    | 16 (59.3) | 18 (66.7)   | 20 (74.1) | 22 (81.5) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 血管拡張（Vasodilatation）                | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4)   | 4 (15.4)     | 3 (11.1)  | 10 (37.0)   | 1 (3.7)   | 9 (33.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 便秘（Constipation）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |         | エスゾピクロン（錠剤） |         |          |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群 | 3 mg 群      | 6 mg 群  | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27      | 27          | 26      | 27       |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 5 (18.5)    | 1 (3.7) | 3 (11.1) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 3 (11.5)     | 1 (3.7) | 2 (7.4)     | 1 (3.7) | 2 (7.4)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 1 (3.7) | 2 (7.4)     | 0 (0.0) | 2 (7.4)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation）    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 1 (3.7) | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 1 (3.7)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |          | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27       | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 筋無力症（Myasthenia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 1 (3.7)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 1 (3.7)   | 4 (14.8)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 9 (33.3) | 18 (69.2)    | 25 (92.6) | 19 (70.4)   | 21 (77.8) | 25 (92.6) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7)  | 1 (3.8)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 3 (11.1)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (3.7)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 健忘（Amnesia）                         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7)  | 1 (3.8)      | 4 (14.8)  | 0 (0.0)     | 6 (22.2)  | 10 (37.0) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |          | エスゾピクロン（錠剤） |          |           |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|-------------|----------|-----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群  | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27       | 27          | 26       | 27        |
| 無感情（Apathy）                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 錯乱（Confusion）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 3 (11.1) | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 10 (37.0) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 離人症（Depersonalization）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 2 (7.7)      | 2 (7.4)  | 1 (3.7)     | 1 (3.7)  | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| うつ病（Depression）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 2 (7.4)     | 0 (0.0)  | 2 (7.4)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 7 (25.9) | 1 (3.7)     | 4 (14.8) | 6 (22.2)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |          | エスゾピクロン（錠剤） |          |           |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|-------------|----------|-----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群  | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27       | 27          | 26       | 27        |
| 多幸症（Euphoria）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 1 (3.7)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 2 (7.7)      | 7 (25.9) | 0 (0.0)     | 6 (22.2) | 3 (11.1)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 2 (7.4)  | 5 (18.5)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 運動低下（Hypokinesia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7)  | 2 (7.4)     | 2 (7.4)  | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 3 (11.5)     | 7 (25.9) | 4 (14.8)    | 5 (18.5) | 6 (22.2)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 1 (3.7)  | 3 (11.1)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 3 (11.1) | 2 (7.4)     | 3 (11.1) | 12 (44.4) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 1 (3.7)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |          | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27       | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 8 (29.6) | 18 (69.2)    | 23 (85.2) | 16 (59.3)   | 20 (74.1) | 23 (85.2) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 会話障害（Speech disorder）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 3 (11.1)  | 5 (18.5)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 振戦（Tremor）                          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 1 (3.7)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>            | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 3 (11.1) | 3 (11.5)     | 1 (3.7)   | 2 (7.4)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |         | エスゾピクロン（錠剤） |         |         |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|---------|
|                                                  |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群 | 3 mg 群      | 6 mg 群  | 12 mg 群 |
| 解析対象例数                                           |                         | 27      | 26           | 27      | 27          | 26      | 27      |
| 咳嗽増加（Cough increased）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7) | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 2 (7.7)      | 0 (0.0) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 音声変調（Voice alteration）                           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| あくび（Yawn）                                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 2 (7.7)      | 1 (3.7) | 1 (3.7)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 1 (3.7) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4) | 1 (3.8)      | 2 (7.4) | 1 (3.7)     | 1 (3.7) | 1 (3.7) |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |           | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群   | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27        | 27          | 26        | 27        |
| そう痒症（Pruritus）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4) | 0 (0.0)      | 2 (7.4)   | 1 (3.7)     | 1 (3.7)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 皮下結節<br>（Subcutaneous nodule）       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 1 (3.7)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 発汗（Sweating）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (7.4) | 7 (26.9)     | 10 (37.0) | 16 (59.3)   | 15 (55.6) | 16 (59.3) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 弱視（Amblyopia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 3 (11.1)  | 2 (7.4)     | 1 (3.7)   | 2 (7.4)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |          | エスゾピクロン（錠剤） |          |          |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|----------|-------------|----------|----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群  | 3 mg 群      | 6 mg 群   | 12 mg 群  |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27       | 27          | 26       | 27       |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 4 (15.4)     | 7 (25.9) | 2 (7.4)     | 4 (14.8) | 5 (18.5) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 眼痛（Eye pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (3.7) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 流涙障害<br>（Lacrimation disorder）      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7)  | 0 (0.0)     | 2 (7.4)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
| 耳鳴（Tinnitus）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)     | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b)「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-42 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-016 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | ジアゼパム（カプセル剤） |         | エスゾピクロン（錠剤） |           |           |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|---------|-------------|-----------|-----------|
|                                     |                         |         | 10 mg 群      | 20 mg 群 | 3 mg 群      | 6 mg 群    | 12 mg 群   |
| 解析対象例数                              |                         | 27      | 26           | 27      | 27          | 26        | 27        |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 2 (7.7)      | 0 (0.0) | 13 (48.1)   | 11 (40.7) | 13 (48.1) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 1 (3.7)     | 2 (7.4)   | 2 (7.4)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (3.8)      | 1 (3.7) | 1 (3.7)     | 2 (7.4)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 尿意切迫（Urinary urgency）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 1 (3.7)   |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-43 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-018 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ群         |             | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |               | オランザピン<br>10 mg 群 |               | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |                 |
|--------------------------------------------|---------------|-------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象          | 副作用         | 有害事象              | 副作用           | 有害事象              | 副作用           | 有害事象                             | 副作用             |
| 解析対象例数                                     | 10            |             | 10                |               | 10                |               | 10                               |                 |
| 合計                                         | 6 (60.0) [18] | 0 (0.0) [0] | 7 (70.0) [20]     | 7 (70.0) [15] | 6 (60.0) [17]     | 6 (60.0) [16] | 10 (100.0) [27]                  | 10 (100.0) [25] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 3 (30.0) [9]  | 0 (0.0) [0] | 2 (20.0) [4]      | 2 (20.0) [3]  | 2 (20.0) [4]      | 2 (20.0) [4]  | 2 (20.0) [4]                     | 2 (20.0) [4]    |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 背部痛（Back pain）                             | 1 (10.0) [2]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 1 (10.0) [2]                     | 1 (10.0) [2]    |
| 発熱（Fever）                                  | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 頭痛（Headache）                               | 3 (30.0) [6]  | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [2]      | 1 (10.0) [2]  | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 頸部痛（Neck pain）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [1]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 疼痛（Pain）                                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [2]      | 1 (10.0) [2]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 3 (30.0) [3]      | 3 (30.0) [3]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 0 (0.0) [0]     |
| 点状出血（Petechiae）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 0 (0.0) [0]     |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 2 (20.0) [3]  | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [4]      | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 2 (20.0) [3]                     | 1 (10.0) [2]    |
| 関節痛（Arthralgia）                            | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 0 (0.0) [0]     |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 1 (10.0) [2]  | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [4]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [2]                     | 1 (10.0) [2]    |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 3 (30.0) [3]  | 0 (0.0) [0] | 5 (50.0) [9]      | 5 (50.0) [9]  | 4 (40.0) [7]      | 4 (40.0) [6]  | 8 (80.0) [13]                    | 8 (80.0) [13]   |
| 健忘（Amnesia）                                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 錯乱（Confusion）                              | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-43 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |             | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |               | オランザピン<br>10 mg 群 |               | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |                 |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象          | 副作用         | 有害事象              | 副作用           | 有害事象              | 副作用           | 有害事象                             | 副作用             |
| 解析対象例数                          | 10            |             | 10                |               | 10                |               | 10                               |                 |
| 合計                              | 6 (60.0) [18] | 0 (0.0) [0] | 7 (70.0) [20]     | 7 (70.0) [15] | 6 (60.0) [17]     | 6 (60.0) [16] | 10 (100.0) [27]                  | 10 (100.0) [25] |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 1 (10.0) [2]      | 1 (10.0) [2]  | 3 (30.0) [3]                     | 3 (30.0) [3]    |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 5 (50.0) [6]      | 5 (50.0) [6]  | 3 (30.0) [5]      | 3 (30.0) [4]  | 7 (70.0) [7]                     | 7 (70.0) [7]    |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]    |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 2 (20.0) [2]  | 0 (0.0) [0] | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 4 (40.0) [4]                     | 4 (40.0) [4]    |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 耳痛（Ear pain）                    | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]     |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 4 (40.0) [4]                     | 4 (40.0) [4]    |

（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-44 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 4 (40.0) | 5 (50.0)          | 2 (20.0)          | 5 (50.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (10.0) | 2 (20.0)          | 4 (40.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 発熱（Fever）                       | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 2 (20.0) | 1 (10.0)          | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-44 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|------------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                             |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 消化器系（Digestive）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 3 (30.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (20.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 悪心（Nausea）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 嘔吐（Vomiting）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 点状出血（Petechiae）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）              | 軽度（Mild）      | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
| 関節痛（Arthralgia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-44 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 3 (30.0) | 4 (40.0)          | 1 (10.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 3 (30.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 健忘（Amnesia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 4 (40.0)          | 1 (10.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 2 (20.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-44 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 軽度（Mild）      | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-44 重症度別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 耳痛（Ear pain）                    | 軽度（Mild）      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 4 (40.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 合計                              | 関連なし                    | 6 (60.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (20.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 7 (70.0)          | 4 (40.0)          | 10 (100.0)                       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 3 (30.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 2 (20.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 発熱（Fever）                       | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    | オランザピン<br>10 mg 群                                     | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 10                                                   | 10                                                   | 10                                                    | 10                                                   |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (30.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (10.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (20.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (10.0)<br>0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|--------------------------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 悪心（Nausea）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 嘔吐（Vomiting）                                     | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 点状出血（Petechiae）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                     | 関連なし                    | 2 (20.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 1 (10.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 3 (30.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 5 (50.0)          | 4 (40.0)          | 8 (80.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 健忘（Amnesia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 5 (50.0)          | 3 (30.0)          | 7 (70.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 関連なし                    | 2 (20.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (20.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 4 (40.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-45 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-018 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | オランザピン<br>10 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>オランザピン 10 mg 群 |
|----------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                           |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 眼乾燥（Dry eyes）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 耳痛（Ear pain）                     | 関連なし                    | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 4 (40.0)                         |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）（添付資料 5.3.3.4.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-46 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-019 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |               | ロラゼパム<br>2 mg 群 |                | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |               |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------------------|---------------|-----------------|----------------|--------------------------------|---------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象              | 副作用           | 有害事象            | 副作用            | 有害事象                           | 副作用           |
| 解析対象例数                          | 9            |              | 9                 |               | 9               |                | 9                              |               |
| 合計                              | 1 (11.1) [2] | 1 (11.1) [2] | 8 (88.9) [14]     | 8 (88.9) [14] | 9 (100.0) [12]  | 9 (100.0) [12] | 7 (77.8) [12]                  | 7 (77.8) [12] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (11.1) [1]      | 1 (11.1) [1]  | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (11.1) [1]      | 1 (11.1) [1]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 1 (11.1) [2] | 1 (11.1) [2] | 7 (77.8) [9]      | 7 (77.8) [9]  | 8 (88.9) [9]    | 8 (88.9) [9]   | 6 (66.7) [8]                   | 6 (66.7) [8]  |
| 中枢神経系抑制（CNS depression）         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (11.1) [1]      | 1 (11.1) [1]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 1 (11.1) [1] | 1 (11.1) [1] | 3 (33.3) [3]      | 3 (33.3) [3]  | 2 (22.2) [2]    | 2 (22.2) [2]   | 2 (22.2) [2]                   | 2 (22.2) [2]  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (11.1) [1] | 1 (11.1) [1] | 4 (44.4) [4]      | 4 (44.4) [4]  | 7 (77.8) [7]    | 7 (77.8) [7]   | 6 (66.7) [6]                   | 6 (66.7) [6]  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (11.1) [1]      | 1 (11.1) [1]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]                    | 0 (0.0) [0]   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 1 (11.1) [2]                   | 1 (11.1) [2]  |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (11.1) [1]    | 1 (11.1) [1]   | 1 (11.1) [2]                   | 1 (11.1) [2]  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 4 (44.4) [4]      | 4 (44.4) [4]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (22.2) [2]                   | 2 (22.2) [2]  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 4 (44.4) [4]      | 4 (44.4) [4]  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (22.2) [2]                   | 2 (22.2) [2]  |

（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-47 重症度別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ロラゼパム<br>2 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-----------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 9        | 9                 | 9               | 9                              |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 1 (11.1) | 6 (66.7)          | 4 (44.4)        | 4 (44.4)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 5 (55.6)        | 3 (33.3)                       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 1 (11.1) | 6 (66.7)          | 4 (44.4)        | 3 (33.3)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 4 (44.4)        | 3 (33.3)                       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 中枢神経系抑制（CNS depression）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-47 重症度別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ロラゼパム<br>2 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-----------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 9        | 9                 | 9               | 9                              |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (11.1) | 2 (22.2)          | 2 (22.2)        | 2 (22.2)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 1 (11.1) | 4 (44.4)          | 3 (33.3)        | 3 (33.3)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 4 (44.4)        | 3 (33.3)                       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 1 (11.1)                       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 1 (11.1)                       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 2 (22.2)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 2 (22.2)                       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-48 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ロラゼパム<br>2 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-----------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 9        | 9                 | 9               | 9                              |
| 合計                              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (11.1) | 6 (66.7)          | 8 (88.9)        | 5 (55.6)                       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 2 (22.2)                       |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-48 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ロラゼパム<br>2 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-----------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 9        | 9                 | 9               | 9                              |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (11.1) | 7 (77.8)          | 8 (88.9)        | 6 (66.7)                       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 中枢神経系抑制（CNS depression）         | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (11.1) | 3 (33.3)          | 2 (22.2)        | 2 (22.2)                       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (11.1) | 4 (44.4)          | 7 (77.8)        | 6 (66.7)                       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-48 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-019 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ロラゼパム<br>2 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>ロラゼパム 2 mg 群 |
|----------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-----------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                           |                         | 9       | 9                 | 9               | 9                              |
| 思考異常（Thinking abnormal）          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (11.1)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 1 (11.1)                       |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| しゃっくり（Hiccup）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (11.1)        | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 1 (11.1)                       |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 2 (22.2)                       |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                        |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 2 (22.2)          | 0 (0.0)         | 2 (22.2)                       |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.2 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-49 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-020 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ群        |              | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |               | パロキセチン<br>20 mg 群 |              | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |               |
|--------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|---------------|-------------------|--------------|----------------------------------|---------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象         | 副作用          | 有害事象              | 副作用           | 有害事象              | 副作用          | 有害事象                             | 副作用           |
| 解析対象例数                                     | 10           |              | 10                |               | 10                |              | 10                               |               |
| 合計                                         | 3 (30.0) [3] | 3 (30.0) [3] | 7 (70.0) [14]     | 7 (70.0) [12] | 4 (40.0) [6]      | 4 (40.0) [6] | 8 (80.0) [14]                    | 8 (80.0) [13] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 2 (20.0) [3]      | 2 (20.0) [3] | 2 (20.0) [3]                     | 2 (20.0) [3]  |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1] | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]  |
| 悪寒（Chills）                                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1] | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1] | 2 (20.0) [2]                     | 2 (20.0) [2]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1] | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1] | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 1 (10.0) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| 点状出血（Petechiae）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 3 (30.0) [3] | 3 (30.0) [3] | 6 (60.0) [6]      | 6 (60.0) [6]  | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2] | 8 (80.0) [10]                    | 8 (80.0) [9]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 1 (10.0) [1] | 1 (10.0) [1] | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 4 (40.0) [4]                     | 3 (30.0) [3]  |
| 多幸症（Euphoria）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]  |
| 傾眠（Somnolence）                             | 2 (20.0) [2] | 2 (20.0) [2] | 6 (60.0) [6]      | 6 (60.0) [6]  | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2] | 5 (50.0) [5]                     | 5 (50.0) [5]  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| しゃっくり（Hiccup）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (20.0) [2]      | 2 (20.0) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (30.0) [3]      | 3 (30.0) [3]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (30.0) [3]      | 3 (30.0) [3]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (10.0) [1]                     | 1 (10.0) [1]  |

（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-50 重症度別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |               | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 3 (30.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0)          | 5 (50.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 5 (50.0)          | 2 (20.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 2 (20.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 悪寒（Chills）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-50 重症度別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度            | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|--------------------------------------------------|----------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>(Hemic and Lymphatic)</u> | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 点状出血 (Petechiae)                                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>神経系 (Nervous)</u>                             | 軽度 (Mild)      | 3 (30.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 5 (50.0)                         |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 4 (40.0)          | 2 (20.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 浮動性めまい (Dizziness)                               | 軽度 (Mild)      | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (20.0)                         |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (20.0)                         |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 多幸症 (Euphoria)                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 傾眠 (Somnolence)                                  | 軽度 (Mild)      | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 3 (30.0)                         |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 4 (40.0)          | 2 (20.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| <u>呼吸器系 (Respiratory)</u>                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| しゃっくり (Hiccup)                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                                  | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%) (添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-50 重症度別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|------------------------------------|----------------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                             |                | 10      | 10                | 10                | 10                               |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 接触性皮膚炎 (Contact dermatitis)        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 特殊感覚 (Special Senses)              | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 味覚異常（不快な味）(Unpleasant taste)       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-51 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 合計                              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 2 (20.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (10.0) | 3 (30.0)          | 1 (10.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 悪寒（Chills）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-51 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                             |                         | 10      | 10                | 10                | 10                               |
| 消化器系（Digestive）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 下痢（Diarrhea）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 点状出血（Petechiae）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-51 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 10       | 10                | 10                | 10                               |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (20.0) | 2 (20.0)          | 1 (10.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (10.0) | 4 (40.0)          | 1 (10.0)          | 4 (40.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (10.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (20.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 多幸症（Euphoria）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (10.0) | 2 (20.0)          | 1 (10.0)          | 3 (30.0)                         |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (10.0) | 4 (40.0)          | 1 (10.0)          | 2 (20.0)                         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-51 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-020 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | パロキセチン<br>20 mg 群 | エスゾピクロン 3 mg +<br>パロキセチン 20 mg 群 |
|------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                             |                         | 10      | 10                | 10                | 10                               |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                          |
|                                    | 関連あり                    | 0 (0.0) | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)                         |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.3.4.3 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-52 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-021 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | ワルファリン<br>25 mg 群 |              | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |               | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |               |
|--------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象              | 副作用          | 有害事象              | 副作用           | 有害事象                            | 副作用           |
| 解析対象例数                                     | 12                |              | 12                |               | 12                              |               |
| 合計                                         | 3 (25.0) [6]      | 3 (25.0) [4] | 8 (66.7) [25]     | 5 (41.7) [17] | 8 (66.7) [19]                   | 5 (41.7) [13] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]   | 3 (25.0) [4]                    | 2 (16.7) [3]  |
| 背部痛（Back pain）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 頭痛（Headache）                               | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 3 (25.0) [4]                    | 2 (16.7) [3]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]  | 3 (25.0) [3]      | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [2]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 下痢（Diarrhea）                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2]      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 悪心（Nausea）                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 舌変色<br>（Tongue discoloration）              | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 斑状出血（Ecchymosis）                           | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 点状出血（Petechiae）                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 2 (16.7) [2]      | 2 (16.7) [2] | 6 (50.0) [15]     | 4 (33.3) [12] | 4 (33.3) [4]                    | 3 (25.0) [3]  |
| 不安（Anxiety）                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 2 (16.7) [2]      | 2 (16.7) [2] | 4 (33.3) [7]      | 4 (33.3) [6]  | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 不眠症（Insomnia）                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 3 (25.0) [3]      | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 4 (33.3) [5]      | 4 (33.3) [5]  | 2 (16.7) [2]                    | 2 (16.7) [2]  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 3 (25.0) [3]                    | 2 (16.7) [2]  |
| 咳嗽増加（Cough increased）                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 鼻出血（Epistaxis）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 0 (0.0) [0]   |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [3]                    | 2 (16.7) [3]  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| そう痒症（Pruritus）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 発疹（Rash）                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [4]      | 2 (16.7) [4]  | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [4]      | 2 (16.7) [4]  | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>                    | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 月経過多（Menorrhagia）                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                     | 1 (8.3) [1]   |
| 陰茎障害（Penis disorder）                       | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |
| 頻尿（Urinary frequency）                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]       | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                     | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-53 重症度別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 重症度                                     | ワルファリン<br>25 mg 群              | エスゾピクロン<br>3 mg 群               | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                                         | 12                             | 12                              | 12                              |
| 合計                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (25.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (50.0)<br>2 (16.7)<br>0 (0.0) | 5 (41.7)<br>3 (25.0)<br>0 (0.0) |
| <u>全身系</u><br><u>（Body as a Whole）</u>           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (16.7)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)  |
| 背部痛（Back pain）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (16.7)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (25.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下痢（Diarrhea）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 鼓腸（Flatulence）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 舌変色<br>（Tongue discoloration）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 嘔吐（Vomiting）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 点状出血（Petechiae）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-53 重症度別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度            | ワルファリン<br>25 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                | 12                | 12                | 12                              |
| <u>筋骨格系</u><br>(Musculoskeletal)          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 筋肉痛 (Myalgia)                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| <u>神経系 (Nervous)</u>                      | 軽度 (Mild)      | 2 (16.7)          | 5 (41.7)          | 3 (25.0)                        |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 不安 (Anxiety)                              | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)                     | 軽度 (Mild)      | 2 (16.7)          | 3 (25.0)          | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 不眠症 (Insomnia)                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 3 (25.0)          | 0 (0.0)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 傾眠 (Somnolence)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 4 (33.3)          | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| <u>呼吸器系 (Respiratory)</u>                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (16.7)                        |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 咳嗽増加<br>(Cough increased)                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 鼻出血 (Epistaxis)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 鼻炎 (Rhinitis)                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 皮膚乾燥 (Dry skin)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                           | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                           | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-53 重症度別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ワルファリン<br>25 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                              |               | 12                | 12                | 12                              |
| そう痒症（Pruritus）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 発疹（Rash）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 月経過多（Menorrhagia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (8.3)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 陰茎障害<br>（Penis disorder）            | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-54 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | ワルファリン<br>25 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                      | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 12                                                  | 12                                                     | 12                                                     |
| 合計                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) | 3 (25.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>3 (25.0) | 3 (25.0)<br>1 (8.3)<br>2 (16.7)<br>2 (16.7)<br>0 (0.0) |
| <u>全身系</u><br><u>(Body as a Whole)</u> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 背部痛 (Back pain)                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 頭痛 (Headache)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| <u>消化器系 (Digestive)</u>                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (25.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 下痢 (Diarrhea)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 鼓腸 (Flatulence)                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 悪心 (Nausea)                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-54 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | ワルファリン<br>25 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                      | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 12                                                  | 12                                                     | 12                                                   |
| 舌変色<br>（Tongue discoloration）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 嘔吐（Vomiting）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 点状出血（Petechiae）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) | 2 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>2 (16.7) | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-54 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | ワルファリン<br>25 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 12                                                  | 12                                                    | 12                                                  |
| 不安（Anxiety）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>2 (16.7) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (16.7)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (25.0)<br>1 (8.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻出血（Epistaxis）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-54 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | ワルファリン<br>25 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 12                                                  | 12                                                   | 12                                                   |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages)  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚乾燥 (Dry skin)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| そう痒症 (Pruritus)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 発疹 (Rash)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 特殊感覚<br>(Special Senses)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 味覚異常 (不快な味)<br>(Unpleasant taste)   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 泌尿器系 (Urogenital)                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)  |
| 月経過多 (Menorrhagia)                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-54 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-021 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ワルファリン<br>25 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 | ワルファリン 25 mg+<br>エスゾピクロン 3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 12                | 12                | 12                              |
| 陰茎障害<br>(Penis disorder)            | 関連なし                    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
| 頻尿 (Urinary frequency)              | 関連なし                    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)           | 1 (8.3)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 0 (0.0)                         |

(添付資料 5.3.3.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-55 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-022 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | ジゴキシン単独投与群    |               | エスゾピクロン 3 mg+<br>ジゴキシン併用投与群 |                | 合計             |                |
|-------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象          | 副作用           | 有害事象                        | 副作用            | 有害事象           | 副作用            |
| 解析対象例数                              | 12            |               | 12                          |                | 12             |                |
| 合計                                  | 5 (41.7)[23]  | 5 (41.7)[20]  | 10 (83.3) [21]              | 10 (83.3) [21] | 10 (83.3) [44] | 10 (83.3) [41] |
| 全身系（Body as a Whole）                | 1 (8.3) [2]   | 1 (8.3) [2]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [2]    | 1 (8.3) [2]    |
| 頭痛（Headache）                        | 1 (8.3) [2]   | 1 (8.3) [2]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [2]    | 1 (8.3) [2]    |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）           | 2 (16.7) [3]  | 2 (16.7) [3]  | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 2 (16.7) [3]   | 2 (16.7) [3]   |
| 頻脈（Tachycardia）                     | 2 (16.7) [3]  | 2 (16.7) [3]  | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 2 (16.7) [3]   | 2 (16.7) [3]   |
| 消化器系（Digestive）                     | 4 (33.3) [5]  | 4 (33.3) [4]  | 1 (8.3) [1]                 | 1 (8.3) [1]    | 5 (41.7) [6]   | 5 (41.7) [5]   |
| 下痢（Diarrhea）                        | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 食欲亢進<br>（Increased appetite）        | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
| 悪心（Nausea）                          | 3 (25.0) [3]  | 3 (25.0) [3]  | 1 (8.3) [1]                 | 1 (8.3) [1]    | 4 (33.3) [4]   | 4 (33.3) [4]   |
| 神経系（Nervous）                        | 4 (33.3) [12] | 4 (33.3) [11] | 10 (83.3) [15]              | 10 (83.3) [15] | 10 (83.3) [27] | 10 (83.3) [26] |
| 激越（Agitation）                       | 2 (16.7) [2]  | 2 (16.7) [2]  | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   |
| 健忘（Amnesia）                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                 | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 不安（Anxiety）                         | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 3 (25.0) [6]  | 3 (25.0) [5]  | 4 (33.3) [4]                | 4 (33.3) [4]   | 4 (33.3) [10]  | 4 (33.3) [9]   |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 9 (75.0) [9]                | 9 (75.0) [9]   | 9 (75.0) [9]   | 9 (75.0) [9]   |
| 会話障害（Speech disorder）               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                 | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 振戦（Tremor）                          | 1 (8.3) [1]   | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]                | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]                | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 1 (8.3) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]                 | 0 (0.0) [0]    | 1 (8.3) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [3]                | 2 (16.7) [3]   | 2 (16.7) [3]   | 2 (16.7) [3]   |
| 視覚異常（Abnormal vision）               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (8.3) [1]                 | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    | 1 (8.3) [1]    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (16.7) [2]                | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   | 2 (16.7) [2]   |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-56 重症度別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 重症度           | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-----------------------------------------|---------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                                  |               | 12             | 12                         | 12       |
| 合計                                      | 軽度（Mild）      | 2 (16.7)       | 9 (75.0)                   | 6 (50.0) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 3 (25.0)       | 1 (8.3)                    | 4 (33.3) |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| <u>全身系</u><br><u>（Body as a Whole）</u>  | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 頭痛（Headache）                            | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| <u>心臓血管系</u><br><u>（Cardiovascular）</u> | 軽度（Mild）      | 2 (16.7)       | 0 (0.0)                    | 2 (16.7) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 頻脈（Tachycardia）                         | 軽度（Mild）      | 2 (16.7)       | 0 (0.0)                    | 2 (16.7) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                  | 軽度（Mild）      | 4 (33.3)       | 1 (8.3)                    | 5 (41.7) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                            | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 食欲亢進<br>（Increased appetite）            | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                              | 軽度（Mild）      | 3 (25.0)       | 1 (8.3)                    | 4 (33.3) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                     | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 9 (75.0)                   | 6 (50.0) |
|                                         | 中等度（Moderate） | 3 (25.0)       | 1 (8.3)                    | 4 (33.3) |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 激越（Agitation）                           | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 健忘（Amnesia）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 不安（Anxiety）                             | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-56 重症度別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|---------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |               | 12             | 12                         | 12       |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 3 (25.0)                   | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (16.7)       | 1 (8.3)                    | 3 (25.0) |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 9 (75.0)                   | 9 (75.0) |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 振戦（Tremor）                          | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-56 重症度別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度            | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |                | 12             | 12                         | 12       |
| 特殊感覚<br>(Special Senses)            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 視覚異常<br>(Abnormal vision)           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>(Unpleasant taste)    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
|                                     | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-57 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスズピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |                         | 12             | 12                         | 12       |
| 合計                                  | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7)       | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 3 (25.0)       | 7 (58.3)                   | 7 (58.3) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 頭痛 (Headache)                       | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 心臓血管系<br>(Cardiovascular)           | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 頻脈 (Tachycardia)                    | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 消化器系 (Digestive)                    | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 1 (8.3)                    | 2 (16.7) |
|                                     | おそらく関連あり                | 2 (16.7)       | 0 (0.0)                    | 2 (16.7) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 下痢 (Diarrhea)                       | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |

(添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-57 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |                         | 12             | 12                         | 12       |
| 食欲亢進<br>(Increased appetite)        | 関連なし                    | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 悪心 (Nausea)                         | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 1 (8.3)                    | 2 (16.7) |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 神経系 (Nervous)                       | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 2 (16.7)       | 8 (66.7)                   | 8 (66.7) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
| 激越 (Agitation)                      | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 健忘 (Amnesia)                        | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
| 不安 (Anxiety)                        | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい<br>(Dizziness)               | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (8.3)        | 3 (25.0)                   | 3 (25.0) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |

(添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-57 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |                         | 12             | 12                         | 12       |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 7 (58.3)                   | 7 (58.3) |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
| 振戦（Tremor）                          | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-57 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-022 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | ジゴキシン<br>単独投与群 | エスゾピクロン+<br>ジゴキシン<br>併用投与群 | 合計       |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|----------|
| 解析対象例数                              |                         | 12             | 12                         | 12       |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 関連なし                    | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 関連なし                    | 1 (8.3)        | 0 (0.0)                    | 1 (8.3)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 1 (8.3)                    | 1 (8.3)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)  |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)        | 2 (16.7)                   | 2 (16.7) |

（添付資料 5.3.3.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-58 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-023 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | ケトコナゾール<br>400 mg 群 |               | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                  | エスゾピクロン 3 mg +<br>ケトコナゾール 400 mg 群 |                  |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象                | 副作用           | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                               | 副作用              |
| 解析対象例数                                     | 18                  |               | 18                |                  | 18                                 |                  |
| 合計                                         | 10 (55.6) [40]      | 8 (44.4) [25] | 18 (100.0) [137]  | 18 (100.0) [122] | 18 (100.0) [141]                   | 18 (100.0) [125] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 7 (38.9) [13]       | 4 (22.2) [6]  | 8 (44.4) [14]     | 4 (22.2) [5]     | 7 (38.9) [10]                      | 4 (22.2) [5]     |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 2 (11.1) [2]      | 2 (11.1) [2]     | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）             | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (11.1) [2]                       | 0 (0.0) [0]      |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [2]                        | 1 (5.6) [2]      |
| 背部痛（Back pain）                             | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 2 (11.1) [2]      | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 胸痛（Chest pain）                             | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）               | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 頭痛（Headache）                               | 4 (22.2) [6]        | 3 (16.7) [5]  | 5 (27.8) [6]      | 2 (11.1) [3]     | 3 (16.7) [3]                       | 2 (11.1) [2]     |
| 感染（Infection）                              | 2 (11.1) [2]        | 0 (0.0) [0]   | 2 (11.1) [2]      | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 注射部位出血<br>（Injection site hemorrhage）      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 2 (11.1) [2]      | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 注射部位疼痛<br>（Injection site pain）            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (11.1) [2]                       | 1 (5.6) [1]      |
| 静脈炎（Phlebitis）                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 5 (27.8) [8]        | 5 (27.8) [7]  | 10 (55.6) [14]    | 9 (50.0) [13]    | 8 (44.4) [12]                      | 8 (44.4) [11]    |
| 食欲不振（Anorexia）                             | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 5 (27.8) [5]      | 5 (27.8) [5]     | 5 (27.8) [5]                       | 5 (27.8) [5]     |
| 便秘（Constipation）                           | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 3 (16.7) [3]      | 3 (16.7) [3]     | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 下痢（Diarrhea）                               | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 2 (11.1) [2]        | 2 (11.1) [2]  | 4 (22.2) [4]      | 4 (22.2) [4]     | 2 (11.1) [2]                       | 2 (11.1) [2]     |
| 悪心（Nausea）                                 | 2 (11.1) [3]        | 2 (11.1) [3]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 3 (16.7) [4]                       | 3 (16.7) [3]     |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 6 (33.3) [12]       | 5 (27.8) [8]  | 18 (100.0) [88]   | 18 (100.0) [86]  | 18 (100.0) [88]                    | 18 (100.0) [88]  |
| 錯乱（Confusion）                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| うつ病（Depression）                            | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 1 (5.6) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 3 (16.7) [3]        | 2 (11.1) [2]  | 7 (38.9) [16]     | 7 (38.9) [16]    | 12 (66.7) [25]                     | 12 (66.7) [25]   |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-58 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | ケトコナゾール<br>400 mg 群 |               | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                  | エスゾピクロン 3 mg +<br>ケトコナゾール 400 mg 群 |                  |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象                | 副作用           | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                               | 副作用              |
| 解析対象例数                              | 18                  |               | 18                |                  | 18                                 |                  |
| 合計                                  | 10 (55.6) [40]      | 8 (44.4) [25] | 18 (100.0) [137]  | 18 (100.0) [122] | 18 (100.0) [141]                   | 18 (100.0) [125] |
| 多幸症（Euphoria）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 2 (11.1) [3]                       | 2 (11.1) [3]     |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 3 (16.7) [5]      | 2 (11.1) [4]     | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 傾眠（Somnolence）                      | 4 (22.2) [7]        | 3 (16.7) [5]  | 18 (100.0) [64]   | 18 (100.0) [64]  | 16 (88.9) [54]                     | 16 (88.9) [54]   |
| 会話障害（Speech disorder）               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (11.1) [3]                       | 2 (11.1) [3]     |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 2 (11.1) [4]      | 1 (5.6) [1]      | 5 (27.8) [10]                      | 3 (16.7) [6]     |
| 鼻出血（Epistaxis）                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [2]                        | 0 (0.0) [0]      |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 3 (16.7) [6]                       | 3 (16.7) [6]     |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [2]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [2]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 4 (22.2) [4]        | 2 (11.1) [2]  | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 4 (22.2) [4]                       | 3 (16.7) [3]     |
| ざ瘡（Acne）                            | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| そう痒症（Pruritus）                      | 1 (5.6) [1]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (11.1) [2]                       | 1 (5.6) [1]      |
| 発疹（Rash）                            | 2 (11.1) [2]        | 1 (5.6) [1]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 2 (11.1) [2]        | 2 (11.1) [2]  | 8 (44.4) [14]     | 8 (44.4) [14]    | 9 (50.0) [13]                      | 9 (50.0) [11]    |
| 視覚異常（Abnormal vision）               | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 1 (5.6) [1]      |
| 耳の障害（Ear disorder）                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 耳痛（Ear pain）                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 0 (0.0) [0]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 1 (5.6) [1]         | 1 (5.6) [1]   | 8 (44.4) [12]     | 8 (44.4) [12]    | 9 (50.0) [10]                      | 9 (50.0) [10]    |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]   | 1 (5.6) [1]       | 1 (5.6) [1]      | 1 (5.6) [1]                        | 0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-59 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | 重症度                                     | ケトコナゾール<br>群                    | エスゾピクロン<br>群                     | エスゾピクロン＋<br>ケトコナゾール群             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                         | 18                              | 18                               | 18                               |
| 合計                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (16.7)<br>7 (38.9)<br>0 (0.0) | 3 (16.7)<br>14 (77.8)<br>1 (5.6) | 6 (33.3)<br>12 (66.7)<br>0 (0.0) |
| <u>全身系</u><br><u>（Body as a Whole）</u>   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (11.1)<br>5 (27.8)<br>0 (0.0) | 6 (33.3)<br>2 (11.1)<br>0 (0.0)  | 6 (33.3)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 背部痛（Back pain）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 1 (5.6)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)    |
| 胸痛（Chest pain）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (5.6)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)  | 4 (22.2)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感染（Infection）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (11.1)<br>0 (0.0)  | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 注射部位出血<br>（Injection site<br>hemorrhage） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 注射部位疼痛<br>（Injection site pain）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| <u>心臓血管系</u><br><u>（Cardiovascular）</u>  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-59 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン＋<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 18           | 18           | 18                   |
| 静脈炎（Phlebitis）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 血管拡張<br>（Vasodilatation）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 消化器系（Digestive）                     | 軽度（Mild）      | 4 (22.2)     | 9 (50.0)     | 8 (44.4)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 5 (27.8)     | 5 (27.8)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 便秘（Constipation）                    | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 3 (16.7)     | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 下痢（Diarrhea）                        | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 軽度（Mild）      | 2 (11.1)     | 3 (16.7)     | 2 (11.1)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 悪心（Nausea）                          | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 3 (16.7)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-59 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン＋<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 18           | 18           | 18                   |
| 神経系（Nervous）                        | 軽度（Mild）      | 4 (22.2)     | 4 (22.2)     | 7 (38.9)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (11.1)     | 13 (72.2)    | 11 (61.1)            |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
| 錯乱（Confusion）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| うつ病（Depression）                     | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 3 (16.7)     | 5 (27.8)     | 11 (61.1)            |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 2 (11.1)     | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 多幸症（Euphoria）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 不眠症（Insomnia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 2 (11.1)     | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度（Mild）      | 2 (11.1)     | 5 (27.8)     | 6 (33.3)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (11.1)     | 12 (66.7)    | 10 (55.6)            |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 2 (11.1)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 3 (16.7)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 2 (11.1)             |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 鼻出血（Epistaxis）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 2 (11.1)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-59 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン＋<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 18           | 18           | 18                   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 軽度（Mild）      | 4 (22.2)     | 1 (5.6)      | 4 (22.2)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| ざ瘡（Acne）                            | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| そう痒症（Pruritus）                      | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 2 (11.1)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 発疹（Rash）                            | 軽度（Mild）      | 2 (11.1)     | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 7 (38.9)     | 6 (33.3)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 3 (16.7)             |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 耳の障害（Ear disorder）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 耳痛（Ear pain）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 1 (5.6)      | 7 (38.9)     | 6 (33.3)             |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 3 (16.7)             |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-59 重症度別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |               | 18           | 18           | 18                   |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                          | ケトコナゾール<br>群                                           | エスゾピクロン<br>群                                           | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 18                                                     | 18                                                     | 18                                                     |
| 合計                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>5 (27.8) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>18 (100.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>18 (100.0) |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (16.7)<br>1 (5.6)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 4 (22.2)<br>1 (5.6)<br>2 (11.1)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)  | 3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)  |
| 腹痛 (Abdominal pain)                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury)      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 無力症 (Asthenia)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)    |
| 背部痛 (Back pain)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胸痛 (Chest pain)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| インフルエンザ症候群<br>(Flu syndrome)        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

(添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | 重症度        | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|------------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                                   |            | 18           | 18           | 18                   |
| 頭痛（Headache）                             | 関連なし       | 1 (5.6)      | 3 (16.7)     | 1 (5.6)              |
|                                          | 不明         | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 2 (11.1)     | 2 (11.1)     | 2 (11.1)             |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 感染（Infection）                            | 関連なし       | 2 (11.1)     | 2 (11.1)     | 0 (0.0)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 注射部位出血<br>（Injection site<br>hemorrhage） | 関連なし       | 0 (0.0)      | 2 (11.1)     | 0 (0.0)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 注射部位疼痛<br>（Injection site pain）          | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）                | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 静脈炎（Phlebitis）                           | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 血管拡張<br>（Vasodilatation）                 | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 消化器系（Digestive）                          | 関連なし       | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                          | 不明         | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                          | 関連あるかもしれない | 3 (16.7)     | 3 (16.7)     | 2 (11.1)             |
|                                          | おそらく関連あり   | 1 (5.6)      | 5 (27.8)     | 4 (22.2)             |
|                                          | 関連あり       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度        | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |            | 18           | 18           | 18                   |
| 食欲不振（Anorexia）                      | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 2 (11.1)             |
|                                     | おそらく関連あり   | 1 (5.6)      | 3 (16.7)     | 3 (16.7)             |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 便秘（Constipation）                    | 関連なし       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 下痢（Diarrhea）                        | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 関連なし       | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 3 (16.7)     | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
| 悪心（Nausea）                          | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 2 (11.1)             |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）  | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）          | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度        | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |            | 18           | 18           | 18                   |
| 筋骨格系<br>(Musculoskeletal)           | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 2 (11.1)     | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あり       | 3 (16.7)     | 17 (94.4)    | 17 (94.4)            |
| 錯乱（Confusion）                       | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| うつ病（Depression）                     | 関連なし       | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 2 (11.1)             |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 7 (38.9)     | 10 (55.6)            |
| 多幸症（Euphoria）                       | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 2 (11.1)             |
| 協調運動障害<br>（Incoordination）          | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                          | ケトコナゾール<br>群                                         | エスゾピクロン<br>群                                          | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 18                                                   | 18                                                    | 18                                                    |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (16.7) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>17 (94.4) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>15 (83.3) |
| 会話障害<br>（Speech disorder）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (11.1)  |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 2 (11.1)<br>0 (0.0)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻出血（Epistaxis）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| しゃっくり（Hiccup）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (5.6)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (16.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度        | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |            | 18           | 18           | 18                   |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 関連なし       | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 関連なし       | 2 (11.1)     | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 1 (5.6)      | 2 (11.1)             |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| ざ瘡（Acne）                            | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| そう痒症（Pruritus）                      | 関連なし       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 発疹（Rash）                            | 関連なし       | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 1 (5.6)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 2 (11.1)     | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あり       | 1 (5.6)      | 6 (33.3)     | 8 (44.4)             |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 1 (5.6)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
| 耳の障害（Ear disorder）                  | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-60 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-023 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度        | ケトコナゾール<br>群 | エスゾピクロン<br>群 | エスゾピクロン+<br>ケトコナゾール群 |
|-------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------------|
| 解析対象例数                              |            | 18           | 18           | 18                   |
| 耳痛（Ear pain）                        | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                      | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 2 (11.1)     | 1 (5.6)              |
|                                     | 関連あり       | 1 (5.6)      | 6 (33.3)     | 8 (44.4)             |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 関連なし       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (5.6)              |
|                                     | 不明         | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あるかもしれない | 0 (0.0)      | 1 (5.6)      | 0 (0.0)              |
|                                     | おそらく関連あり   | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |
|                                     | 関連あり       | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.3.4.6 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-61 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-024 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              | フルラゼパム       |              |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 |              |              | 2 mg 群       |              | 3 mg 群       |              | 30 mg 群      |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                          | 12           |              | 12           |              | 12           |              | 12           |              |
| 合計                              | 5 (41.7) [8] | 4 (33.3) [6] | 4 (33.3) [6] | 3 (25.0) [4] | 4 (33.3) [5] | 3 (25.0) [4] | 6 (50.0) [7] | 5 (41.7) [6] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 3 (25.0) [3] | 2 (16.7) [2] | 1 (8.3) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 無力症（Asthenia）                   | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頭痛（Headache）                    | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 3 (25.0) [3] | 3 (25.0) [3] | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |

（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-62 重症度別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|----------|----------|-------------------|
|                                 |               |          | 2 mg 群   | 3 mg 群   |                   |
| 解析対象例数                          |               | 12       | 12       | 12       | 12                |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 4 (33.3) | 2 (16.7) | 3 (25.0) | 5 (41.7)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-62 重症度別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|---------|---------|-------------------|
|                                 |               |          | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |               | 12       | 12      | 12      | 12                |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 軽度（Mild）      | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-62 重症度別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                 |               |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |               | 12      | 12      | 12      | 12                |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 2 (16.7)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 2 (16.7)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-63 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|-------------------|
|                                 |                         |          | 2 mg 群   | 3 mg 群   |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 12       | 12       | 12                |
| 合計                              | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 3 (25.0) | 1 (8.3)  | 2 (16.7) | 4 (33.3)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3)  | 2 (16.7) | 1 (8.3)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 1 (8.3)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-63 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|---------|---------|-------------------|
|                                 |                         |          | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 12       | 12      | 12      | 12                |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 1 (8.3)  | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)  | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)  | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-63 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                 |                         |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 12      | 12      | 12      | 12                |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 関連なし                    | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-63 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-024 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン                                              |                                                     | フルラゼパム<br>30 mg 群                                   |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                  |                                              |                                                     | 2 mg 群                                               | 3 mg 群                                              |                                                     |
| 解析対象例数                           |                                              | 12                                                  | 12                                                   | 12                                                  | 12                                                  |
| 鼻炎（Rhinitis）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (16.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0) |
| 泌尿器系（Urogenital）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Urinary frequency）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（添付資料 5.3.4.1.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-64 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-059 試験）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                           | プラセボ群        |              | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |              |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                                                                 | 有害事象         | 副作用          | 有害事象              | 副作用          |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                          |              |              |                   |              |
| 解析対象例数                                                                          | 32           |              | 31                |              |
| 合計                                                                              | 4 (12.5) [5] | 4 (12.5) [5] | 4 (12.5) [5]      | 4 (12.5) [5] |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                         | 3 (9.4) [3]  | 3 (9.4) [3]  | 3 (9.4) [3]       | 3 (9.4) [3]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                                 | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]       | 1 (3.1) [1]  |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                 | 2 (6.3) [2]  | 2 (6.3) [2]  | 2 (6.3) [2]       | 2 (6.3) [2]  |
| <u>全身障害および投与局所状態<br/>（General disorders and administration site conditions）</u> | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]       | 1 (3.1) [1]  |
| 疲労（Fatigue）                                                                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 嗜眠（Lethargy）                                                                    | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]       | 1 (3.1) [1]  |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                          | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]       | 1 (3.1) [1]  |
| 失見当識（Disorientation）                                                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 振戦（Tremor）                                                                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 回転性めまい（Vertigo）                                                                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 霧視（Vision blurred）                                                              | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]  | 1 (3.1) [1]       | 1 (3.1) [1]  |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |
| 易刺激性（Irritability）                                                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.4.6 の表 13.1, 表 13.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver. 8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。発現した有害事象の重症度はすべて軽度（mild）であった。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-65 重症度別及び因果関係別の有害事象発現率（外国 190-059 試験）

| 器官別大分類（SOC）／<br>基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 重症度      |      |               |      | 合計   |      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|------|---------------|------|------|------|
|                                                                            | 軽度（Mild） |      | 中等度（Moderate） |      |      |      |
| 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                                                    | 関連なし     | 関連あり | 関連なし          | 関連あり | 関連なし | 関連あり |
| 合計                                                                         | 13       | 25   | 6             | 0    | 19   | 25   |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u>                   | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                                                     | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                    | 2        | 11   | 0             | 0    | 2    | 11   |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                            | 1        | 8    | 0             | 0    | 1    | 8    |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                            | 0        | 3    | 0             | 0    | 0    | 3    |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions）</u> | 4        | 4    | 2             | 0    | 6    | 4    |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 4        | 2    | 2             | 0    | 6    | 2    |
| 嗜眠（Lethargy）                                                               | 0        | 2    | 0             | 0    | 0    | 2    |
| <u>免疫系障害（Immune system disorders）</u>                                      | 2        | 0    | 1             | 0    | 3    | 0    |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）                                                 | 2        | 0    | 1             | 0    | 3    | 0    |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                     | 2        | 9    | 3             | 0    | 5    | 9    |
| 頭痛（Headache）                                                               | 1        | 0    | 1             | 0    | 2    | 0    |
| 不眠症（Insomnia）                                                              | 1        | 0    | 2             | 0    | 3    | 0    |
| 失見当識（Disorientation）                                                       | 0        | 1    | 0             | 0    | 0    | 1    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                          | 0        | 3    | 0             | 0    | 0    | 3    |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 0        | 2    | 0             | 0    | 0    | 2    |
| 振戦（Tremor）                                                                 | 0        | 1    | 0             | 0    | 0    | 1    |
| 回転性めまい（Vertigo）                                                            | 0        | 1    | 0             | 0    | 0    | 1    |
| 霧視（Vision blurred）                                                         | 0        | 1    | 0             | 0    | 0    | 1    |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                         | 1        | 1    | 0             | 0    | 1    | 1    |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                                                       | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |
| 易刺激性（Irritability）                                                         | 0        | 1    | 0             | 0    | 0    | 1    |
| <u>呼吸器、胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u>      | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                                      | 1        | 0    | 0             | 0    | 1    | 0    |

数値は発現件数

（添付資料 5.3.5.4.6 の表 13.5 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver. 8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related to study drug）」「関連あり（related to study drug）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-66 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-029 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群          |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                            | 有害事象           | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                     | 47             |                   | 48                |                   |
| 合計                                                         | 21 (44.7) [58] | －                 | 23 (47.9) [53]    | －                 |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                | 13 (27.7) [30] | －                 | 13 (27.1) [22]    | －                 |
| 頭痛（Headache）                                               | 9 (19.1) [20]  | －                 | 7 (14.6) [13]     | －                 |
| 疼痛（Pain）                                                   | 1 (2.1) [2]    | －                 | 2 (4.2) [3]       | －                 |
| 無力症（Asthenia）                                              | 2 (4.3) [2]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）                                   | 2 (4.3) [2]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| ホルモン値変動（Hormone level altered）                             | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [2]       | －                 |
| 事故による外傷（Accidental injury）                                 | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| アレルギー反応（Allergic reaction）                                 | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| 背部痛（Back pain）                                             | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| なごり作用（Hangover effect）                                     | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 感染（Infection）                                              | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 頸部痛（Neck pain）                                             | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>                               | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 高血圧（Hypertension）                                          | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                     | 8 (17.0) [9]   | －                 | 4 (8.3) [4]       | －                 |
| 齲歯（Tooth caries）                                           | 1 (2.1) [1]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| 嘔吐（Vomiting）                                               | 2 (4.3) [2]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 下痢（Diarrhea）                                               | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                            | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 消化不良（Dyspepsia）                                            | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                       | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                            | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 肝機能検査異常（Liver function tests abnormal）                     | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                                  | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 悪心（Nausea）                                                 | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 口腔モニリア症（Oral moniliasis）                                   | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 1 (2.1) [2]    | －                 | 2 (4.2) [2]       | －                 |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                         | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| ヨウ素アイソトープ摂取増加<br>（Iodine isotope uptake increased）         | 0 (0.0) [0]    | －                 | 1 (2.1) [1]       | －                 |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                                  | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                                  | 1 (2.1) [1]    | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 2 (4.3) [2]    | －                 | 2 (4.2) [5]       | －                 |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 1 (2.1) [1]    | －                 | 1 (2.1) [4]       | －                 |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-68 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-66 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群          |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象           | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 47             |                   | 48                |                   |
| 合計                              | 21 (44.7) [58] | —                 | 23 (47.9) [53]    | —                 |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 1 (2.1) [1]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 0 (0.0) [0]    | —                 | 1 (2.1) [1]       | —                 |
| 神経系（Nervous）                    | 2 (4.3) [4]    | —                 | 3 (6.3) [5]       | —                 |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 1 (2.1) [2]    | —                 | 1 (2.1) [1]       | —                 |
| 不眠症（Insomnia）                   | 0 (0.0) [0]    | —                 | 1 (2.1) [2]       | —                 |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 1 (2.1) [1]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 不安（Anxiety）                     | 0 (0.0) [0]    | —                 | 1 (2.1) [1]       | —                 |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 0 (0.0) [0]    | —                 | 1 (2.1) [1]       | —                 |
| 傾眠（Somnolence）                  | 1 (2.1) [1]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 6 (12.8) [7]   | —                 | 11 (22.9) [12]    | —                 |
| 感染（Infection）                   | 4 (8.5) [5]    | —                 | 4 (8.3) [4]       | —                 |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 0 (0.0) [0]    | —                 | 4 (8.3) [5]       | —                 |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 1 (2.1) [1]    | —                 | 3 (6.3) [3]       | —                 |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 1 (2.1) [1]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 1 (2.1) [1]    | —                 | 3 (6.3) [3]       | —                 |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]    | —                 | 3 (6.3) [3]       | —                 |
| 結膜炎（Conjunctivitis）             | 1 (2.1) [1]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 1 (2.1) [2]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |
| 陰茎障害（Penis disorder）            | 1 (2.1) [2]    | —                 | 0 (0.0) [0]       | —                 |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象を付表 2.7.6-68 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-67 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                            | エスゾピクロン<br>3 mg 群                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 47                               | 48                                |
| 合計                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 9 (19.1)<br>11 (23.4)<br>1 (2.1) | 12 (25.0)<br>11 (22.9)<br>0 (0.0) |
| 全身系（Body as a Whole）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (12.8)<br>6 (12.8)<br>1 (2.1)  | 4 (8.3)<br>9 (18.8)<br>0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (14.9)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0)   | 1 (2.1)<br>6 (12.5)<br>0 (0.0)    |
| 疼痛（Pain）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)     |
| 無力症（Asthenia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)     |
| ホルモン値変動<br>（Hormone level altered） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 事故による外傷（Accidental injury）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)     |
| アレルギー反応（Allergic reaction）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 背部痛（Back pain）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| なごり作用（Hangover effect）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 頸部痛（Neck pain）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-67 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|--------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                     |               | 47      | 48                |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 高血圧（Hypertension）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 消化器系（Digestive）                            | 軽度（Mild）      | 4 (8.5) | 2 (4.2)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 4 (8.5) | 2 (4.2)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 齲歯（Tooth caries）                           | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 1 (2.1)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (4.3) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (2.1)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                       | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (2.1)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                  | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-67 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群             |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                             |                                         | 47                            | 48                            |
| 口腔モニリア症（Oral moniliasis）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ヨウ素アイソトープ摂取増加<br>（Iodine isotope uptake increased） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0) | 2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋肉痛（Myalgia）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節痛（Arthralgia）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経系（Nervous）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (4.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (6.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-67 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>3 mg 群              |
|----------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                         | 47                             | 48                             |
| 異常な夢（Abnormal dreams）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 不安（Anxiety）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| リビドー減退（Libido decreased）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (10.6)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0) | 8 (16.7)<br>3 (6.3)<br>0 (0.0) |
| 感染（Infection）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (6.4)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  | 2 (4.2)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (6.3)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (6.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  | 2 (4.2)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (4.2)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-67 重症度別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 47      | 48                |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 陰茎障害（Penis disorder）            | 軽度（Mild）      | 1 (2.1) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 47                                                    | 48                                                    |
| 合計                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>17 (36.2)<br>2 (4.3)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>17 (35.4)<br>4 (8.3)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1) |
| 全身系（Body as a Whole）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>10 (21.3)<br>1 (2.1)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>11 (22.9)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頭痛（Headache）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>7 (14.9)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>6 (12.5)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 疼痛（Pain）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| ホルモン値変動<br>（Hormone level altered） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 事故による外傷（Accidental injury）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 47                                                   | 48                                                  |
| アレルギー反応（Allergic reaction）      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 背部痛（Back pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| なごり作用（Hangover effect）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染（Infection）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心臓血管系（Cardiovascular）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 高血圧（Hypertension）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 消化器系（Digestive）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>5 (10.6)<br>3 (6.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>3 (6.3)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                     |                                              | 47                                                  | 48                                                  |
| 齲歯（Tooth caries）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 下痢（Diarrhea）                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                             |                                              | 47                                                  | 48                                                  |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口腔モニリア症（Oral moniliasis）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低血糖症（Hypoglycemia）                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ヨウ素アイソトープ摂取増加<br>（Iodine isotope uptake increased） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 47                                                  | 48                                                  |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経系（Nervous）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (4.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (4.2)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 47                                                   | 48                                                   |
| 不安（Anxiety）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>5 (10.6)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (2.1)<br>8 (16.7)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染（Infection）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>4 (8.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>4 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>2 (4.2)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (2.1)<br>2 (4.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-68 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-029 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 47                                                  | 48                                                  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1)<br>1 (2.1) |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 陰茎障害（Penis disorder）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.5 の表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-69 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-126 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | プラセボ群         |            | エスゾピクロン       |               |               |               |               |               |               |               | ゾルピデム         |               |
|----------------------------------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                    |               |            | 1 mg 群        |               | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 合計            |               | 10 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                             | 有害事象          | 副作用        | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                                             | 71            |            | 70            |               | 69            |               | 68            |               | 71            |               | 70            |               |
| 合計                                                 | 12 (16.9)[15] | 5 (7.0)[7] | 16 (22.9)[18] | 10 (14.3)[12] | 16 (23.2)[27] | 12 (17.4)[19] | 18 (26.5)[26] | 15 (22.1)[23] | 29 (40.8)[71] | 22 (31.0)[54] | 13 (18.6)[22] | 11 (15.7)[17] |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br>(Infections and infestations) | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 2 (2.9)[2]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.5)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 4 (5.6)[4]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                             | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.5)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (4.2)[3]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 口腔ヘルペス (Oral herpes)                               | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>精神障害</u><br>(Psychiatric disorders)             | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[2]    |
| 不安 (Anxiety)                                       | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[2]    |
| <u>神経系障害</u><br>(Nervous system disorders)         | 4 (5.6)[6]    | 4 (5.6)[6] | 5 (7.1)[6]    | 5 (7.1)[6]    | 9 (13.0)[13]  | 9 (13.0)[13]  | 15 (22.1)[22] | 15 (22.1)[22] | 18 (25.4)[41] | 18 (25.4)[41] | 8 (11.4)[10]  | 8 (11.4)[10]  |
| 前向性健忘<br>(Anterograde amnesia)                     | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 運動緩慢 (Bradykinesia)                                | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 浮動性めまい (Dizziness)                                 | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (2.9)[2]    | 2 (2.9)[2]    | 2 (2.8)[2]    | 2 (2.8)[2]    | 3 (4.3)[3]    | 3 (4.3)[3]    |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                   | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[2] | 4 (5.7)[5]    | 4 (5.7)[5]    | 6 (8.7)[8]    | 6 (8.7)[8]    | 11 (16.2)[12] | 11 (16.2)[12] | 12 (16.9)[25] | 12 (16.9)[25] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 頭痛 (Headache)                                      | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.5)[1]    | 1 (1.5)[1]    | 2 (2.8)[2]    | 2 (2.8)[2]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 記憶障害<br>(Memory impairment)                        | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 傾眠 (Somnolence)                                    | 2 (2.8)[2]    | 2 (2.8)[2] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 3 (4.3)[4]    | 3 (4.3)[4]    | 4 (5.9)[7]    | 4 (5.9)[7]    | 7 (9.9)[12]   | 7 (9.9)[12]   | 3 (4.3)[4]    | 3 (4.3)[4]    |
| <u>眼障害 (Eye disorders)</u>                         | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 眼の異常感<br>(Abnormal sensation in eye)               | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>心臓障害 (Cardiac disorders)</u>                    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 第一度房室ブロック<br>(Atrioventricular block first degree) | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-3, 表 14.3.1-4 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-69 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                  | プラセボ群         |            | エスゾピクロン       |               |               |               |               |               |               |               | ゾルピデム         |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                                            |               |            | 1 mg 群        |               | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 合計            |               | 10 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                                     | 有害事象          | 副作用        | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                                                                                     | 71            |            | 70            |               | 69            |               | 68            |               | 71            |               | 70            |               |
| 合計                                                                                         | 12 (16.9)[15] | 5 (7.0)[7] | 16 (22.9)[18] | 10 (14.3)[12] | 16 (23.2)[27] | 12 (17.4)[19] | 18 (26.5)[26] | 15 (22.1)[23] | 29 (40.8)[71] | 22 (31.0)[54] | 13 (18.6)[22] | 11 (15.7)[17] |
| 徐脈（Bradycardia）                                                                            | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[2]    | 1 (1.4)[2]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 洞性徐脈（Sinus bradycardia）                                                                    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u><br><u>（Respiratory, thoracic and</u><br><u>mediastinal disorders）</u> | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (4.4)[3]    | 1 (1.5)[1]    | 3 (4.2)[3]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 咳嗽（Cough）                                                                                  | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.5)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 逆流性喉頭炎<br>（Reflux laryngitis）                                                              | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.5)[1]    | 1 (1.5)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 口腔咽頭痛<br>（Oropharyngeal pain）                                                              | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.5)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>胃腸障害</u><br><u>（Gastrointestinal disorders）</u>                                         | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (2.8)[2]    | 1 (1.4)[1]    | 2 (2.9)[3]    | 1 (1.4)[2]    |
| 口唇炎（Cheilitis）                                                                             | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 下痢（Diarrhoea）                                                                              | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| 悪心（Nausea）                                                                                 | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 嘔吐（Vomiting）                                                                               | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| <u>肝胆道系障害</u><br><u>（Hepatobiliary disorders）</u>                                          | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 肝機能異常<br>（Hepatic function abnormal）                                                       | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| <u>皮膚および皮下組織障害</u><br><u>（Skin and subcutaneous tissue</u><br><u>disorders）</u>            | 3 (4.2)[3]    | 0 (0.0)[0] | 3 (4.3)[3]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (2.9)[3]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 5 (7.0)[6]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| ざ瘡（Acne）                                                                                   | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-3, 表 14.3.1-4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-69 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                         | プラセボ群         |            | エスゾピクロン       |               |               |               |               |               |               |               | ゾルピデム         |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                                   |               |            | 1 mg 群        |               | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 合計            |               | 10 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                            | 有害事象          | 副作用        | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                                                                            | 71            |            | 70            |               | 69            |               | 68            |               | 71            |               | 70            |               |
| 合計                                                                                | 12 (16.9)[15] | 5 (7.0)[7] | 16 (22.9)[18] | 10 (14.3)[12] | 16 (23.2)[27] | 12 (17.4)[19] | 18 (26.5)[26] | 15 (22.1)[23] | 29 (40.8)[71] | 22 (31.0)[54] | 13 (18.6)[22] | 11 (15.7)[17] |
| 接触性皮膚炎<br>(Dermatitis contact)                                                    | 2 (2.8)[2]    | 0 (0.0)[0] | 2 (2.9)[2]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (4.2)[3]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| 発疹 (Rash)                                                                         | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 皮膚反応 (Skin reaction)                                                              | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and<br>connective tissue disorders)      | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| 背部痛 (Back pain)                                                                   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                                   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br>(General disorders and<br>administration site conditions) | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 3 (4.3)[4]    | 3 (4.3)[4]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 4 (5.6)[5]    | 4 (5.6)[5]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 異常感 (Feeling abnormal)                                                            | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 3 (4.3)[4]    | 3 (4.3)[4]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (4.2)[4]    | 3 (4.2)[4]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 倦怠感 (Malaise)                                                                     | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    |
| 口渇 (Thirst)                                                                       | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                      | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 3 (4.3)[5]    | 2 (2.9)[3]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 4 (5.6)[6]    | 2 (2.8)[3]    | 1 (1.4)[2]    | 0 (0.0)[0]    |
| アラニン・アミノトランスフ<br>ェラーゼ増加 (Alanine<br>aminotransferase increased)                   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| アスパラギン酸アミノトラン<br>スフェラーゼ増加 (Aspartate<br>aminotransferase increased)               | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |

(添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-3, 表 14.3.1-4 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-69 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群         |            | エスゾピクロン       |               |               |               |               |               |               |               | ゾルピデム         |               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                                      |               |            | 1 mg 群        |               | 2 mg 群        |               | 3 mg 群        |               | 合計            |               | 10 mg 群       |               |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                               | 有害事象          | 副作用        | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象          | 副作用           |
| 解析対象例数                                                               | 71            |            | 70            |               | 69            |               | 68            |               | 71            |               | 70            |               |
| 合計                                                                   | 12 (16.9)[15] | 5 (7.0)[7] | 16 (22.9)[18] | 10 (14.3)[12] | 16 (23.2)[27] | 12 (17.4)[19] | 18 (26.5)[26] | 15 (22.1)[23] | 29 (40.8)[71] | 22 (31.0)[54] | 13 (18.6)[22] | 11 (15.7)[17] |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood creatine phosphokinase increased）             | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 血中乳酸脱水素酵素増加（Blood lactate dehydrogenase increased）                   | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                           | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 2 (2.8)[2]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Gamma-glutamyltransferase increased）              | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                      | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 血小板数増加（Platelet count increased）                                     | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0]    |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |
| 眼外傷（Eye injury）                                                      | 1 (1.4)[1]    | 0 (0.0)[0] | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    | 0 (0.0)[0]    |

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-3、表 14.3.1-4 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                 | 重症度 | プラセボ群          | エスゾピクロン        |                |                |                | ゾルピデム          |
|-----------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                           |     |                | 1 mg 群         | 2 mg 群         | 3 mg 群         | 合計             |                |
| 解析対象例数                                                    |     | 71             | 70             | 69             | 68             | 71             | 70             |
| 合計                                                        | 軽度  | 12 (16.9) [15] | 16 (22.9) [18] | 15 (21.7) [26] | 18 (26.5) [26] | 28 (39.4) [70] | 13 (18.6) [22] |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br><u>(Infections and infestations)</u> | 軽度  | 1 (1.4) [1]    | 2 (2.9) [2]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.5) [1]    | 3 (4.2) [3]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                     | 軽度  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.5) [1]    | 2 (2.8) [2]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                                       | 軽度  | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                        | 軽度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [2]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 不安（Anxiety）                                               | 軽度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [2]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| <u>神経系障害</u><br><u>(Nervous system disorders)</u>         | 軽度  | 4 (5.6) [6]    | 5 (7.1) [6]    | 9 (13.0) [13]  | 15 (22.1) [22] | 18 (25.4) [41] | 8 (11.4) [10]  |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 前向性健忘（Anterograde amnesia）                                | 軽度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
| 運動緩慢（Bradykinesia）                                        | 軽度  | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 中等度 | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |
|                                                           | 高度  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | 重症度 | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |                |                | ゾルピデム       |
|----------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|-------------|
|                                                    |     |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群         | 合計             | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                             |     | 71          | 70          | 69          | 68             | 71             | 70          |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                  | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.9) [2]    | 2 (2.8) [2]    | 3 (4.3) [3] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                    | 軽度  | 1 (1.4) [2] | 4 (5.7) [5] | 6 (8.7) [8] | 11 (16.2) [12] | 12 (16.9) [25] | 1 (1.4) [1] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 頭痛（Headache）                                       | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.5) [1]    | 2 (2.8) [2]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 記憶障害（Memory impairment）                            | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 傾眠（Somnolence）                                     | 軽度  | 2 (2.8) [2] | 1 (1.4) [1] | 4 (4.3) [4] | 4 (5.9) [7]    | 7 (9.9) [12]   | 3 (4.3) [4] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 眼障害（Eye disorders）                                 | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 眼の異常感<br>（Abnormal sensation in eye）               | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 心臓障害（Cardiac disorders）                            | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [2]    | 1 (1.4) [1] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
| 第一度房室ブロック<br>（Atrioventricular block first degree） | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1] |
|                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |
|                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度 | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                    |     |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                             |     | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| 徐脈（Bradycardia）                                                    | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [2] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 洞性徐脈（Sinus bradycardia）                                            | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 3 (4.4) [3] | 3 (4.2) [3] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.5) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 逆流性喉頭炎（Reflux laryngitis）                                          | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.5) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                          | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.5) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）                                   | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.8) [2] | 2 (2.9) [3] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 口唇炎（Cheilitis）                                                     | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 下痢（Diarrhoea）                                                      | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>               | 重症度 | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|---------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                         |     |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                  |     | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| 悪心（Nausea）                                              | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 嘔吐（Vomiting）                                            | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                         | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                        | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders） | 軽度  | 3 (4.2) [3] | 3 (4.3) [3] | 2 (2.9) [3] | 0 (0.0) [0] | 5 (7.0) [6] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| ざ瘡（Acne）                                                | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                              | 軽度  | 2 (2.8) [2] | 2 (2.9) [2] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 3 (4.2) [3] | 1 (1.4) [1] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                                                | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 皮膚反応（Skin reaction）                                     | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                         | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | 重症度 | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                |     |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                                         |     | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)      | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 背部痛 (Back pain)                                                                | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                                | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br>(General disorders and administration site conditions) | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 3 (4.3) [4] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 4 (5.6) [5] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 異常感 (Feeling abnormal)                                                         | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 3 (4.3) [4] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 3 (4.2) [4] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 倦怠感 (Malaise)                                                                  | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 口渇 (Thirst)                                                                    | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                                   | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 3 (4.3) [5] | 0 (0.0) [0] | 5 (5.6) [6] | 1 (1.4) [2] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)                    | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-70 重症度別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度 | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                    |     |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                             |     | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Aspartate aminotransferase increased）        | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood creatine phosphokinase increased）           | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 血中乳酸脱水素酵素増加（Blood lactate dehydrogenase increased）                 | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                         | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.8) [2] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Gamma-glutamyltransferase increased）            | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                    | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 血小板数増加（Platelet count increased）                                   | 軽度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 傷害, 中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural complications） | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 眼外傷（Eye injury）                                                    | 軽度  | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 中等度 | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                    | 高度  | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-5 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>        | プラセボ群                                     | エスゾピクロン                                   |                                            |                                              |                                                 | ゾルピデム                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                    |                                |                                           | 1 mg 群                                    | 2 mg 群                                     | 3 mg 群                                       | 合計                                              | 10 mg 群                                    |
| 解析対象例数                                             |                                | 71                                        | 70                                        | 69                                         | 68                                           | 71                                              | 70                                         |
| 合計                                                 | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 3 (4.2) [4]<br>2 (2.8) [3]<br>7 (9.9) [8] | 4 (5.7) [5]<br>6 (8.6) [7]<br>6 (8.6) [6] | 6 (8.7) [10]<br>6 (8.7) [9]<br>4 (5.8) [8] | 13 (19.1) [18]<br>2 (2.9) [5]<br>3 (4.4) [3] | 14 (19.7) [33]<br>8 (11.3) [21]<br>7 (9.9) [17] | 7 (10.0) [8]<br>4 (5.7) [9]<br>2 (2.9) [5] |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br>(Infections and infestations) | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (2.9) [2] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (5.6) [4]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                             | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (4.2) [3]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 口腔ヘルペス (Oral herpes)                               | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| <u>精神障害 (Psychiatric disorders)</u>                | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 不安 (Anxiety)                                       | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系障害</u><br>(Nervous system disorders)         | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 3 (4.2) [4]<br>1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0] | 4 (5.7) [5]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 6 (8.7) [10]<br>3 (4.3) [3]<br>0 (0.0) [0] | 13 (19.1) [18]<br>2 (2.9) [4]<br>0 (0.0) [0] | 14 (19.7) [33]<br>4 (5.6) [8]<br>0 (0.0) [0]    | 5 (7.1) [5]<br>3 (4.3) [5]<br>0 (0.0) [0]  |
| 前向性健忘<br>(Anterograde amnesia)                     | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 運動緩慢 (Bradykinesia)                                | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり (probably related)」 「関連あるかもしれない (possibly related)」 「関連なし (not related)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>        | プラセボ群                                     | エスゾピクロン                                   |                                           |                                              |                                              | ゾルピデム                                     |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                    |                                |                                           | 1 mg 群                                    | 2 mg 群                                    | 3 mg 群                                       | 合計                                           | 10 mg 群                                   |
| 解析対象例数                                             |                                | 71                                        | 70                                        | 69                                        | 68                                           | 71                                           | 70                                        |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                  | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.5) [1]<br>1 (1.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]<br>2 (2.9) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                    | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (4.3) [4]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 5 (7.2) [7]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 11 (16.2) [12]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 11 (15.5) [23]<br>1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 頭痛（Headache）                                       | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>2 (2.8) [2]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 記憶障害（Memory impairment）                            | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 傾眠（Somnolence）                                     | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 1 (1.4) [1]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.9) [3]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 3 (4.4) [5]<br>1 (1.5) [2]<br>0 (0.0) [0]    | 5 (7.0) [9]<br>2 (2.8) [3]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.4) [1]<br>2 (2.9) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 眼障害（Eye disorders）                                 | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 眼の異常感<br>（Abnormal sensation in eye）               | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 心臓障害（Cardiac disorders）                            | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 第一度房室ブロック<br>（Atrioventricular block first degree） | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「関連なし（not related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>        | プラセボ群                                     | エスゾピクロン                                   |                                           |                                           |                                           | ゾルピデム                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                            |                                |                                           | 1 mg 群                                    | 2 mg 群                                    | 3 mg 群                                    | 合計                                        | 10 mg 群                                   |
| 解析対象例数                                                                                     |                                | 71                                        | 70                                        | 69                                        | 68                                        | 71                                        | 70                                        |
| 徐脈（Bradycardia）                                                                            | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 洞性徐脈（Sinus bradycardia）                                                                    | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害</u><br><u>（Respiratory, thoracic and</u><br><u>mediastinal disorders）</u> | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1]<br>2 (2.9) [2] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>2 (2.8) [2] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 咳嗽（Cough）                                                                                  | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 逆流性喉頭炎（Reflux laryngitis）                                                                  | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                                                   | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.5) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>胃腸障害</u><br><u>（Gastrointestinal disorders）</u>                                         | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [2]<br>1 (1.4) [1] |
| 口唇炎（Cheilitis）                                                                             | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 下痢（Diarrhoea）                                                                              | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「関連なし（not related）」

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                 |                         |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                                          |                         | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| 悪心（Nausea）                                                                      | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 嘔吐（Vomiting）                                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| <u>肝胆道系障害</u><br><u>（Hepatobiliary disorders）</u>                               | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 肝機能異常<br>（Hepatic function abnormal）                                            | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| <u>皮膚および皮下組織障害</u><br><u>（Skin and subcutaneous tissue</u><br><u>disorders）</u> | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 3 (4.2) [3] | 3 (4.3) [3] | 2 (2.9) [3] | 0 (0.0) [0] | 5 (7.0) [6] | 1 (1.4) [1] |
| ざ瘡（Acne）                                                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                                      | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 2 (2.8) [2] | 2 (2.9) [2] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 3 (4.2) [3] | 1 (1.4) [1] |
| 発疹（Rash）                                                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
| 皮膚反応（Skin reaction）                                                             | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「関連なし（not related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群       | エスゾピクロン     |             |             |             | ゾルピデム       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                |                         |             | 1 mg 群      | 2 mg 群      | 3 mg 群      | 合計          | 10 mg 群     |
| 解析対象例数                                                                         |                         | 71          | 70          | 69          | 68          | 71          | 70          |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders)      | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] |
| 背部痛（Back pain）                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
| 頸部痛（Neck pain）                                                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
| <u>全身障害および投与局所様態</u><br>(General disorders and administration site conditions) | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 3 (4.3) [4] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 4 (5.6) [5] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                          | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 3 (4.3) [4] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 3 (4.2) [4] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 倦怠感（Malaise）                                                                   | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 口渇（Thirst）                                                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                    | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.9) [3] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.8) [3] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [1] | 1 (1.4) [2] | 0 (0.0) [0] | 2 (2.8) [3] | 1 (1.4) [2] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Alanine aminotransferase increased）                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0] |
|                                                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「関連なし（not related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-71 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-126 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>        | プラセボ群                                     | エスゾピクロン                                   |                                           |                                           |                                           | ゾルピデム                                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                               |                                |                                           | 1 mg 群                                    | 2 mg 群                                    | 3 mg 群                                    | 合計                                        | 10 mg 群                                   |
| 解析対象例数                                                        |                                | 71                                        | 70                                        | 69                                        | 68                                        | 71                                        | 70                                        |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Aspartate aminotransferase increased）   | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood creatine phosphokinase increased）      | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血中乳酸脱水素酵素増加（Blood lactate dehydrogenase increased）            | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                    | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Gamma-glutamyltransferase increased）       | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                               | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血小板数増加（Platelet count increased）                              | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] |
| 傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications） | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 眼外傷（Eye injury）                                               | おそらく関連あり<br>関連あるかもしれない<br>関連なし | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1-7 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「おそらく関連あり（probably related）」「関連あるかもしれない（possibly related）」「関連なし（not related）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|----------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                          | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                   | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                   | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                       | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 貧血（Anaemia）                                              | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 鉄欠乏性貧血（Iron deficiency anaemia）                          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 4 (4.8) [4]     | 1 (1.2) [1]    |
| 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）                      | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 狭心症（Angina pectoris）                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 動悸（Palpitations）                                         | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 1 (1.2) [1]    |
| 洞不全症候群（Sick sinus syndrome）                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 上室性期外収縮（Supraventricular extrasystoles）                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 頻脈（Tachycardia）                                          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 耳鳴（Tinnitus）                                             | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                                          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 頭位性回転性めまい（Vertigo positional）                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| <u>内分泌障害（Endocrine disorders）</u>                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                           | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                    | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                    | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                        | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 眼障害（Eye disorders）                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| アレルギー性結膜炎（Conjunctivitis allergic）        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 眼充血（Ocular hyperaemia）                    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 硝子体剥離（Vitreous detachment）                | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）          | 12 (14.3) [12]      | 3 (3.6) [3]    | 9 (11.7) [13]   | 3 (3.9) [7]    | 12 (14.8) [15]     | 5 (6.2) [5]    | 16 (19.3) [19]  | 1 (1.2) [2]    |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）               | 2 (2.4) [2]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 腹痛（Abdominal pain）                        | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）                | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 裂肛（Anal fissure）                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 呼吸臭（Breath odour）                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口唇炎（Cheilitis）                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 便秘（Constipation）                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 齲歯（Dental caries）                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [3]     | 1 (1.3) [3]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 食中毒（Food poisoning）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胃ポリープ（Gastric polyps）                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                     | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                              | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                              | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                                  | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胃炎（Gastritis）                                                       | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 歯肉炎（Gingivitis）                                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 舌炎（Glossitis）                                                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 悪心（Nausea）                                                          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 出血性食道炎（Oesophagitis haemorrhagic）                                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 2 (2.5) [2]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 歯周病（Periodontal disease）                                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 歯周炎（Periodontitis）                                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 逆流性食道炎（Reflux oesophagitis）                                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.6) [2]     | 1 (1.3) [1]    | 3 (3.7) [4]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 舌苔（Tongue coated）                                                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 嘔吐（Vomiting）                                                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 3 (3.6) [3]         | 2 (2.4) [2]    | 5 (6.5) [5]     | 4 (5.2) [4]    | 6 (7.4) [8]        | 4 (4.9) [5]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胸痛（Chest pain）                                                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 疲労（Fatigue）                                                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                           | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                    | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                    | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                        | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 倦怠感 (Malaise)                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.6) [2]     | 2 (2.6) [2]    | 2 (2.5) [3]        | 1 (1.2) [2]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 末梢性浮腫 (Oedema peripheral)                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 発熱 (Pyrexia)                              | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口渇 (Thirst)                               | 2 (2.4) [2]         | 1 (1.2) [1]    | 2 (2.6) [2]     | 2 (2.6) [2]    | 3 (3.7) [3]        | 3 (3.7) [3]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)          | 2 (2.4) [2]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 肝機能異常 (Hepatic function abnormal)         | 2 (2.4) [2]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 免疫系障害 (Immune system disorders)           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 季節性アレルギー (Seasonal allergy)               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)  | 32 (38.1) [42]      | 0 (0.0) [0]    | 23 (29.9) [29]  | 0 (0.0) [0]    | 24 (29.6) [35]     | 0 (0.0) [0]    | 25 (30.1) [38]  | 0 (0.0) [0]    |
| 急性副鼻腔炎 (Acute sinusitis)                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 虫垂炎 (Appendicitis)                        | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 気管支炎 (Bronchitis)                         | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 膀胱炎 (Cystitis)                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.7) [3]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 胃腸炎 (Gastroenteritis)                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 帯状疱疹 (Herpes zoster)                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 麦粒腫 (Hordeolum)                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| インフルエンザ (Influenza)                       | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                    | 22 (26.2) [30]      | 0 (0.0) [0]    | 14 (18.2) [18]  | 0 (0.0) [0]    | 14 (17.3) [17]     | 0 (0.0) [0]    | 18 (21.7) [25]  | 0 (0.0) [0]    |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                         | 3 (3.6) [3]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                     | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                               | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                        | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                        | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                            | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 膿皮症（Pyoderma）                                                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 足部白癬（Tinea pedis）                                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                      | 2 (2.4) [4]         | 0 (0.0) [0]    | 4 (5.2) [4]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (4.9) [6]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| ウイルス性下痢（Viral diarrhoea）                                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 細菌性関節炎（Arthritis bacterial）                                   | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| ウイルス性腸炎（Enterocolitis viral）                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications） | 8 (9.5) [11]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.9) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [5]        | 0 (0.0) [0]    | 7 (8.4) [11]    | 0 (0.0) [0]    |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                       | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 鎖骨骨折（Clavicle fracture）                                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 転倒（Fall）                                                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 手骨折（Hand fracture）                                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 擦過傷（Excoriation）                                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 顔面損傷（Face injury）                                             | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 挫傷（Contusion）                                                 | 2 (2.4) [3]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                    | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                             | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                             | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                                 | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 創傷（Wound）                                                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 熱傷（Thermal burn）                                                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 半月板障害（Meniscus lesion）                                             | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 骨格損傷（Skeletal injury）                                              | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 熱中症（Heat illness）                                                  | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 臨床検査（Investigations）                                               | 13 (15.5) [18]      | 2 (2.4) [2]    | 10 (13.0) [13]  | 3 (3.9) [4]    | 15 (18.5) [19]     | 5 (6.2) [6]    | 10 (12.0) [12]  | 4 (4.8) [5]    |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）        | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラー<br>ゼ増加（Aspartate aminotransferase<br>increased） | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin<br>increased）                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）       | 3 (3.6) [4]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.6) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (4.9) [4]        | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血中カリウム増加（Blood potassium<br>increased）                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 血圧上昇（Blood pressure increased）                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血中トリグリセリド増加（Blood<br>triglycerides increased）                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.6) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血中尿素増加（Blood urea increased）                                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                             | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                      | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                      | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                          | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                           | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                          | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased） | 2 (2.4) [2]         | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                             | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.7) [4]        | 1 (1.2) [2]    | 2 (2.4) [2]     | 1 (1.2) [1]    |
| 尿中血陽性（Blood urine present）                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 2 (2.4) [2]    |
| 肝機能検査異常（Liver function test abnormal）                       | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 好中球数減少（Neutrophil count decreased）                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血小板数減少（Platelet count decreased）                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                    | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.6) [2]     | 1 (1.3) [1]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 心電図 ST-T 部分異常（Electrocardiogram ST-T segment abnormal）      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 尿中蛋白陽性（Protein urine present）                               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 尿中ウロビリルン陽性（Urobilin urine present）                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 尿中ケトン体陽性（Urine ketone body present）                         | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                         | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                         | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                             | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 血中アルカリホスファターゼ増加（Blood alkaline phosphatase increased）          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 痛風（Gout）                                                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 高コレステロール血症（Hypercholesterolaemia）                              | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 高血糖（Hyperglycaemia）                                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 脂質異常症（Dyslipidaemia）                                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 7 (8.3) [7]         | 0 (0.0) [0]    | 4 (5.2) [4]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (9.9) [9]        | 0 (0.0) [0]    | 8 (9.6) [10]    | 0 (0.0) [0]    |
| 関節痛（Arthralgia）                                                | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 関節炎（Arthritis）                                                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (4.9) [4]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                     | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                   | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                    | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                                                              | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                                                       | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                                                                       | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                                                                           | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）                                                                        | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 変形性脊椎症（Spinal osteoarthritis）                                                                                | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）                                                                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（ <u>嚢胞およびポリープを含む</u> ）[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 肝臓血管腫（Haemangioma of liver）                                                                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                                                              | 42 (50.0) [48]      | 38 (45.2) [39] | 49 (63.6) [57]  | 48 (62.3) [55] | 26 (32.1) [27]     | 21 (25.9) [22] | 27 (32.5) [38]  | 25 (30.1) [35] |
| 意識レベルの低下（Depressed level of consciousness）                                                                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                                                              | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 4 (4.8) [5]     | 3 (3.6) [4]    |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                              | 36 (42.9) [37]      | 36 (42.9) [37] | 44 (57.1) [45]  | 44 (57.1) [45] | 15 (18.5) [15]     | 15 (18.5) [15] | 23 (27.7) [23]  | 23 (27.7) [23] |
| てんかん（Epilepsy）                                                                                               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 本態性振戦（Essential tremor）                                                                                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 頭痛（Headache）                                                                                                 | 3 (3.6) [4]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (4.9) [4]        | 3 (3.7) [3]    | 5 (6.0) [6]     | 4 (4.8) [5]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                           | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                    | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                    | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                        | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 意識消失（Loss of consciousness）               | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 片頭痛（Migraine）                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 神経痛（Neuralgia）                            | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                           | 2 (2.4) [2]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                            | 3 (3.6) [4]         | 1 (1.2) [1]    | 6 (7.8) [6]     | 6 (7.8) [6]    | 4 (4.9) [4]        | 3 (3.7) [3]    | 2 (2.4) [2]     | 2 (2.4) [2]    |
| 精神障害（Psychiatric disorders）               | 5 (6.0) [5]         | 1 (1.2) [1]    | 6 (7.8) [6]     | 3 (3.9) [3]    | 4 (4.9) [4]        | 3 (3.7) [3]    | 3 (3.6) [3]     | 1 (1.2) [1]    |
| 不安（Anxiety）                               | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 自殺既遂（Completed suicide）                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| うつ病（Depression）                           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 失見当識（Disorientation）                      | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 不眠症（Insomnia）                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 2 (2.5) [2]        | 2 (2.5) [2]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 悪夢（Nightmare）                             | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| パニック発作（Panic attack）                      | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 不安障害（Anxiety disorder）                    | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 大うつ病（Major depression）                    | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 1 (1.2) [1]    |
| 尿管結石（Calculus ureteric）                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                                    | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                             | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                                             | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                                                 | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 排尿困難（Dysuria）                                                      | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                                          | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 残尿（Residual urine）                                                 | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 呼吸器，胸部および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [3]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| 喘息（Asthma）                                                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口腔咽頭不快感（Oropharyngeal discomfort）                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                          | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）                | 4 (4.8) [5]         | 1 (1.2) [1]    | 2 (2.6) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (9.9) [8]        | 1 (1.2) [1]    | 6 (7.2) [8]     | 2 (2.4) [2]    |
| 血管浮腫（Angioedema）                                                   | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 1 (1.2) [1]    |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                    | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| アトピー性皮膚炎（Dermatitis atopic）                                        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                     | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 湿疹（Eczema）                                                         | 1 (1.2) [1]         | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 1 (1.2) [1]    |
| 皮下出血（Haemorrhage subcutaneous）                                     | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-72 有害事象及び副作用の発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満） |                |                 |                | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満） |                |                 |                |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                           | エスゾピクロン 2 mg 群      |                | エスゾピクロン 3 mg 群  |                | エスゾピクロン 1 mg 群     |                | エスゾピクロン 2 mg 群  |                |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                    | 有害事象                | 副作用            | 有害事象            | 副作用            | 有害事象               | 副作用            | 有害事象            | 副作用            |
| 解析対象例数                                    | 84                  |                | 77              |                | 81                 |                | 83              |                |
| 合計                                        | 69 (82.1) [159]     | 42 (50.0) [50] | 67 (87.0) [136] | 51 (66.2) [74] | 66 (81.5) [145]    | 32 (39.5) [42] | 66 (79.5) [163] | 31 (37.3) [48] |
| 過角化（Hyperkeratosis）                       | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）        | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| そう痒症（Pruritus）                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 発疹（Rash）                                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 老人性そう痒症（Senile pruritus）                  | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    |
| 蕁麻疹（Urticaria）                            | 1 (1.2) [1]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |
| 血管障害（Vascular disorders）                  | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 3 (3.6) [3]     | 0 (0.0) [0]    |
| 高血圧（Hypertension）                         | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.5) [2]        | 0 (0.0) [0]    | 2 (2.4) [2]     | 0 (0.0) [0]    |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）           | 0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1]     | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-2.1, 表 14.3.1-2.2, 表 14.3.1-3.1, 表 14.3.1-3.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない（Possibly Related）」「おそらく関連あり（Probably Related）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）

| 投与群                                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                   | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                       | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 1 (1.2) [1]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 貧血（Anaemia）                                              | 1 (1.2) [1]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.2) [1] | 2 (2.4) [2]     |
| 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.2) [1] | 1 (1.2) [1]     |
| 動悸（Palpitations）                                         | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 耳鳴（Tinnitus）                                             | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                  | 11 (13.1) [11]                    | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 12 (14.3) [12]  |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                              | 1 (1.2) [1]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 腹痛（Abdominal pain）                                       | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 裂肛（Anal fissure）                                         | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 呼気臭（Breath odour）                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口唇炎（Cheilitis）                                           | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 便秘（Constipation）                                         | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                              | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                                  | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| 齲歯（Dental caries）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 下痢（Diarrhoea）                                                       | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                     | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 胃ポリープ（Gastric polyps）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃炎（Gastritis）                                                       | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 歯周病（Periodontal disease）                                            | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 3 (3.6) [3]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 発熱（Pyrexia）                                                         | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口渇（Thirst）                                                          | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                   | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                       | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）          | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）         | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 感染症および寄生虫症（Infections and infestations）  | 29 (34.5) [38]                    | 3 (3.6) [4]   | 0 (0.0) [0] | 32 (38.1) [42]  |
| 虫垂炎（Appendicitis）                        | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 麦粒腫（Hordeolum）                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 21 (25.0) [28]                    | 1 (1.2) [2]   | 0 (0.0) [0] | 22 (26.2) [30]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 3 (3.6) [3]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 膿皮症（Pyoderma）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 2 (2.4) [4]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [4]     |
| 細菌性関節炎（Arthritis bacterial）              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                               | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                                   | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 6 (7.1) [9]                       | 1 (1.2) [1]   | 1 (1.2) [1] | 8 (9.5) [11]    |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 鎖骨骨折（Clavicle fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                   | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                                   | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 顔面損傷（Face injury）                                                    | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 挫傷（Contusion）                                                        | 2 (2.4) [3]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [3]     |
| 創傷（Wound）                                                            | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 半月板障害（Meniscus lesion）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 骨格損傷（Skeletal injury）                                                | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 熱中症（Heat illness）                                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.2) [1] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                          | 13 (15.5) [18]                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 13 (15.5) [18]  |
| アラニン・アミノトランフェラーゼ増加（Alanine aminotransferase increased）               | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                             | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                          | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                              | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased） | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood creatine<br>phosphokinase increased）     | 3 (3.6) [4]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [4]     |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                               | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                              | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased）     | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                 | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 肝機能検査異常（Liver function test abnormal）                           | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 好中球数減少（Neutrophil count decreased）                              | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                              | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                        | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 尿中蛋白陽性（Protein urine present）                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                         | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                             | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| 尿中ウロビリソ陽性（Urobilin urine present）                              | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 尿中ケトン体陽性（Urine ketone body present）                            | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 痛風（Gout）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 6 (7.1) [6]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 7 (8.3) [7]     |
| 関節痛（Arthralgia）                                                | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                     | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                   | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）                          | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                | 41 (48.8) [46]                    | 1 (1.2) [2]   | 0 (0.0) [0] | 42 (50.0) [48]  |
| 意識レベルの低下（Depressed level of consciousness）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                    | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 味覚異常（Dysgeusia）                       | 36 (42.9) [37]                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 36 (42.9) [37]  |
| てんかん（Epilepsy）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 頭痛（Headache）                          | 2 (2.4) [2]                       | 1 (1.2) [2]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [4]     |
| 神経痛（Neuralgia）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                       | 2 (2.4) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 傾眠（Somnolence）                        | 3 (3.6) [4]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [4]     |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 4 (4.8) [4]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 5 (6.0) [5]     |
| 不安（Anxiety）                           | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 自殺既遂（Completed suicide）               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| うつ病（Depression）                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 失見当識（Disorientation）                  | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 不眠症（Insomnia）                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 悪夢（Nightmare）                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| パニック発作（Panic attack）                  | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |               |             |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                 | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                                | 84                                | 84            | 84          | 84              |
| 合計                                                                    | 59 (70.2) [145]                   | 9 (10.7) [12] | 1 (1.2) [2] | 69 (82.1) [159] |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 不安障害（Anxiety disorder）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 大うつ病（Major depression）                                                | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u> | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 喘息（Asthma）                                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                             | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>            | 3 (3.6) [4]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 4 (4.8) [5]     |
| アトピー性皮膚炎（Dermatitis atopic）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                        | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 湿疹（Eczema）                                                            | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| そう痒症（Pruritus）                                                        | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 老人性そう痒症（Senile pruritus）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 蕁麻疹（Urticaria）                                                        | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>血管障害（Vascular disorders）</u>                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 高血圧（Hypertension）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1，表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                   | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                       | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 貧血（Anaemia）                                              | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 耳鳴（Tinnitus）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                  | 7 (9.1) [11]                      | 2 (2.6) [2]   | 0 (0.0) [0] | 9 (11.7) [13]   |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 腹痛（Abdominal pain）                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 裂肛（Anal fissure）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 呼気臭（Breath odour）                                        | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 口唇炎（Cheilitis）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                               | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 便秘（Constipation）                                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                              | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                                  | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| 齲歯（Dental caries）                                                   | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 下痢（Diarrhoea）                                                       | 1 (1.3) [3]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [3]     |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃ポリープ（Gastric polyps）                                               | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 胃炎（Gastritis）                                                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯周病（Periodontal disease）                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 2 (2.6) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 4 (5.2) [4]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 5 (6.5) [5]     |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 1 (1.3) [1]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |
| 発熱（Pyrexia）                                                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 口渇（Thirst）                                                          | 2 (2.6) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                   | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                       | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 感染症および寄生虫症（Infections and infestations）  | 22 (28.6) [28]                    | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 23 (29.9) [29]  |
| 虫垂炎（Appendicitis）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 1 (1.3) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [2]     |
| 麦粒腫（Hordeolum）                           | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 14 (18.2) [18]                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 14 (18.2) [18]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 膿皮症（Pyoderma）                            | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 4 (5.2) [4]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 4 (5.2) [4]     |
| 細菌性関節炎（Arthritis bacterial）              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                      | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                               | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                                   | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 1 (1.3) [1]                       | 2 (2.6) [2]   | 0 (0.0) [0] | 3 (3.9) [3]     |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 鎖骨骨折（Clavicle fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 顔面損傷（Face injury）                                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 挫傷（Contusion）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 創傷（Wound）                                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 半月板障害（Meniscus lesion）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 骨格損傷（Skeletal injury）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 熱中症（Heat illness）                                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                          | 9 (11.7) [12]                     | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 10 (13.0) [13]  |
| アラニン・アミノトランフェラーゼ増加（Alanine aminotransferase increased）               | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                             | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                          | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                              | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased） | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                            | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）    | 1 (1.3) [1]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                      | 2 (2.6) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased）     | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                 | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 肝機能検査異常（Liver function test abnormal）                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 好中球数減少（Neutrophil count decreased）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                              | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                        | 2 (2.6) [2]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]     |
| 尿中蛋白陽性（Protein urine present）                                   | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 尿中ウロビリルン陽性（Urobilin urine present）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                         | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                             | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| 尿中ケトン体陽性（Urine ketone body present）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）                  | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 痛風（Gout）                                                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 4 (5.2) [4]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 4 (5.2) [4]     |
| 関節痛（Arthralgia）                                                | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）                             | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                               | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                | 47 (61.0) [55]                    | 2 (2.6) [2]   | 0 (0.0) [0] | 49 (63.6) [57]  |
| 意識レベルの低下（Depressed level of consciousness）                     | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                              | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                    | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| 味覚異常（Dysgeusia）                       | 44 (57.1) [45]                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 44 (57.1) [45]  |
| てんかん（Epilepsy）                        | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 神経痛（Neuralgia）                        | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 傾眠（Somnolence）                        | 5 (6.5) [5]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 6 (7.8) [6]     |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 4 (5.2) [4]                       | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1] | 6 (7.8) [6]     |
| 不安（Anxiety）                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 自殺既遂（Completed suicide）               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1] | 1 (1.3) [1]     |
| うつ病（Depression）                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 失見当識（Disorientation）                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 不眠症（Insomnia）                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 悪夢（Nightmare）                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| パニック発作（Panic attack）                  | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                     | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |               |             |                 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                   | 軽度（Mild）                          | 中等度（Moderate） | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                                  | 77                                | 77            | 77          | 77              |
| 合計                                                                      | 56 (72.7) [123]                   | 9 (11.7) [11] | 2 (2.6) [2] | 67 (87.0) [136] |
| 不安障害（Anxiety disorder）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 大うつ病（Major depression）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（ <u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u> ） | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 喘息（Asthma）                                                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚および皮下組織障害（ <u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u> ）            | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1] | 2 (2.6) [2]     |
| アトピー性皮膚炎（Dermatitis atopic）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1] | 1 (1.3) [1]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 湿疹（Eczema）                                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| そう痒症（Pruritus）                                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 老人性そう痒症（Senile pruritus）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 蕁麻疹（Urticaria）                                                          | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 血管障害（ <u>Vascular disorders</u> ）                                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |
| 高血圧（Hypertension）                                                       | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1，表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                   | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                       | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 鉄欠乏性貧血（Iron deficiency anaemia）                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1] | 2 (2.5) [2]     |
| 狭心症（Angina pectoris）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 洞不全症候群（Sick sinus syndrome）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1] | 1 (1.2) [1]     |
| 上室性期外収縮（Supraventricular extrasystoles）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 頻脈（Tachycardia）                                          | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 回転性めまい（Vertigo）                                          | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 頭位性回転性めまい（Vertigo positional）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>内分泌障害（Endocrine disorders）</u>                        | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| アレルギー性結膜炎（Conjunctivitis allergic）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                    | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 眼充血（Ocular hyperaemia）                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 硝子体剥離（Vitreous detachment）            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）      | 8 (9.9) [10]                     | 4 (4.9) [5]    | 0 (0.0) [0] | 12 (14.8) [15]  |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 便秘（Constipation）                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 齲歯（Dental caries）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 食中毒（Food poisoning）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃炎（Gastritis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 歯肉炎（Gingivitis）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 舌炎（Glossitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                              | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                                  | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 出血性食道炎（Oesophagitis haemorrhagic）                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 歯周炎（Periodontitis）                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 逆流性食道炎（Reflux oesophagitis）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 3 (3.7) [4]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.7) [4]     |
| 舌苔（Tongue coated）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 嘔吐（Vomiting）                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 4 (4.9) [6]                      | 2 (2.5) [2]    | 0 (0.0) [0] | 6 (7.4) [8]     |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 胸痛（Chest pain）                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 疲労（Fatigue）                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 2 (2.5) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [3]     |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口渇（Thirst）                                                          | 2 (2.5) [2]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.7) [3]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                            | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                         | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                             | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| <u>肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）</u>         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）               | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>免疫系障害（Immune system disorders）</u>          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>感染症および寄生虫症（Infections and infestations）</u> | 21 (25.9) [30]                   | 3 (3.7) [5]    | 0 (0.0) [0] | 24 (29.6) [35]  |
| 急性副鼻腔炎（Acute sinusitis）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 気管支炎（Bronchitis）                               | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 膀胱炎（Cystitis）                                  | 3 (3.7) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.7) [3]     |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| インフルエンザ（Influenza）                             | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                          | 12 (14.8) [14]                   | 2 (2.5) [3]    | 0 (0.0) [0] | 14 (17.3) [17]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                               | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 足部白癬（Tinea pedis）                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）       | 3 (3.7) [5]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.9) [6]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                               | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                                   | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| ウイルス性下痢（Viral diarrhoea）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| ウイルス性腸炎（Enterocolitis viral）                                         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                                                  | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 2 (2.5) [5]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [5]     |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 転倒（Fall）                                                             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 手骨折（Hand fracture）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 擦過傷（Excoriation）                                                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 挫傷（Contusion）                                                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 創傷（Wound）                                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 熱傷（Thermal burn）                                                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                          | 15 (18.5) [19]                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 15 (18.5) [19]  |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）         | 4 (4.9) [4]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.9) [4]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                         | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                       | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                      | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                          | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 血中カリウム増加（Blood potassium increased）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血圧上昇（Blood pressure increased）                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中尿素増加（Blood urea increased）                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                           | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased） | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                             | 3 (3.7) [4]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.7) [4]     |
| 尿中血陽性（Blood urine present）                                  | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 血小板数減少（Platelet count decreased）                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                    | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 心電図 ST-T 部分異常（Electrocardiogram ST-T segment abnormal）      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中アルカリホスファターゼ増加<br>（Blood alkaline phosphatase increased）   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）               | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                                                         | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                       | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                                                                      | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                                                                          | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 高コレステロール血症（Hypercholesterolaemia）                                                                           | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 高血糖（Hyperglycaemia）                                                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 脂質異常症（Dyslipidaemia）                                                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>                                       | 8 (9.9) [9]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 8 (9.9) [9]     |
| 関節痛（Arthralgia）                                                                                             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 関節炎（Arthritis）                                                                                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 背部痛（Back pain）                                                                                              | 4 (4.9) [4]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.9) [4]     |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                                                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 変形性脊椎症（Spinal osteoarthritis）                                                                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                            | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| <u>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</u> [Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 肝臓血管腫（Haemangioma of liver）                                                                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                          | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>        | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                       | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                           | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>       | 21 (25.9) [22]                   | 4 (4.9) [4]    | 1 (1.2) [1] | 26 (32.1) [27]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 味覚異常（Dysgeusia）                              | 15 (18.5) [15]                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 15 (18.5) [15]  |
| 本態性振戦（Essential tremor）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 頭痛（Headache）                                 | 3 (3.7) [3]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.9) [4]     |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                          | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 意識消失（Loss of consciousness）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1] | 1 (1.2) [1]     |
| 片頭痛（Migraine）                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 傾眠（Somnolence）                               | 2 (2.5) [2]                      | 2 (2.5) [2]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.9) [4]     |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>           | 3 (3.7) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1] | 4 (4.9) [4]     |
| 不安（Anxiety）                                  | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 不眠症（Insomnia）                                | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 大うつ病（Major depression）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.2) [1] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）</u> | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 尿管結石（Calculus ureteric）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                         | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                                             | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 排尿困難（Dysuria）                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 残尿（Residual urine）                                             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 2 (2.5) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [3]     |
| 喘息（Asthma）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                    | 1 (1.2) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [2]     |
| 口腔咽頭不快感（Oropharyngeal discomfort）                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 8 (9.9) [8]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 8 (9.9) [8]     |
| 血管浮腫（Angioedema）                                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 湿疹（Eczema）                                                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮下出血（Haemorrhage subcutaneous）                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 81                               | 81             | 81          | 81              |
| 合計                                    | 53 (65.4) [123]                  | 11 (13.6) [19] | 2 (2.5) [3] | 66 (81.5) [145] |
| 過角化（Hyperkeratosis）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）    | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| そう痒症（Pruritus）                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 発疹（Rash）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 高血圧（Hypertension）                     | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.5) [2]     |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                   | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                       | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 鉄欠乏性貧血（Iron deficiency anaemia）                          | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 3 (3.6) [3]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.8) [4]     |
| 狭心症（Angina pectoris）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 動悸（Palpitations）                                         | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 洞不全症候群（Sick sinus syndrome）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 上室性期外収縮（Supraventricular extrasystoles）                  | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 頻脈（Tachycardia）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 回転性めまい（Vertigo）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 頭位性回転性めまい（Vertigo positional）                            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>内分泌障害（Endocrine disorders）</u>                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| アレルギー性結膜炎（Conjunctivitis allergic）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 眼充血（Ocular hyperaemia）                                   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                    | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 硝子体剥離（Vitreous detachment）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）      | 13 (15.7) [16]                   | 3 (3.6) [3]    | 0 (0.0) [0] | 16 (19.3) [19]  |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）           | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）            | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 便秘（Constipation）                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 齲歯（Dental caries）                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 食中毒（Food poisoning）                   | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                    | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 胃炎（Gastritis）                         | 3 (3.6) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯肉炎（Gingivitis）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 舌炎（Glossitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 悪心（Nausea）                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 出血性食道炎（Oesophagitis haemorrhagic）     | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                        | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                      | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                                     | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                                         | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 歯周炎（Periodontitis）                                                         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 逆流性食道炎（Reflux oesophagitis）                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口内炎（Stomatitis）                                                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 舌苔（Tongue coated）                                                          | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 歯痛（Toothache）                                                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 嘔吐（Vomiting）                                                               | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| <u>全身障害および投与局所状態（General disorders and administration site conditions）</u> | 3 (3.6) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胸痛（Chest pain）                                                             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 倦怠感（Malaise）                                                               | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                                   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 口渇（Thirst）                                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| <u>肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）</u>                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                   | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                       | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 免疫系障害（Immune system disorders）           | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 感染症および寄生虫症（Infections and infestations）  | 23 (27.7) [35]                   | 2 (2.4) [3]    | 0 (0.0) [0] | 25 (30.1) [38]  |
| 急性副鼻腔炎（Acute sinusitis）                  | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 17 (20.5) [24]                   | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 18 (21.7) [25]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 足部白癬（Tinea pedis）                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 2 (2.4) [2]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| ウイルス性下痢（Viral diarrhoea）                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| ウイルス性腸炎（Enterocolitis viral）             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                               | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                                   | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 7 (8.4) [11]                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 7 (8.4) [11]    |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 1 (1.2) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [2]     |
| 転倒（Fall）                                                             | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 手骨折（Hand fracture）                                                   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                   | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 擦過傷（Excoriation）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 挫傷（Contusion）                                                        | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 創傷（Wound）                                                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 熱傷（Thermal burn）                                                     | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                          | 10 (12.0) [12]                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 10 (12.0) [12]  |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中カリウム増加（Blood potassium increased）                                  | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血圧上昇（Blood pressure increased）                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                         | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                       | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                      | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                          | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                  | 1 (1.2) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [2]     |
| 血中尿素増加（Blood urea increased）                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                             | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 尿中血陽性（Blood urine present）                                  | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 血小板数減少（Platelet count decreased）                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                    | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 心電図 ST-T 部分異常（Electrocardiogram ST-T segment abnormal）      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 血中アルカリホスファターゼ増加<br>（Blood alkaline phosphatase increased）   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）               | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 高コレステロール血症（Hypercholesterolaemia）                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 高血糖（Hyperglycaemia）                                         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                                                 | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                               | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                                                              | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                                                                  | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 脂質異常症（Dyslipidaemia）                                                                                | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）                                      | 8 (9.6) [10]                     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 8 (9.6) [10]    |
| 関節痛（Arthralgia）                                                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 関節炎（Arthritis）                                                                                      | 1 (1.2) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [2]     |
| 背部痛（Back pain）                                                                                      | 3 (3.6) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                                                          | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                                                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 変形性脊椎症（Spinal osteoarthritis）                                                                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                    | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 肝臓血管腫（Haemangioma of liver）                                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                                                     | 26 (31.3) [37]                   | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 27 (32.5) [38]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                   | 4 (4.8) [5]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 4 (4.8) [5]     |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                     | 23 (27.7) [23]                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 23 (27.7) [23]  |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                    | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 本態性振戦（Essential tremor）               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 頭痛（Headache）                          | 5 (6.0) [6]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 5 (6.0) [6]     |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 意識消失（Loss of consciousness）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 片頭痛（Migraine）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 傾眠（Somnolence）                        | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 1 (1.2) [1]                      | 2 (2.4) [2]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 不安（Anxiety）                           | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 不眠症（Insomnia）                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）             | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 大うつ病（Major depression）                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders） | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 尿管結石（Calculus ureteric）               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 排尿困難（Dysuria）                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 尿失禁（Urinary incontinence）             | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                                         | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                                             | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| 残尿（Residual urine）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 3 (3.6) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 喘息（Asthma）                                                     | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                 | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔咽頭不快感（Oropharyngeal discomfort）                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 5 (6.0) [7]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 6 (7.2) [8]     |
| 血管浮腫（Angioedema）                                               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                     | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 湿疹（Eczema）                                                     | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 皮下出血（Haemorrhage subcutaneous）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 過角化（Hyperkeratosis）                                            | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-73 重症度別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                |             |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------|-----------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 軽度（Mild）                         | 中等度（Moderate）  | 高度（Severe）  | 合計（Total）       |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83             | 83          | 83              |
| 合計                                    | 54 (65.1) [147]                  | 12 (14.5) [16] | 0 (0.0) [0] | 66 (79.5) [163] |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]     |
| 発疹（Rash）                              | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 3 (3.6) [3]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 3 (3.6) [3]     |
| 高血圧（Hypertension）                     | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 2 (2.4) [2]     |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0] | 1 (1.2) [1]     |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-4.1, 表 14.3.1-4.2 を改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）

| 投与群                                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                   | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                       | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 貧血（Anaemia）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 耳鳴（Tinnitus）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                  | 0 (0.0) [0]                       | 3 (3.6) [3]                      | 9 (10.7) [9]          |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 腹痛（Abdominal pain）                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 裂肛（Anal fissure）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 呼気臭（Breath odour）                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口唇炎（Cheilitis）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 便秘（Constipation）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 齲歯（Dental caries）                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                              | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                                  | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| 下痢（Diarrhoea）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃ポリープ（Gastric polyps）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃炎（Gastritis）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯周病（Periodontal disease）                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 1 (1.2) [1]                       | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 発熱（Pyrexia）                                                         | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口渇（Thirst）                                                          | 1 (1.2) [1]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                     | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                                    | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                               | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                                   | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| <u>感染症および寄生虫症（Infections and infestations）</u>                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 32 (38.1) [42]        |
| 虫垂炎（Appendicitis）                                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 気管支炎（Bronchitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 膀胱炎（Cystitis）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 麦粒腫（Hordeolum）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| インフルエンザ（Influenza）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 22 (26.2) [30]        |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 膿皮症（Pyoderma）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [4]           |
| 細菌性関節炎（Arthritis bacterial）                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 8 (9.5) [11]          |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 鎖骨骨折（Clavicle fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                             | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                          | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                              | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 顔面損傷（Face injury）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 挫傷（Contusion）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [3]           |
| 創傷（Wound）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 半月板障害（Meniscus lesion）                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 骨格損傷（Skeletal injury）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 熱中症（Heat illness）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 臨床検査（Investigations）                                            | 0 (0.0) [0]                       | 2 (2.4) [2]                      | 11 (13.1) [16]        |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased） | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [4]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                         | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                             | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased）    | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肝機能検査異常（Liver function test abnormal）                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 好中球数減少（Neutrophil count decreased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿中蛋白陽性（Protein urine present）                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 尿中ウロビリן陽性（Urobilin urine present）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿中ケトン体陽性（Urine ketone body present）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 痛風（Gout）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 7 (8.3) [7]           |
| 関節痛（Arthralgia）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                        | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                     | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                         | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| 背部痛（Back pain）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                 | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 神経系障害（Nervous system disorders）            | 27 (32.1) [27]                    | 11 (13.1) [12]                   | 4 (4.8) [9]           |
| 意識レベルの低下（Depressed level of consciousness） | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 注意力障害（Disturbance in attention）            | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                            | 27 (32.1) [27]                    | 9 (10.7) [10]                    | 0 (0.0) [0]           |
| てんかん（Epilepsy）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頭痛（Headache）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [4]           |
| 神経痛（Neuralgia）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 傾眠（Somnolence）                             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 2 (2.4) [3]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                 | おそらく関連あり<br>（Probably Related）    | 関連あるかもしれない<br>（Possibly Related） | 関連なし<br>（Not Related） |
| 解析対象例数                                                                | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                                                    | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                    | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 4 (4.8) [4]           |
| 不安（Anxiety）                                                           | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 自殺既遂（Completed suicide）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| うつ病（Depression）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 失見当識（Disorientation）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 不眠症（Insomnia）                                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 悪夢（Nightmare）                                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| パニック発作（Panic attack）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 不安障害（Anxiety disorder）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 大うつ病（Major depression）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 喘息（Asthma）                                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>            | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 3 (3.6) [4]           |
| アトピー性皮膚炎（Dermatitis atopic）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                       | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> |                                   |                                  |                       |
| 解析対象例数                                | 84                                | 84                               | 84                    |
| 合計                                    | 27 (32.1) [28]                    | 15 (17.9) [22]                   | 27 (32.1) [109]       |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 湿疹（Eczema）                            | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 老人性そう痒症（Senile pruritus）              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 高血圧（Hypertension）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                   | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                       | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 貧血（Anaemia）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）                      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 耳鳴（Tinnitus）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                  | 0 (0.0) [0]                       | 3 (3.9) [7]                      | 6 (7.8) [6]           |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 腹痛（Abdominal pain）                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 裂肛（Anal fissure）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 呼気臭（Breath odour）                                        | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口唇炎（Cheilitis）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 便秘（Constipation）                                         | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 齲歯（Dental caries）                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                              | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                                  | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| 下痢（Diarrhoea）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [3]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃ポリープ（Gastric polyps）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃炎（Gastritis）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯周病（Periodontal disease）                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 2 (2.6) [2]                       | 2 (2.6) [2]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 2 (2.6) [2]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 発熱（Pyrexia）                                                         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 口渇（Thirst）                                                          | 0 (0.0) [0]                       | 2 (2.6) [2]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                  | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                               | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                                   | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| <u>感染症および寄生虫症（Infections and infestations）</u>                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 23 (29.9) [29]        |
| 虫垂炎（Appendicitis）                                                    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 気管支炎（Bronchitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 膀胱炎（Cystitis）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [2]           |
| 麦粒腫（Hordeolum）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| インフルエンザ（Influenza）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 14 (18.2) [18]        |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 膿皮症（Pyoderma）                                                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 4 (5.2) [4]           |
| 細菌性関節炎（Arthritis bacterial）                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.9) [3]           |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 鎖骨骨折（Clavicle fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                             | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                           | おそらく関連あり<br>（Probably Related）    | 関連あるかもしれない<br>（Possibly Related） | 関連なし<br>（Not Related） |
| 解析対象例数                                                          | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                              | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 顔面損傷（Face injury）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 挫傷（Contusion）                                                   | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 創傷（Wound）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 半月板障害（Meniscus lesion）                                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 骨格損傷（Skeletal injury）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 熱中症（Heat illness）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 臨床検査（Investigations）                                            | 0 (0.0) [0]                       | 3 (3.9) [4]                      | 7 (9.1) [9]           |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）     | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased） | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>（Blood creatine phosphokinase increased）    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.6) [2]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                         | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                             | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| 血中トリグリセリド増加（Blood triglycerides increased）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.6) [2]           |
| 血中尿酸増加（Blood uric acid increased）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>（Gamma-glutamyltransferase increased）    | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 尿中ブドウ糖陽性（Glucose urine present）                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 肝機能検査異常（Liver function test abnormal）                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 好中球数減少（Neutrophil count decreased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                       | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 尿中蛋白陽性（Protein urine present）                                  | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 尿中ウロビリן陽性（Urobilin urine present）                              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 尿中ケトン体陽性（Urine ketone body present）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 痛風（Gout）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 4 (5.2) [4]           |
| 関節痛（Arthralgia）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                        | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                     | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                         | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| 背部痛（Back pain）                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                 | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）      | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）         | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 神経系障害（Nervous system disorders）            | 38 (49.4) [40]                    | 10 (13.0) [15]                   | 1 (1.3) [2]           |
| 意識レベルの低下（Depressed level of consciousness） | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 注意力障害（Disturbance in attention）            | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                            | 38 (49.4) [38]                    | 6 (7.8) [7]                      | 0 (0.0) [0]           |
| てんかん（Epilepsy）                             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頭痛（Headache）                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 神経痛（Neuralgia）                             | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 傾眠（Somnolence）                             | 1 (1.3) [1]                       | 5 (6.5) [5]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                 | おそらく関連あり<br>（Probably Related）    | 関連あるかもしれない<br>（Possibly Related） | 関連なし<br>（Not Related） |
| 解析対象例数                                                                | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                                                    | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                    | 1 (1.3) [1]                       | 2 (2.6) [2]                      | 3 (3.9) [3]           |
| 不安（Anxiety）                                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 自殺既遂（Completed suicide）                                               | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| うつ病（Depression）                                                       | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 失見当識（Disorientation）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 不眠症（Insomnia）                                                         | 0 (0.0) [0]                       | 1 (1.3) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 悪夢（Nightmare）                                                         | 1 (1.3) [1]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| パニック発作（Panic attack）                                                  | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 不安障害（Anxiety disorder）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 大うつ病（Major depression）                                                | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 喘息（Asthma）                                                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 口腔咽頭痛（Oropharyngeal pain）                                             | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.6) [2]           |
| アトピー性皮膚炎（Dermatitis atopic）                                           | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）エスゾピクロン 3 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)    | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 77                                | 77                               | 77                    |
| 合計                                    | 38 (49.4) [43]                    | 13 (16.9) [31]                   | 16 (20.8) [62]        |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 湿疹（Eczema）                            | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 老人性そう痒症（Senile pruritus）              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |
| 高血圧（Hypertension）                     | 0 (0.0) [0]                       | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.3) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                   | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                       | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 鉄欠乏性貧血（Iron deficiency anaemia）                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 狭心症（Angina pectoris）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 洞不全症候群（Sick sinus syndrome）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 上室性期外収縮（Supraventricular extrasystoles）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頻脈（Tachycardia）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 回転性めまい（Vertigo）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 頭位性回転性めまい（Vertigo positional）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>内分泌障害（Endocrine disorders）</u>                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| アレルギー性結膜炎（Conjunctivitis allergic）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 眼充血（Ocular hyperaemia）                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                    | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 硝子体剥離（Vitreous detachment）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）      | 0 (0.0) [0]                      | 5 (6.2) [5]                      | 7 (8.6) [10]          |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 便秘（Constipation）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 齲歯（Dental caries）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 食中毒（Food poisoning）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃炎（Gastritis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 歯肉炎（Gingivitis）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 舌炎（Glossitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 出血性食道炎（Oesophagitis haemorrhagic）     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                              | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                                  | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯周炎（Periodontitis）                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 逆流性食道炎（Reflux oesophagitis）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.7) [4]           |
| 舌苔（Tongue coated）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 嘔吐（Vomiting）                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 0 (0.0) [0]                      | 4 (4.9) [5]                      | 2 (2.5) [3]           |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 胸痛（Chest pain）                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 疲労（Fatigue）                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口渇（Thirst）                                                          | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.7) [3]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                   | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                       | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 免疫系障害（Immune system disorders）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 感染症および寄生虫症（Infections and infestations）  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 24 (29.6) [35]        |
| 急性副鼻腔炎（Acute sinusitis）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.7) [3]           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 14 (17.3) [17]        |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 足部白癬（Tinea pedis）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 4 (4.9) [6]           |
| ウイルス性下痢（Viral diarrhoea）                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| ウイルス性腸炎（Enterocolitis viral）             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                    | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                                 | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                                     | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| <u>傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [5]           |
| 節足動物刺傷 (Arthropod sting)                                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 転倒 (Fall)                                                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 手骨折 (Hand fracture)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 関節捻挫 (Joint sprain)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肋骨骨折 (Rib fracture)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 擦過傷 (Excoriation)                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 挫傷 (Contusion)                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 創傷 (Wound)                                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 熱傷 (Thermal burn)                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                           | 1 (1.2) [1]                      | 4 (4.9) [5]                      | 10 (12.3) [13]        |
| 血中ビリルビン増加 (Blood bilirubin increased)                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加<br>(Blood creatine phosphokinase increased)           | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 3 (3.7) [3]           |
| 血中カリウム増加 (Blood potassium increased)                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血圧上昇 (Blood pressure increased)                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                         | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                       | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                      | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                          | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 血中トリグリセリド増加 (Blood triglycerides increased)                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中尿素増加 (Blood urea increased)                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中尿酸増加 (Blood uric acid increased)                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>(Gamma-glutamyltransferase increased) | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present)                            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 尿中血陽性 (Blood urine present)                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 血小板数減少 (Platelet count decreased)                           | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 白血球数増加 (White blood cell count increased)                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 心電図 ST-T 部分異常 (Electrocardiogram ST-T segment abnormal)     | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 (Blood alkaline phosphatase increased)      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 高コレステロール血症 (Hypercholesterolaemia)                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 高血糖 (Hyperglycaemia)                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 脂質異常症 (Dyslipidaemia)                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                                                             | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                           | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                                                                          | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                                                                              | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>                                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 8 (9.9) [9]           |
| 関節痛（Arthralgia）                                                                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 関節炎（Arthritis）                                                                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 背部痛（Back pain）                                                                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 4 (4.9) [4]           |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 変形性脊椎症（Spinal osteoarthritis）                                                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| <u>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br/>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)]</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肝臓血管腫（Haemangioma of liver）                                                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                                                          | 11 (13.6) [12]                   | 10 (12.3) [10]                   | 5 (6.2) [5]           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                                 | 9 (11.1) [9]                     | 6 (7.4) [6]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                    | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 本態性振戦（Essential tremor）               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (1.2) [1]                      | 2 (2.5) [2]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 意識消失（Loss of consciousness）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 片頭痛（Migraine）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 傾眠（Somnolence）                        | 2 (2.5) [2]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 1 (1.2) [1]                      | 2 (2.5) [2]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 不安（Anxiety）                           | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 不眠症（Insomnia）                         | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 大うつ病（Major depression）                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿管結石（Calculus ureteric）               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 排尿困難（Dysuria）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                         | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                                             | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 残尿（Residual urine）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [3]           |
| 喘息（Asthma）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]           |
| 口腔咽頭不快感（Oropharyngeal discomfort）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 7 (8.6) [7]           |
| 血管浮腫（Angioedema）                                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 湿疹（Eczema）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮下出血（Haemorrhage subcutaneous）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 過角化（Hyperkeratosis）                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 1 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 81                               | 81                               | 81                    |
| 合計                                    | 13 (16.0) [14]                   | 19 (23.5) [28]                   | 34 (42.0) [103]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）    | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 発疹（Rash）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 高血圧（Hypertension）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.5) [2]           |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                   | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                       | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| <u>血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 鉄欠乏性貧血（Iron deficiency anaemia）                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                           | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 狭心症（Angina pectoris）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 動悸（Palpitations）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 洞不全症候群（Sick sinus syndrome）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 上室性期外収縮（Supraventricular extrasystoles）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 頻脈（Tachycardia）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>             | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 回転性めまい（Vertigo）                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頭位性回転性めまい（Vertigo positional）                            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>内分泌障害（Endocrine disorders）</u>                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| アレルギー性結膜炎（Conjunctivitis allergic）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 眼充血（Ocular hyperaemia）                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                    | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 硝子体剥離（Vitreous detachment）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorders）      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]                      | 15 (18.1) [17]        |
| 腹部不快感（Abdominal discomfort）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 便秘（Constipation）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 齲歯（Dental caries）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 食中毒（Food poisoning）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 胃炎（Gastritis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯肉炎（Gingivitis）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 舌炎（Glossitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 悪心（Nausea）                            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 出血性食道炎（Oesophagitis haemorrhagic）     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                 | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                               | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                              | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                                  | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯周炎（Periodontitis）                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 逆流性食道炎（Reflux oesophagitis）                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口内炎（Stomatitis）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 舌苔（Tongue coated）                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 歯痛（Toothache）                                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 嘔吐（Vomiting）                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders and administration site conditions） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胸痛（Chest pain）                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 疲労（Fatigue）                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 倦怠感（Malaise）                                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 口渇（Thirst）                                                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝機能異常（Hepatic function abnormal）                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                      | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                   | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                       | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 免疫系障害（Immune system disorders）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 感染症および寄生虫症（Infections and infestations）  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 25 (30.1) [38]        |
| 急性副鼻腔炎（Acute sinusitis）                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 気管支炎（Bronchitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| インフルエンザ（Influenza）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 18 (21.7) [25]        |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 足部白癬（Tinea pedis）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| ウイルス性下痢（Viral diarrhoea）                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| ウイルス性腸炎（Enterocolitis viral）             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口腔ヘルペス（Oral herpes）                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                    | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                                 | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                                     | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| <u>傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 7 (8.4) [11]          |
| 節足動物刺傷 (Arthropod sting)                                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]           |
| 転倒 (Fall)                                                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 手骨折 (Hand fracture)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 関節捻挫 (Joint sprain)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 肋骨骨折 (Rib fracture)                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 擦過傷 (Excoriation)                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 挫傷 (Contusion)                                                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 創傷 (Wound)                                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 熱傷 (Thermal burn)                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| <u>臨床検査 (Investigations)</u>                                           | 0 (0.0) [0]                      | 4 (4.8) [5]                      | 6 (7.2) [7]           |
| 血中ビリルビン増加 (Blood bilirubin increased)                                  | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (Blood creatine phosphokinase increased)              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血中カリウム増加 (Blood potassium increased)                                   | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血圧上昇 (Blood pressure increased)                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                         | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                       | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                      | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                          | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 血中トリグリセリド増加 (Blood triglycerides increased)                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]           |
| 血中尿素増加 (Blood urea increased)                               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血中尿酸増加 (Blood uric acid increased)                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加<br>(Gamma-glutamyltransferase increased) | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present)                            | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 尿中血陽性 (Blood urine present)                                 | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血小板数減少 (Platelet count decreased)                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 白血球数増加 (White blood cell count increased)                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 心電図 ST-T 部分異常 (Electrocardiogram ST-T segment abnormal)     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 血中アルカリホスファターゼ増加<br>(Blood alkaline phosphatase increased)   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 高コレステロール血症 (Hypercholesterolaemia)                          | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 高血糖 (Hyperglycaemia)                                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 脂質異常症 (Dyslipidaemia)                                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                                                                             | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                           | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                                                                          | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                                                                              | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| <u>筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）</u>                                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 8 (9.6) [10]          |
| 関節痛（Arthralgia）                                                                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 関節炎（Arthritis）                                                                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [2]           |
| 背部痛（Back pain）                                                                                                  | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                                                                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                                                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 変形性脊椎症（Spinal osteoarthritis）                                                                                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| <u>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br/>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)]</u> | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 肝臓血管腫（Haemangioma of liver）                                                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                                                          | 14 (16.9) [14]                   | 11 (13.3) [21]                   | 2 (2.4) [3]           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                               | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [4]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                                 | 14 (16.9) [14]                   | 9 (10.8) [9]                     | 0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                    | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 本態性振戦（Essential tremor）               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 頭痛（Headache）                          | 0 (0.0) [0]                      | 4 (4.8) [5]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                   | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 意識消失（Loss of consciousness）           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 片頭痛（Migraine）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 傾眠（Somnolence）                        | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 不安（Anxiety）                           | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 不眠症（Insomnia）                         | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 大うつ病（Major depression）                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders） | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 尿管結石（Calculus ureteric）               | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 排尿困難（Dysuria）                         | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                                            | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                                         | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                                             | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 残尿（Residual urine）                                             | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 喘息（Asthma）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 口腔咽頭不快感（Oropharyngeal discomfort）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]                      | 4 (4.8) [6]           |
| 血管浮腫（Angioedema）                                               | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 湿疹（Eczema）                                                     | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 皮下出血（Haemorrhage subcutaneous）                                 | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 過角化（Hyperkeratosis）                                            | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-74 因果関係別の有害事象発現率（国内 190-150 試験）（続き）

| 投与群                                   | 高齢者（65 歳以上 85 歳未満）エスゾピクロン 2 mg 群 |                                  |                       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | おそらく関連あり<br>(Probably Related)   | 関連あるかもしれない<br>(Possibly Related) | 関連なし<br>(Not Related) |
| 解析対象例数                                | 83                               | 83                               | 83                    |
| 合計                                    | 15 (18.1) [16]                   | 16 (19.3) [32]                   | 35 (42.2) [115]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）    | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]           |
| 発疹（Rash）                              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |
| 血管障害（Vascular disorders）              | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 3 (3.6) [3]           |
| 高血圧（Hypertension）                     | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 2 (2.4) [2]           |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）       | 0 (0.0) [0]                      | 0 (0.0) [0]                      | 1 (1.2) [1]           |

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1-6.1, 表 14.3.1-6.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-75 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-045 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              |              |              |              |              | ゾルピデム        |              |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     |              |              | 1 mg 群       |              | 2 mg 群       |              | 2.5 mg 群     |              | 3 mg 群       |              | 10 mg 群      |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                              | 63           |              | 63           |              | 63           |              | 65           |              | 64           |              | 64           |              |
| 合計                                  | 16(25.4)[28] | 10(15.9)[17] | 12(19.0)[19] | 12(19.0)[15] | 16(25.4)[26] | 10(15.9)[16] | 23(35.4)[34] | 13(20.0)[17] | 21(32.8)[44] | 15(23.4)[34] | 21(32.8)[43] | 16(25.0)[30] |
| 全身系（Body as a Whole）                | 10(15.9)[12] | 4 (6.3) [4]  | 5 (7.9) [6]  | 4 (6.3) [4]  | 7 (11.1) [8] | 2 (3.2) [3]  | 4 (6.2) [5]  | 0 (0.0) [0]  | 7 (10.9) [8] | 3 (4.7) [4]  | 10(15.6)[12] | 3 (4.7) [3]  |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 背部痛（Back pain）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 胸痛（Chest pain）                      | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [2]  | 0 (0.0) [0]  |
| 嚢胞（Cyst）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 発熱（Fever）                           | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [2]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頭痛（Headache）                        | 6 (9.5) [6]  | 1 (1.6) [1]  | 3 (4.8) [3]  | 3 (4.8) [3]  | 4 (6.3) [5]  | 2 (3.2) [3]  | 2 (3.1) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 6 (9.4) [6]  | 3 (4.7) [3]  | 6 (9.4) [6]  | 3 (4.7) [3]  |
| 感染（Infection）                       | 3 (4.8) [3]  | 1 (1.6) [1]  | 2 (3.2) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頸部痛（Neck pain）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 疼痛（Pain）                            | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 片頭痛（Migraine）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 消化器系（Digestive）                     | 2 (3.2) [4]  | 2 (3.2) [3]  | 2 (3.2) [3]  | 1 (1.6) [2]  | 2 (3.2) [2]  | 2 (3.2) [2]  | 7 (10.8)[12] | 3 (4.6) [4]  | 6 (9.4) [7]  | 5 (7.8) [6]  | 7 (10.9) [9] | 6 (9.4) [7]  |
| 便秘（Constipation）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 下痢（Diarrhea）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.6) [3]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-75 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              |              |              |              |              | ゾルピデム        |              |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     |              |              | 1 mg 群       |              | 2 mg 群       |              | 2.5 mg 群     |              | 3 mg 群       |              |              |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                              | 63           |              | 63           |              | 63           |              | 65           |              | 64           |              | 64           |              |
| 合計                                  | 16(25.4)[28] | 10(15.9)[17] | 12(19.0)[19] | 12(19.0)[15] | 16(25.4)[26] | 10(15.9)[16] | 23(35.4)[34] | 13(20.0)[17] | 21(32.8)[44] | 15(23.4)[34] | 21(32.8)[43] | 16(25.0)[30] |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [3]  | 2 (3.1) [3]  | 2 (3.1) [2]  | 2 (3.1) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |
| 悪心（Nausea）                          | 2 (3.2) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 2 (3.2) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 2 (3.1) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [2]  | 2 (3.1) [2]  | 4 (6.3) [4]  | 2 (3.1) [2]  |
| 口渇（Thirst）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 嘔吐（Vomiting）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [2]  | 2 (3.1) [2]  |
| <u>筋骨格系</u><br>（Musculoskeletal）    | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.2) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 関節痛（Arthralgia）                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.2) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 攣縮（Twitching）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 5 (7.9) [9]  | 5 (7.9) [8]  | 5 (7.9) [6]  | 5 (7.9) [5]  | 4 (6.3) [5]  | 4 (6.3) [5]  | 4 (6.2) [5]  | 4 (6.2) [5]  | 8 (12.5)[11] | 7 (10.9)[9]  | 15(23.4)[21] | 3(20.3)[19]  |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 健忘（Amnesia）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 不安（Anxiety）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 3 (4.8) [4]  | 2 (3.2) [3]  | 2 (3.2) [2]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.7) [3]  | 3 (4.7) [3]  | 7 (10.9) [8] | 6 (9.4) [7]  |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.7) [4]  | 3 (4.7) [4]  |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [2]  | 1 (1.6) [2]  |
| 神経症（Neurosis）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (3.1) [3]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-75 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              |              |              |              |              | ゾルピデム        |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                       |              |              | 1 mg 群       |              | 2 mg 群       |              | 2.5 mg 群     |              | 3 mg 群       |              | 10 mg 群      |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                                | 63           |              | 63           |              | 63           |              | 65           |              | 64           |              | 64           |              |
| 合計                                    | 16(25.4)[28] | 10(15.9)[17] | 12(19.0)[19] | 12(19.0)[15] | 16(25.4)[26] | 10(15.9)[16] | 23(35.4)[34] | 13(20.0)[17] | 21(32.8)[44] | 15(23.4)[34] | 21(32.8)[43] | 16(25.0)[30] |
| 傾眠（Somnolence）                        | 2 (3.2) [2]  | 2 (3.2) [2]  | 3 (4.8) [3]  | 3 (4.8) [3]  | 2 (3.2) [3]  | 2 (3.2) [3]  | 2 (3.1) [2]  | 2 (3.1) [2]  | 3 (4.7) [3]  | 3 (4.7) [3]  | 6 (9.4) [6]  | 5 (7.8) [5]  |
| 振戦（Tremor）                            | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 呼吸器系（Respiratory）                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 3 (4.7) [4]  | 3 (4.7) [4]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.7) [3]  | 3 (4.7) [3]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  |
| 鼻炎（Rhinitis）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 発疹（Rash）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 特殊感覚（Special Senses）                  | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 3 (4.8) [3]  | 3 (4.8) [3]  | 4 (6.3) [5]  | 3 (4.8) [4]  | 7 (10.8) [8] | 6 (9.2) [7]  | 5 (7.8) [9]  | 5 (7.8) [9]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 耳痛（Ear pain）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 眼痛（Eye pain）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）      | 1 (1.6) [1]  | 1 (1.6) [1]  | 3 (4.8) [3]  | 3 (4.8) [3]  | 3 (4.8) [4]  | 3 (4.8) [4]  | 6 (9.2) [7]  | 6 (9.2) [7]  | 5 (7.8) [9]  | 5 (7.8) [9]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 泌尿器系（Urogenital）                      | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.5) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.6) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea） <sup>c)</sup> | 1 (2.2) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群     | エスゾピクロン  |           |           |           | ゾルピデム     |
|---------------------------------|---------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                 |               |           | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 2.5 mg 群  | 3 mg 群    | 10 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 63        | 63       | 63        | 65        | 64        | 64        |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 11 (17.5) | 9 (14.3) | 10 (15.9) | 18 (27.7) | 10 (15.6) | 12 (18.8) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 5 (7.9)   | 3 (4.8)  | 5 (7.9)   | 2 (3.1)   | 10 (15.6) | 8 (12.5)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.6)   | 3 (4.6)   | 1 (1.6)   | 1 (1.6)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 7 (11.1)  | 4 (6.3)  | 6 (9.5)   | 2 (3.1)   | 4 (6.3)   | 8 (12.5)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (4.8)   | 1 (1.6)  | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 2 (3.1)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (3.1)   | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 1 (1.6)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 胸痛（Chest pain）                  | 軽度（Mild）      | 1 (1.6)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.6)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 嚢胞（Cyst）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発熱（Fever）                       | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 5 (7.9) | 3 (4.8) | 4 (6.3) | 0 (0.0)  | 4 (6.3) | 6 (9.4) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 片頭痛（Migraine）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (7.7)  | 3 (4.7) | 3 (4.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 1 (1.5)  | 3 (4.7) | 3 (4.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘（Constipation）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1)  | 2 (3.1) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 3 (4.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口渇（Thirst）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム     |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|-----------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群   |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64        |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 1 (1.6)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 4 (6.3) | 4 (6.3) | 3 (4.8) | 4 (6.2)  | 4 (6.3) | 10 (15.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 4 (6.3) | 5 (7.8)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 健忘（Amnesia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 3 (4.8) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 4 (6.3) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 3 (4.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 3 (4.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 神経症（Neurosis）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 2 (3.2) | 3 (4.8) | 2 (3.2) | 2 (3.1)  | 2 (3.1) | 3 (4.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 3 (4.7) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 振戦（Tremor）                      | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 3 (4.7) | 1 (1.6) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|--------------------------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                                  |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                                           |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 3 (4.7) | 1 (1.6) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                                  | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-76 重症度別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|-----------------------------------|---------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                   |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                            |               | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>       | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 2 (3.2) | 7 (10.8) | 4 (6.3) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳痛（Ear pain）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼痛（Eye pain）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）  | 軽度（Mild）      | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 2 (3.2) | 6 (9.2)  | 4 (6.3) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1)  | 1 (2.1) | 0 (0.0) |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                   | 不明（Missing）   | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.2 を改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |          |           |          | ゾルピデム<br>10 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|-----------|----------|------------------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群   | 2.5 mg 群  | 3 mg 群   |                  |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63       | 65        | 64       | 64               |
| 合計                              | 関連なし                    | 6 (9.5) | 0 (0.0) | 6 (9.5)  | 10 (15.4) | 6 (9.4)  | 5 (7.8)          |
|                                 | 不明                      | 4 (6.3) | 5 (7.9) | 1 (1.6)  | 4 (6.2)   | 4 (6.3)  | 3 (4.7)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 5 (7.9) | 4 (6.3) | 7 (11.1) | 4 (6.2)   | 7 (10.9) | 4 (6.3)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 2 (3.2)  | 5 (7.7)   | 4 (6.3)  | 9 (14.1)         |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 関連なし                    | 6 (9.5) | 1 (1.6) | 5 (7.9)  | 4 (6.2)   | 4 (6.3)  | 7 (10.9)         |
|                                 | 不明                      | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (1.6)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 2 (3.2)  | 0 (0.0)   | 2 (3.1)  | 3 (4.7)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.6)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)          |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  |         |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 胸痛（Chest pain）                  | 関連なし                    | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嚢胞（Cyst）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発熱（Fever）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 5 (7.9) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 2 (3.1)  | 3 (4.7) | 3 (4.7) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 3 (4.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 感染（Infection）                   | 関連なし                    | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 片頭痛（Migraine）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 4 (6.2)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 2 (3.1) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 1 (1.5)  | 2 (3.1) | 3 (4.7) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 2 (3.1) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘（Constipation）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1)  | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口渇（Thirst）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム    |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群  |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64       |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 攣縮（Twitching）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 2 (3.1)  |
|                                 | 不明                      | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 3 (4.7) | 2 (3.1)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 3 (4.6)  | 4 (6.3) | 4 (6.3)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 7 (10.9) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 健忘（Amnesia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 3 (4.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 幻覚（Hallucinations）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 3 (4.7) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経症（Neurosis）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.1)  | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 振戦（Tremor）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 2 (3.1) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (3.1) | 1 (1.6) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>           | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                           |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                                    |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 4 (6.2)  | 3 (4.7) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳痛（Ear pain）                              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-77 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-045 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |          |         | ゾルピデム   |
|----------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
|                                  |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 2.5 mg 群 | 3 mg 群  | 10 mg 群 |
| 解析対象例数                           |                         | 63      | 63      | 63      | 65       | 64      | 64      |
| 眼痛（Eye pain）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                  | おそらく関連あり                | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 4 (6.2)  | 3 (4.7) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>          | 関連なし                    | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）              | 関連なし                    | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5)  | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.4 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-78 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群          |                | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                |
|----------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                        | 有害事象           | 副作用            | 有害事象              | 副作用            | 有害事象              | 副作用            |
| 解析対象例数                                 | 99             |                | 104               |                | 105               |                |
| 合計                                     | 51(51.5)[185]  | 25 (25.3)[99]  | 69 (66.3)[210]    | 43 (41.3) [97] | 74 (70.5)[232]    | 59 (56.2)[145] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>            | 35(35.4)[80]   | 15 (15.2) [41] | 36 (34.6)[70]     | 15 (14.4) [26] | 41 (39.0)[73]     | 18 (17.1) [35] |
| 腹痛（Abdominal pain）                     | 5 (5.1) [6]    | 4 (4.0) [5]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）         | 5 (5.1) [5]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 7 (6.7) [7]       | 2 (1.9) [2]    |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 無力症（Asthenia）                          | 4 (4.0) [5]    | 3 (3.0) [3]    | 2 (1.9) [3]       | 2 (1.9) [3]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 背部痛（Back pain）                         | 7 (7.1) [7]    | 2 (2.0) [2]    | 3 (2.9) [5]       | 1 (1.0) [2]    | 4 (3.8) [5]       | 4 (3.8) [5]    |
| 胸痛（Chest pain）                         | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 悪寒（Chills）                             | 2 (2.0) [2]    | 2 (2.0) [2]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 顔面浮腫（Face edema）                       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 発熱（Fever）                              | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）           | 3 (3.0) [3]    | 1 (1.0) [1]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    |
| 頭痛（Headache）                           | 12 (12.1) [29] | 8 (8.1) [19]   | 20 (19.2)[35]     | 13 (12.5)[18]  | 17 (16.2)[32]     | 12 (11.4) [23] |
| 感染（Infection）                          | 3 (3.0) [3]    | 2 (2.0) [2]    | 5 (4.8) [5]       | 1 (1.0) [1]    | 11 (10.5)[11]     | 1 (1.0) [1]    |
| 細菌感染<br>（Infection bacterial）          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 頸部痛（Neck pain）                         | 2 (2.0) [4]    | 1 (1.0) [2]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 疼痛（Pain）                               | 8 (8.1) [11]   | 3 (3.0) [4]    | 6 (5.8) [7]       | 0 (0.0) [0]    | 4 (3.8) [4]       | 1 (1.0) [1]    |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）            | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    |
| <u>心臓血管系<br/>（Cardiovascular）</u>      | 2 (2.0) [2]    | 2 (2.0) [2]    | 1 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 3 (2.9) [3]    |
| 片頭痛（Migraine）                          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 2 (1.9) [2]    |
| 頻脈（Tachycardia）                        | 2 (2.0) [2]    | 2 (2.0) [2]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                 | 16(16.2)[26]   | 7 (7.1) [13]   | 18 (17.3)[26]     | 8 (7.7) [9]    | 18 (17.1)[24]     | 14 (13.3) [16] |
| 食欲不振（Anorexia）                         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 便秘（Constipation）                       | 2 (2.0) [2]    | 2 (2.0) [2]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 下痢（Diarrhea）                           | 4 (4.0) [4]    | 1 (1.0) [1]    | 4 (3.8) [4]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 2 (1.9) [2]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 3 (3.0) [4]    | 2 (2.0) [3]    | 5 (4.8) [5]       | 5 (4.8) [5]    | 6 (5.7) [7]       | 6 (5.7) [7]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 4 (4.0) [7]    | 2 (2.0) [3]    | 4 (3.8) [7]       | 0 (0.0) [0]    | 5 (4.8) [5]       | 2 (1.9) [2]    |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                   | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）    | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-78 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                   | プラセボ群         |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                                       | 有害事象          | 副作用           | 有害事象              | 副作用            | 有害事象              | 副作用            |
| 解析対象例数                                                | 99            |               | 104               |                | 105               |                |
| 合計                                                    | 51(51.5)[185] | 25 (25.3)[99] | 69 (66.3)[210]    | 43 (41.3) [97] | 74 (70.5)[232]    | 59 (56.2)[145] |
| 歯肉炎（Gingivitis）                                       | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 肝炎（Hepatitis）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| メレナ（Melena）                                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 悪心（Nausea）                                            | 4 (4.0) [4]   | 3 (3.0) [3]   | 5 (4.8) [5]       | 3 (2.9) [3]    | 4 (3.8) [4]       | 1 (1.0) [1]    |
| 口渇（Thirst）                                            | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 2 (1.9) [2]    |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis）                     | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 嘔吐（Vomiting）                                          | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.9) [3]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）                    | 3 (3.0) [3]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 2 (2.0) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                            | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [2]       | 1 (1.0) [2]    |
| 浮腫（Edema）                                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 末梢性浮腫<br>（Peripheral edema）                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                                 | 8 (8.1)[11]   | 4 (4.0) [5]   | 5 (4.8) [8]       | 1 (1.0) [1]    | 5 (4.8) [7]       | 1 (1.0) [1]    |
| 関節痛（Arthralgia）                                       | 2 (2.0) [3]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 関節障害（Joint disorder）                                  | 1 (1.0) [2]   | 1 (1.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 4 (4.0) [4]   | 1 (1.0) [1]   | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    |
| 筋無力症（Myasthenia）                                      | 2 (2.0) [2]   | 2 (2.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| ミオパチー（Myopathy）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 眼瞼下垂（Ptosis）                                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 攣縮（Twitching）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [4]       | 0 (0.0) [0]    |
| 神経系（Nervous）                                          | 12(12.1)[26]  | 9 (9.1)[22]   | 22 (21.2)[37]     | 19 (18.3) [27] | 27 (25.7)[45]     | 23 (21.9) [39] |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                             | 2 (2.0) [3]   | 2 (2.0) [3]   | 3 (2.9) [3]       | 3 (2.9) [3]    | 2 (1.9) [2]       | 2 (1.9) [2]    |
| 異常歩行（Abnormal gait）                                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 激越（Agitation）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 不安（Anxiety）                                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.9) [3]       | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 運動失調（Ataxia）                                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 錯乱（Confusion）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 2 (1.9) [2]    |
| うつ病（Depression）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 4 (3.8) [4]       | 3 (2.9) [3]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                     | 4 (4.0) [4]   | 4 (4.0) [4]   | 5 (4.8) [5]       | 3 (2.9) [3]    | 6 (5.7) [10]      | 5 (4.8) [8]    |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）                         | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-78 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群          |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                |
|-------------------------------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象           | 副作用           | 有害事象              | 副作用            | 有害事象              | 副作用            |
| 解析対象例数                              | 99             |               | 104               |                | 105               |                |
| 合計                                  | 51(51.5)[185]  | 25 (25.3)[99] | 69 (66.3)[210]    | 43 (41.3) [97] | 74 (70.5)[232]    | 59 (56.2)[145] |
| 多幸症（Euphoria）                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 2 (1.9) [2]    |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                   | 3 (3.0) [3]    | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                   | 1 (1.0) [4]    | 1 (1.0) [4]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 運動低下（Hypokinesia）                   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 不眠症（Insomnia）                       | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）        | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 3 (2.9) [3]    |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）         | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 2 (2.0) [3]    | 2 (2.0) [3]   | 5 (4.8) [6]       | 5 (4.8) [6]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 神経症（Neurosis）                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                      | 3 (3.0) [3]    | 3 (3.0) [3]   | 9 (8.7) [9]       | 8 (7.7) [8]    | 8 (7.6) [10]      | 8 (7.6) [10]   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [3]       | 1 (1.0) [3]    |
| 振戦（Tremor）                          | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                     | 1 (1.0) [2]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 15 (15.2) [27] | 6 (6.1) [8]   | 12 (11.5) [14]    | 2 (1.9) [2]    | 14 (13.3) [17]    | 2 (1.9) [2]    |
| 喘息（Asthma）                          | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 気管支炎（Bronchitis）                    | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 咳嗽増加（Cough increased）               | 2 (2.0) [2]    | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    |
| 肺障害（Lung disorder）                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 10 (10.1) [14] | 5 (5.1) [5]   | 5 (4.8) [5]       | 2 (1.9) [2]    | 9 (8.6) [9]       | 1 (1.0) [1]    |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 6 (6.1) [8]    | 1 (1.0) [2]   | 6 (5.8) [7]       | 0 (0.0) [0]    | 3 (2.9) [3]       | 0 (0.0) [0]    |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                     | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 音声変調（Voice alteration）              | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 2 (2.0) [2]    | 2 (2.0) [2]   | 10 (9.6) [11]     | 3 (2.9) [3]    | 8 (7.6) [9]       | 1 (1.0) [1]    |
| ざ瘡（Acne）                            | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 脱毛症（Alopecia）                       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                      | 1 (1.0) [1]    | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 湿疹（Eczema）                          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| せつ腫症（Furunculosis）                  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）          | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-78 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群         |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                |
|-------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                           | 有害事象          | 副作用           | 有害事象              | 副作用            | 有害事象              | 副作用            |
| 解析対象例数                                    | 99            |               | 104               |                | 105               |                |
| 合計                                        | 51(51.5)[185] | 25 (25.3)[99] | 69 (66.3)[210]    | 43 (41.3) [97] | 74 (70.5)[232]    | 59 (56.2)[145] |
| そう痒症（Pruritus）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (1.9) [2]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 発疹（Rash）                                  | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]   | 3 (2.9) [3]       | 2 (1.9) [2]    | 4 (3.8) [4]       | 0 (0.0) [0]    |
| 皮膚変色<br>（Skin discoloration）              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 蕁麻疹（Urticaria）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash）        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 特殊感覚（Special Senses）                      | 6 (6.1) [8]   | 5 (5.1) [6]   | 22 (21.2)[32]     | 17 (16.3) [27] | 39 (37.1)[47]     | 37 (35.2) [44] |
| 視覚異常（Abnormal vision）                     | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 2 (1.9) [2]       | 2 (1.9) [2]    |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                       | 1 (1.0) [1]   | 1 (1.0) [1]   | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]    |
| 眼乾燥（Dry eyes）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 耳痛（Ear pain）                              | 2 (2.0) [2]   | 1 (1.0) [1]   | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 外耳炎（Otitis externa）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 中耳炎（Otitis media）                         | 1 (1.0) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）          | 3 (3.0) [4]   | 3 (3.0) [4]   | 17 (16.3) [26]    | 17 (16.3) [26] | 36 (34.3)[43]     | 35 (33.3) [42] |
| 泌尿器系（Urogenital）                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 7 (6.7) [7]       | 1 (1.0) [1]    | 4 (3.8) [4]       | 2 (1.9) [2]    |
| 無月経（Amenorrhea）                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 膀胱炎（Cystitis）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (1.9) [2]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 線維嚢胞性乳腺疾患<br>（Fibrocystic breast disease） | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 女性化乳房（Gynecomastia）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    |
| 腎結石（Kidney calculus）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 1 (1.0) [1]    |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |
| 膺モニリア症<br>（Vaginal moniliasis）            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    | 1 (1.0) [1]       | 0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                             | エスゾピクロン<br>2 mg 群                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                         | 99                                | 104                               | 105                               |
| 合計                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 25 (25.3)<br>22 (22.2)<br>4 (4.0) | 34 (32.7)<br>27 (26.0)<br>7 (6.7) | 40 (38.1)<br>25 (23.8)<br>9 (8.6) |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 22 (22.2)<br>12 (12.1)<br>1 (1.0) | 17 (16.3)<br>15 (14.4)<br>4 (3.8) | 22 (21.0)<br>16 (15.2)<br>3 (2.9) |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.0)<br>2 (2.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (4.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)     | 1 (1.0)<br>2 (1.9)<br>0 (0.0)     | 4 (3.8)<br>2 (1.9)<br>1 (1.0)     |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     |
| 無力症（Asthenia）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 背部痛（Back pain）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (4.0)<br>3 (3.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.9)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)     | 3 (2.9)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)     |
| 胸痛（Chest pain）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 悪寒（Chills）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 顔面浮腫（Face edema）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 発熱（Fever）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.0)<br>2 (2.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>2 (1.9)<br>0 (0.0)     | 2 (1.9)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)     |
| 頭痛（Headache）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (8.1)<br>4 (4.0)<br>0 (0.0)     | 12 (11.5)<br>7 (6.7)<br>1 (1.0)   | 14 (13.3)<br>2 (1.9)<br>1 (1.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 99      | 104               | 105               |
| 感染（Infection）                             | 軽度（Mild）      | 3 (3.0) | 4 (3.8)           | 5 (4.8)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 6 (5.7)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 細菌感染<br>（Infection bacterial）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頸部痛（Neck pain）                            | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 疼痛（Pain）                                  | 軽度（Mild）      | 7 (7.1) | 4 (3.8)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity<br>reaction） | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）               | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）                 | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 片頭痛（Migraine）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 頻脈（Tachycardia）                           | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化器系（Digestive）                           | 軽度（Mild）      | 8 (8.1) | 9 (8.7)           | 15 (14.3)         |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (5.1) | 9 (8.7)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 3 (3.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 食欲不振（Anorexia）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 便秘（Constipation）                          | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                 |               | 99      | 104               | 105               |
| 下痢（Diarrhea）                           | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 3 (2.9)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 軽度（Mild）      | 3 (3.0) | 3 (2.9)           | 5 (4.8)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 軽度（Mild）      | 4 (4.0) | 2 (1.9)           | 4 (3.8)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                   | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal<br>disorder） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 歯肉炎（Gingivitis）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 肝炎（Hepatitis）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| メレナ（Melena）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                             | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 4 (3.8)           | 3 (2.9)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口渇（Thirst）                             | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                           | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）     | 軽度（Mild）      | 3 (3.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                   | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                |               | 99      | 104               | 105               |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                            | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮腫（Edema）                                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 末梢性浮腫<br>（Peripheral edema）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系<br>（Musculoskeletal）                             | 軽度（Mild）      | 8 (8.1) | 2 (1.9)           | 5 (4.8)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 3 (2.9)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節痛（Arthralgia）                                       | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節障害（Joint disorder）                                  | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 軽度（Mild）      | 4 (4.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋無力症（Myasthenia）                                      | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| ミオパチー（Myopathy）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 眼瞼下垂（Ptosis）                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 攣縮（Twitching）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 99      | 104               | 105               |
| 神経系（Nervous）                        | 軽度（Mild）      | 7 (7.1) | 13 (12.5)         | 18 (17.1)         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 5 (5.1) | 8 (7.7)           | 5 (4.8)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 4 (3.8)           |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 異常歩行<br>（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 激越（Agitation）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 不安（Anxiety）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 運動失調（Ataxia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯乱（Confusion）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| うつ病（Depression）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 4 (4.0) | 5 (4.8)           | 5 (4.8)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）       | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 多幸症（Euphoria）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                   | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 99      | 104               | 105               |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                   | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 運動低下（Hypokinesia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不眠症（Insomnia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 3 (2.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経症（Neurosis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 7 (6.7)           | 4 (3.8)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (2.0) | 2 (1.9)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 振戦（Tremor）                          | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 軽度（Mild）      | 9 (9.1) | 10 (9.6)          | 9 (8.6)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 5 (5.1) | 2 (1.9)           | 5 (4.8)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 99      | 104               | 105               |
| 喘息（Asthma）                          | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 気管支炎（Bronchitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 肺障害（Lung disorder）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                    | 軽度（Mild）      | 8 (8.1) | 4 (3.8)           | 6 (5.7)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 5 (4.8)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 4 (4.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 音声変調<br>（Voice alteration）          | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 8 (7.7)           | 7 (6.7)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| ざ瘡（Acne）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 脱毛症（Alopecia）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                      | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 99      | 104               | 105               |
| 湿疹（Eczema）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| せつ腫症（Furunculosis）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発疹（Rash）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚変色<br>（Skin discoloration）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash）  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 軽度（Mild）      | 5 (5.1) | 13 (12.5)         | 29 (27.6)         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 8 (7.7)           | 8 (7.6)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 眼乾燥（Dry eyes）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                        | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-79 重症度別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                       |               | 99      | 104               | 105               |
| 外耳炎（Otitis externa）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 中耳炎（Otitis media）                            | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）             | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 11 (10.6)         | 27 (25.7)         |
|                                              | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 6 (5.8)           | 8 (7.6)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 4 (3.8)           | 2 (1.9)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 無月経（Amenorrhea）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 線維嚢胞性乳腺疾患<br>（Fibrocystic breast<br>disease） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 女性化乳房<br>（Gynecomastia）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 腎結石（Kidney calculus）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 膺モニリア症<br>（Vaginal moniliasis）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99        | 104               | 105               |
| 合計                                  | 関連なし                    | 26 (26.3) | 26 (25.0)         | 15 (14.3)         |
|                                     | 不明                      | 6 (6.1)   | 7 (6.7)           | 11 (10.5)         |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 16 (16.2) | 20 (19.2)         | 19 (18.1)         |
|                                     | おそらく関連あり                | 2 (2.0)   | 16 (15.4)         | 24 (22.9)         |
|                                     | 関連あり                    | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 5 (4.8)           |
| 全身系<br>(Body as a Whole)            | 関連なし                    | 20 (20.2) | 21 (20.2)         | 23 (21.9)         |
|                                     | 不明                      | 5 (5.1)   | 6 (5.8)           | 9 (8.6)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 9 (9.1)   | 9 (8.7)           | 8 (7.6)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 腹痛 (Abdominal pain)                 | 関連なし                    | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 不明                      | 3 (3.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 事故による外傷<br>(Accidental injury)      | 関連なし                    | 5 (5.1)   | 3 (2.9)           | 5 (4.8)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| アレルギー反応<br>(Allergic reaction)      | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 無力症 (Asthenia)                      | 関連なし                    | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 3 (3.0)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 背部痛 (Back pain)                     | 関連なし                    | 5 (5.1)   | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0)   | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 胸痛 (Chest pain)                     | 関連なし                    | 0 (0.0)   | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 悪寒（Chills）                          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 顔面浮腫（Face edema）                    | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発熱（Fever）                           | 関連なし                    | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）        | 関連なし                    | 2 (2.0) | 2 (1.9)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頭痛（Headache）                        | 関連なし                    | 4 (4.0) | 7 (6.7)           | 5 (4.8)           |
|                                     | 不明                      | 4 (4.0) | 7 (6.7)           | 6 (5.7)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 3 (3.0) | 6 (5.8)           | 6 (5.7)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 感染（Infection）                       | 関連なし                    | 1 (1.0) | 4 (3.8)           | 10 (9.5)          |
|                                     | 不明                      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 細菌感染<br>（Infection bacterial）       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頸部痛（Neck pain）                      | 関連なし                    | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                    |                         | 99      | 104               | 105               |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 疼痛（Pain）                                  | 関連なし                    | 5 (5.1) | 6 (5.8)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 不明                      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity<br>reaction） | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）               | 関連なし                    | 1 (1.0) | 3 (2.9)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 心臓血管系<br>（Cardiovascular）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 片頭痛（Migraine）                             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頻脈（Tachycardia）                           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化器系（Digestive）                           | 関連なし                    | 9 (9.1) | 10 (9.6)          | 4 (3.8)           |
|                                           | 不明                      | 3 (3.0) | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 4 (4.0) | 6 (5.8)           | 8 (7.6)           |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                 |                         | 99      | 104               | 105               |
| 食欲不振（Anorexia）                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 便秘（Constipation）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                           | 関連なし                    | 3 (3.0) | 4 (3.8)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 4 (3.8)           | 2 (1.9)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 3 (2.9)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 関連なし                    | 2 (2.0) | 4 (3.8)           | 3 (2.9)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                   | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal<br>disorder） | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 歯肉炎（Gingivitis）                        | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                           |                         | 99      | 104               | 105               |
| 肝炎（Hepatitis）                                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| メレナ（Melena）                                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                                       | 関連なし                    | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 3 (2.9)           |
|                                                  | 不明                      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口渇（Thirst）                                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                                     | 関連なし                    | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u> | 関連なし                    | 3 (3.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                 | 関連なし                    | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                |                         | 99      | 104               | 105               |
| リンパ節症<br>(Lymphadenopathy)                            | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional<br>Disorders) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮腫 (Edema)                                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 末梢性浮腫<br>(Peripheral edema)                           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系<br>(Musculoskeletal)                             | 関連なし                    | 4 (4.0) | 4 (3.8)           | 4 (3.8)           |
|                                                       | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 3 (3.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節痛 (Arthralgia)                                      | 関連なし                    | 2 (2.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節障害 (Joint disorder)                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛 (Myalgia)                                         | 関連なし                    | 3 (3.0) | 3 (2.9)           | 2 (1.9)           |
|                                                       | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                       | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 筋無力症（Myasthenia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| ミオパチー（Myopathy）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 眼瞼下垂（Ptosis）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 攣縮（Twitching）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし                    | 3 (3.0) | 3 (2.9)           | 4 (3.8)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 6 (5.8)           | 7 (6.7)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 7 (7.1) | 10 (9.6)          | 12 (11.4)         |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 3 (2.9)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 関連あり                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 異常歩行<br>（Abnormal gait）             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 激越（Agitation）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 不安（Anxiety）                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 運動失調（Ataxia）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯乱（Confusion）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| うつ病（Depression）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 3 (2.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい<br>（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 3 (3.0) | 3 (2.9)           | 4 (3.8)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 情動不安定<br>（Emotional lability）       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 多幸症（Euphoria）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 幻覚（Hallucinations）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                   | 関連なし                    | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 運動低下（Hypokinesia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 3 (2.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経症（Neurosis）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 3 (3.0) | 5 (4.8)           | 3 (2.9)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 3 (2.9)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
| 振戦（Tremor）                          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                     | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし                    | 9 (9.1) | 10 (9.6)          | 12 (11.4)         |
|                                     | 不明                      | 4 (4.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 喘息（Asthma）                          | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 気管支炎（Bronchitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 99                                                  | 104                                                 | 105                                                 |
| 咳嗽増加<br>(Cough increased)           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肺障害 (Lung disorder)                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽頭炎 (Pharyngitis)                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (5.1)<br>4 (4.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (2.9)<br>0 (0.0)<br>2 (1.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 8 (7.6)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻炎 (Rhinitis)                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (5.1)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (5.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (2.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 (Sinusitis)                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 音声変調<br>(Voice alteration)          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages)  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (2.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (6.7)<br>2 (1.9)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (6.7)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ざ瘡 (Acne)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 99                                                  | 104                                                 | 105                                                 |
| 脱毛症（Alopecia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 湿疹（Eczema）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| せつ腫症（Furunculosis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>2 (1.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (3.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 皮膚変色<br>（Skin discoloration）        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash）  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚<br>（Special Senses）            | 関連なし                    | 1 (1.0) | 5 (4.8)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 不明                      | 2 (2.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 3 (2.9)           | 8 (7.6)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 14 (13.5)         | 23 (21.9)         |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 4 (3.8)           |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 眼乾燥（Dry eyes）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                        | 関連なし                    | 1 (1.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                       |                         | 99      | 104               | 105               |
| 外耳炎（Otitis externa）                          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 中耳炎（Otitis media）                            | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 3 (2.9)           | 8 (7.6)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 14 (13.5)         | 23 (21.9)         |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 4 (3.8)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 6 (5.8)           | 2 (1.9)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (1.9)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 無月経（Amenorrhea）                              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (1.9)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 線維嚢胞性乳腺疾患<br>（Fibrocystic breast<br>disease） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                              | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-80 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-046 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 99      | 104               | 105               |
| 女性化乳房<br>(Gynecomastia)             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 腎結石 (Kidney calculus)               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 尿路感染<br>(Urinary tract infection)   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 膣モニリア症<br>(Vaginal moniliasis)      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.0)           | 1 (1.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.5 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                          | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                              | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 90(46.2)[191]   | 38(19.5)[77]   | 329(55.5)[807]    | 130 (21.9)[266] |
| 腹部腫脹（Abdomen enlarged）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 11 (5.6) [17]   | 7 (3.6)[12]    | 48 (8.1) [61]     | 25 (4.2)[33]    |
| 膿瘍（Abscess）                     | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 11 (5.6) [13]   | 0 (0.0) [0]    | 43 (7.3) [55]     | 2 (0.3) [2]     |
| 反応増悪（Aggravation reaction）      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| アレルギー反応（Allergic reaction）      | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 5 (0.8) [7]       | 0 (0.0) [0]     |
| 無力症（Asthenia）                   | 11 (5.6) [12]   | 7 (3.6) [8]    | 26 (4.4) [36]     | 20 (3.4) [29]   |
| 背部痛（Back pain）                  | 6 (3.1) [10]    | 1 (0.5) [2]    | 45 (7.6) [68]     | 13 (2.2) [19]   |
| 体臭（Body odor）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 胸痛（Chest pain）                  | 6 (3.1) [6]     | 4 (2.1) [4]    | 23 (3.9) [28]     | 9 (1.5) [9]     |
| 悪寒（Chills）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 嚢胞（Cyst）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 発熱（Fever）                       | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 12 (2.0) [14]     | 4 (0.7) [4]     |
| 側腹部痛（Flank pain）                | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）        | 9 (4.6) [9]     | 2 (1.0) [2]    | 16 (2.7) [17]     | 2 (0.3) [2]     |
| 口臭（Halitosis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| なごり作用（Hangover effect）          | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 頭痛（Headache）                    | 37(19.0)[76]    | 22(11.3)[41]   | 116(19.6)[235]    | 73(12.3)[135]   |
| 熱射病（Heat stroke）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| ヘルニア（Hernia）                    | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 感染（Infection）                   | 13 (6.7) [14]   | 2 (1.0) [2]    | 94(15.9)[112]     | 3 (0.5) [3]     |
| 細菌感染（Infection bacterial）       | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 真菌感染（Infection fungal）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）     | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 注射部位反応（Injection site reaction） | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 昆虫咬傷（Insect bite）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (1.3) [11]      | 1 (0.2) [1]     |
| 倦怠感（Malaise）                    | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 12 (2.0) [13]     | 2 (0.3) [2]     |
| 頸部強剛（Neck rigidity）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 新生物（Neoplasm）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 5 (0.8) [7]       | 2 (0.3) [3]     |
| 過量投与（Overdose）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 疼痛（Pain）                        | 12 (6.2)[18]    | 1 (0.5) [2]    | 67(11.3)[94]      | 8 (1.3) [10]    |
| 骨盤痛（Pelvic pain）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [4]       | 1 (0.2) [3]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                               | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                                   | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| ウイルス感染（Viral infection）              | 3 (1.5) [3]     | 1 (0.5) [1]    | 12 (2.0) [12]     | 2 (0.3) [2]     |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>         | 6 (3.1) [10]    | 3 (1.5) [3]    | 28 (4.7)[32]      | 16 (2.7) [19]   |
| 心血管障害（Cardiovascular disorder）       | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 心ブロック（Heart block）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 出血（Hemorrhage）                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 高血圧（Hypertension）                    | 1 (0.5) [4]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 2 (0.3) [2]     |
| 片頭痛（Migraine）                        | 3 (1.5) [3]     | 1 (0.5) [1]    | 12 (2.0) [12]     | 7 (1.2) [7]     |
| 動悸（Palpitation）                      | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 4 (0.7) [4]       | 3 (0.5) [3]     |
| 末梢血管障害（Peripheral vascular disorder） | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 頻脈（Tachycardia）                      | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 血栓性静脈炎（Thrombophlebitis）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 静脈瘤（Varicose vein）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 血管拡張（Vasodilatation）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 4 (0.7) [4]     |
| <u>消化器系（Digestive）</u>               | 54(27.7)[94]    | 22 (11.3)[42]  | 202(34.1)[372]    | 130 (21.9)[208] |
| 異常便（Abnormal stools）                 | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 食欲不振（Anorexia）                       | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 7 (1.2) [7]       | 6 (1.0) [6]     |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 胆石症（Cholelithiasis）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 大腸炎（Colitis）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 便秘（Constipation）                     | 3 (1.5) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 15 (2.5)[21]      | 9 (1.5) [10]    |
| 下痢（Diarrhea）                         | 14 (7.2)[26]    | 9 (4.6)[16]    | 45 (7.6)[61]      | 24 (4.0)[30]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                      | 3 (1.5) [3]     | 3 (1.5) [3]    | 39 (6.6)[43]      | 33 (5.6)[36]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                      | 13 (6.7)[22]    | 6 (3.1)[13]    | 41 (6.9)[55]      | 29 (4.9)[35]    |
| 嚥下障害（Dysphagia）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 小腸炎（Enteritis）                       | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| おくび（Eructation）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| 食道炎（Esophagitis）                     | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 鼓腸（Flatulence）                       | 2 (1.0) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 9 (1.5)[13]       | 4 (0.7) [5]     |
| 胃炎（Gastritis）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）      | 6 (3.1) [6]     | 1 (0.5) [1]    | 9 (1.5) [10]      | 2 (0.3) [2]     |
| 歯肉炎（Gingivitis）                      | 5 (2.6) [5]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 肝新生物（Hepatic neoplasia）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 肝腫大（Hepatomegaly）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 食欲亢進（Increased appetite）             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]     |
| 肝損傷（Liver damage）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                                    | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                                             | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                                                 | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| メレナ (Melena)                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 口腔腫瘍 (Mouth neoplasia)                             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 口腔内潰瘍形成 (Mouth ulceration)                         | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.3) [2]     |
| 悪心 (Nausea)                                        | 11 (5.6)[12]    | 5 (2.6) [6]    | 67(11.3)[93]      | 44 (7.4)[57]    |
| 歯周膿瘍 (Periodontal abscess)                         | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 4 (0.7) [5]       | 0 (0.0) [0]     |
| 直腸障害 (Rectal disorder)                             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 直腸出血 (Rectal hemorrhage)                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 胃潰瘍 (Stomach ulcer)                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 口内炎 (Stomatitis)                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 口渇 (Thirst)                                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 5 (0.8) [5]       | 4 (0.7) [4]     |
| 舌障害 (Tongue disorder)                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 舌浮腫 (Tongue edema)                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 齲歯 (Tooth caries)                                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 歯の障害 (Tooth disorder)                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 潰瘍性口内炎 (Ulcerative stomatitis)                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 嘔吐 (Vomiting)                                      | 6 (3.1) [6]     | 1 (0.5) [1]    | 14 (2.4)[17]      | 6 (1.0) [9]     |
| 内分泌系 (Endocrine)                                   | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 7 (1.2) [7]       | 3 (0.5) [3]     |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                            | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 甲状腺腫 (Goiter)                                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 甲状腺機能低下症 (Hypothyroidism)                          | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.3) [2]     |
| 副甲状腺障害 (Parathyroid disorder)                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 血液およびリンパ系 (Hemic and Lymphatic)                    | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 17 (2.9)[19]      | 2 (0.3) [2]     |
| 貧血 (Anemia)                                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 斑状出血 (Ecchymosis)                                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 11 (1.9)[13]      | 2 (0.3) [2]     |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 点状出血 (Petechiae)                                   | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 4 (2.1) [4]     | 2 (1.0) [2]    | 32 (5.4)[38]      | 10 (1.7)[12]    |
| 浮腫 (Edema)                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 全身性浮腫 (Generalized edema)                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 痛風 (Gout)                                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 高コレステロール血症 (Hypercholesteremia)                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 6 (1.0) [6]       | 0 (0.0) [0]     |
| 高血糖 (Hyperglycemia)                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 高脂血症 (Hyperlipemia)                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 低カリウム血症 (Hypokalemia)                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                          | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                              | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）         | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 14 (2.4)[16]      | 4 (0.7) [4]     |
| 体重増加（Weight gain）               | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 4 (0.7) [5]       | 4 (0.7) [5]     |
| 体重減少（Weight loss）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 14 (7.2) [27]   | 2 (1.0) [2]    | 75(12.6)[109]     | 16 (2.7)[19]    |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 19 (3.2)[20]      | 1 (0.2) [1]     |
| 関節炎（Arthritis）                  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (1.3) [8]       | 1 (0.2) [1]     |
| 関節症（Arthrosis）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 骨障害（Bone disorder）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 関節障害（Joint disorder）            | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 9 (1.5) [11]      | 5 (0.8) [5]     |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 9 (4.6) [17]    | 2 (1.0) [2]    | 27 (4.6)[45]      | 5 (0.8) [7]     |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.3) [2]     |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 3 (1.5) [4]     | 0 (0.0) [0]    | 6 (1.0) [8]       | 0 (0.0) [0]     |
| 攣縮（Twitching）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.3) [2]     |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 39(20.0)[56]    | 27(13.8)[35]   | 200(33.7)[367]    | 154(26.0)[271]  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 7 (3.6) [8]     | 7 (3.6) [8]    | 26 (4.4)[37]      | 26 (4.4)[37]    |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 激越（Agitation）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [6]       | 1 (0.2) [1]     |
| 不安（Anxiety）                     | 4 (2.1) [4]     | 1 (0.5) [1]    | 22 (3.7)[26]      | 13 (2.2)[16]    |
| 無感情（Apathy）                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| 錯乱（Confusion）                   | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]     |
| うつ病（Depression）                 | 3 (1.5) [4]     | 1 (0.5) [1]    | 27 (4.6)[28]      | 15 (2.5)[16]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 6 (3.1) [7]     | 5 (2.6) [5]    | 58 (9.8)[76]      | 47 (7.9)[61]    |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 3 (1.5) [3]     | 1 (0.5) [1]    | 2 (0.3) [3]       | 2 (0.3) [3]     |
| 幻覚（Hallucinations）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 敵意（Hostility）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 2 (1.0) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (1.3) [10]      | 1 (0.2) [1]     |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 3 (1.5) [3]     | 1 (0.5) [1]    | 8 (1.3) [10]      | 2 (0.3) [3]     |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| 不眠症（Insomnia）                   | 5 (2.6) [5]     | 3 (1.5) [3]    | 6 (1.0) [8]       | 3 (0.5) [4]     |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 7 (1.2) [7]       | 6 (1.0) [6]     |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 8 (1.3) [8]       | 8 (1.3) [8]     |
| 神経過敏（Nervousness）               | 4 (2.1) [4]     | 3 (1.5) [3]    | 20 (3.4)[25]      | 15 (2.5)[19]    |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 7 (1.2) [7]       | 1 (0.2) [1]     |
| 神経炎（Neuritis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                          | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                              | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| ニューロパチー（Neuropathy）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 神経症（Neurosis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 3 (1.5) [4]     | 2 (1.0) [3]    | 11 (1.9)[14]      | 6 (1.0) [7]     |
| 反射減退（Reflexes decreased）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 2 (0.3) [4]       | 2 (0.3) [4]     |
| 傾眠（Somnolence）                  | 5 (2.6) [5]     | 5 (2.6) [5]    | 54 (9.1)[68]      | 51 (8.6)[61]    |
| 会話障害（Speech disorder）           | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 10 (1.7)[11]      | 10 (1.7)[11]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 32(16.4)[50]    | 5 (2.6) [8]    | 139(23.4)[211]    | 25 (4.2)[38]    |
| 喘息（Asthma）                      | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 4 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 11 (1.9) [11]     | 0 (0.0) [0]     |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 4 (2.1) [5]     | 1 (0.5) [1]    | 15 (2.5) [16]     | 3 (0.5) [4]     |
| 呼吸困難（Dyspnea）                   | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 2 (0.3) [2]     |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 2 (1.0) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 7 (1.2) [8]       | 3 (0.5) [3]     |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [5]       | 3 (0.5) [5]     |
| 喉頭炎（Laryngitis）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 肺障害（Lung disorder）              | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 10 (5.1)[12]    | 1 (0.5) [2]    | 59 (9.9)[71]      | 9 (1.5) [12]    |
| 肺炎（Pneumonia）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 9 (4.6) [9]     | 0 (0.0) [0]    | 42 (7.1)[56]      | 6 (1.0) [9]     |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 11 (5.6) [16]   | 3 (1.5) [4]    | 25 (4.2)[28]      | 2 (0.3) [2]     |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）  | 18 (9.2) [24]   | 7 (3.6) [9]    | 72(12.1)[98]      | 33 (5.6)[41]    |
| ざ瘡（Acne）                        | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 5 (0.8) [7]       | 2 (0.3) [2]     |
| 脱毛症（Alopecia）                   | 2 (1.0) [2]     | 2 (1.0) [2]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）      | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 10 (1.7)[12]      | 1 (0.2) [1]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| 湿疹（Eczema）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 多形紅斑（Erythema multiforme）       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 毛髪障害（Hair disorder）             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.3) [2]     |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 男性型多毛症（Hirsutism）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 斑状丘疹状皮疹（Maculopapular rash）     | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                          | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                              | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| そう痒症（Pruritus）                  | 3 (1.5) [4]     | 1 (0.5) [1]    | 7 (1.2) [8]       | 5 (0.8) [5]     |
| 発疹（Rash）                        | 6 (3.1) [6]     | 2 (1.0) [2]    | 31 (5.2) [37]     | 16 (2.7)[20]    |
| 皮膚良性新生物（Skin benign neoplasm）   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 皮膚変色（Skin discoloration）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 皮膚障害（Skin disorder）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 発汗（Sweating）                    | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 3 (0.5) [4]       | 2 (0.3) [2]     |
| 蕁麻疹（Urticaria）                  | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]    | 4 (0.7) [4]       | 2 (0.3) [2]     |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 18 (9.2) [31]   | 13(6.7)[13]    | 186(31.4)[285]    | 163(27.5)[237]  |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 2 (1.0) [2]     | 2 (1.0) [2]    | 10 (1.7)[10]      | 9 (1.5) [9]     |
| 結膜炎（Conjunctivitis）             | 2 (1.0) [14]    | 0 (0.0) [0]    | 8 (1.3) [8]       | 1 (0.2) [1]     |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 2 (0.3) [2]     |
| 耳の障害（Ear disorder）              | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 耳痛（Ear pain）                    | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 9 (1.5) [9]       | 3 (0.5) [3]     |
| 眼の障害（Eye disorder）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 眼出血（Eye hemorrhage）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 眼痛（Eye pain）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 聴覚過敏（Hyperacusis）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 虹彩炎（Iritis）                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 散瞳（Mydriasis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 外耳炎（Otitis externa）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 中耳炎（Otitis media）               | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 12 (2.0)[15]      | 1 (0.2) [1]     |
| 羞明（Photophobia）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 味覚消失（Taste loss）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 耳鳴（Tinnitus）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 2 (0.3) [3]     |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 11 (5.6)[11]    | 11 (5.6)[11]   | 155(26.1)[216]    | 153 (25.8)[211] |
| 前庭障害（Vestibular disorder）       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 14 (7.2)[19]    | 3 (1.5) [4]    | 75(12.6)[108]     | 23 (3.9)[31]    |
| 乳房うっ滞（Breast engorgement）       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 乳房腫大（Breast enlargement）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 乳房痛（Breast pain）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 9 (1.5) [11]      | 6 (1.0) [8]     |
| 子宮頸部障害（Cervix disorder）         | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 0 (0.0) [0]     |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 4 (2.1) [5]     | 0 (0.0) [0]    | 16 (2.7)[18]      | 3 (0.5) [3]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-81 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | プラセボ群           |                | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                 |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | 有害事象            | 副作用            | 有害事象              | 副作用             |
| 解析対象例数                               | 195             |                | 593               |                 |
| 合計                                   | 138 (70.8)[509] | 75 (38.5)[197] | 481(81.1)[2453]   | 347(58.5)[1147] |
| 排尿困難（Dysuria）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 子宮内膜障害（Endometrial disorder）         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 精巣上体炎（Epididymitis）                  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 女性乳汁分泌（Female lactation）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 線維嚢胞性乳腺症（Fibrocystic breast）         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 血尿（Hematuria）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 6 (1.0) [6]       | 3 (0.5) [3]     |
| 腎結石（Kidney calculus）                 | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 腎臓痛（Kidney pain）                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [4]       | 3 (0.5) [4]     |
| 乳腺炎（Mastitis）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 月経過多（Menorrhagia）                    | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]     |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）                 | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 夜間頻尿（Nocturia）                       | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 乏尿（Oliguria）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 前立腺新生物（Prostate neoplasia）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]     |
| 尿道炎（Urethritis）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 頻尿（Urinary frequency）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]     |
| 尿失禁（Urinary incontinence）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.2) [1]     |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）         | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |
| 尿路感染（Urinary tract infection）        | 2 (1.0) [3]     | 0 (0.0) [0]    | 13 (2.2)[15]      | 1 (0.2) [1]     |
| 尿異常（Urine abnormality）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]     |
| 肥大性子宮類線維症（Uterine fibroids enlarged） | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 2 (0.3) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]     |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]     |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）           | 1 (0.5) [2]     | 0 (0.0) [0]    | 9 (1.5) [12]      | 0 (0.0) [0]     |
| 膣炎（Vaginitis）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [4]       | 1 (0.2) [1]     |
| 外陰膣障害（Vulvovaginal disorder）         | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.1A, 表 14.3.1.4A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                     |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                                 | 593                                   |
| 合計                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 50 (25.6)<br>66 (33.8)<br>22 (11.3) | 146 (24.6)<br>263 (44.4)<br>72 (12.1) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 32 (16.4)<br>49 (25.1)<br>9 (4.6)   | 125 (21.1)<br>164 (27.7)<br>40 (6.7)  |
| 腹部腫脹（Abdomen enlarged）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)         |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>7 (3.6)<br>1 (0.5)       | 24 (4.0)<br>17 (2.9)<br>7 (1.2)       |
| 膿瘍（Abscess）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)         |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>8 (4.1)<br>1 (0.5)       | 13 (2.2)<br>25 (4.2)<br>5 (0.8)       |
| 反応増悪（Aggravation reaction）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)         |
| アレルギー反応（Allergic reaction）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)       | 3 (0.5)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)         |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>4 (2.1)<br>1 (0.5)       | 13 (2.2)<br>13 (2.2)<br>0 (0.0)       |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>2 (1.0)<br>2 (1.0)       | 18 (3.0)<br>23 (3.9)<br>4 (0.7)       |
| 体臭（Body odor）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)         |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)         |
| 胸痛（Chest pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0)       | 11 (1.9)<br>9 (1.5)<br>3 (0.5)        |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                           | エスゾピクロン<br>3 mg 群                |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                             | 593                              |
| 悪寒（Chills）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)    |
| 嚢胞（Cyst）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |
| 発熱（Fever）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 8 (1.3)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 側腹部痛（Flank pain）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0)   | 9 (1.5)<br>6 (1.0)<br>1 (0.2)    |
| 口臭（Halitosis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |
| なごり作用（Hangover effect）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 15 (7.7)<br>19 (9.7)<br>3 (1.5) | 67 (11.3)<br>40 (6.7)<br>9 (1.5) |
| 熱射病（Heat stroke）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |
| ヘルニア（Hernia）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (4.1)<br>5 (2.6)<br>0 (0.0)   | 42 (7.1)<br>48 (8.1)<br>4 (0.7)  |
| 細菌感染（Infection bacterial）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                         | 195                           | 593                             |
| 真菌感染（Infection fungal）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)   |
| 注射部位反応（Injection site reaction）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| 倦怠感（Malaise）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頸部痛（Neck pain）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>4 (0.7)<br>3 (0.5)   |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 新生物（Neoplasm）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)   |
| 過量投与（Overdose）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)   |
| 疼痛（Pain）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>7 (3.6)<br>1 (0.5) | 31 (5.2)<br>31 (5.2)<br>5 (0.8) |
| 骨盤痛（Pelvic pain）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)   |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| ウイルス感染（Viral infection）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>6 (1.0)<br>3 (0.5)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度           | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------|---------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                   |               | 195       | 593               |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>             | 軽度（Mild）      | 4 (2.1)   | 11 (1.9)          |
|                                          | 中等度（Moderate） | 2 (1.0)   | 11 (1.9)          |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 6 (1.0)           |
| 心血管障害（Cardiovascular disorder）           | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 心ブロック（Heart block）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 出血（Hemorrhage）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
| 高血圧（Hypertension）                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)   | 3 (0.5)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 片頭痛（Migraine）                            | 軽度（Mild）      | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)   | 7 (1.2)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 5 (0.8)           |
| 動悸（Palpitation）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 2 (0.3)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)   | 2 (0.3)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 末梢血管障害<br>（Peripheral vascular disorder） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 頻脈（Tachycardia）                          | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 血栓性静脈炎（Thrombophlebitis）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.2)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 静脈瘤（Varicose vein）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 2 (0.3)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 血管拡張（Vasodilatation）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 2 (0.3)           |
|                                          | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 2 (0.3)           |
|                                          | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                   | 軽度（Mild）      | 24 (12.3) | 106 (17.9)        |
|                                          | 中等度（Moderate） | 26 (13.3) | 87 (14.7)         |
|                                          | 高度（Severe）    | 4 (2.1)   | 9 (1.5)           |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                           | 593                             |
| 異常便（Abnormal stools）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 食欲不振（Anorexia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 胆石症（Cholelithiasis）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 大腸炎（Colitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 便秘（Constipation）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 10 (1.7)<br>5 (0.8)<br>0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (3.6)<br>7 (3.6)<br>0 (0.0) | 23 (3.9)<br>21 (3.5)<br>1 (0.2) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 31 (5.2)<br>8 (1.3)<br>0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>6 (3.1)<br>1 (0.5) | 22 (3.7)<br>18 (3.0)<br>1 (0.2) |
| 嚥下障害（Dysphagia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 小腸炎（Enteritis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| おくび（Eructation）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 食道炎（Esophagitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                           | 593                             |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 8 (1.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 胃炎（Gastritis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>3 (1.5)<br>1 (0.5) | 4 (0.7)<br>2 (0.3)<br>3 (0.5)   |
| 歯肉炎（Gingivitis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)   |
| 肝新生物（Hepatic neoplasia）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 肝腫大（Hepatomegaly）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 食欲亢進（Increased appetite）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 肝損傷（Liver damage）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| メレナ（Melena）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口腔腫瘍（Mouth neoplasia）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (3.6)<br>3 (1.5)<br>1 (0.5) | 42 (7.1)<br>22 (3.7)<br>3 (0.5) |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 195     | 593               |
| 直腸障害（Rectal disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (0.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 直腸出血（Rectal hemorrhage）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃潰瘍（Stomach ulcer）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口内炎（Stomatitis）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口渇（Thirst）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 4 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 舌障害（Tongue disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 舌浮腫（Tongue edema）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 齲歯（Tooth caries）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 歯の障害（Tooth disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 3 (0.5)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 潰瘍性口内炎（Ulcerative stomatitis）   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (0.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 3 (1.5) | 5 (0.8)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (1.5) | 6 (1.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 3 (0.5)           |
| 内分泌系（Endocrine）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 7 (1.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (1.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                  | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群              |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                                                           |                                         | 195                           | 593                            |
| 甲状腺腫（Goiter）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 副甲状腺障害（Parathyroid disorder）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u>                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 11 (1.9)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 貧血（Anemia）                                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 9 (1.5)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 点状出血（Petechiae）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 21 (3.5)<br>9 (1.5)<br>2 (0.3) |
| 浮腫（Edema）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 全身性浮腫（Generalized edema）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 痛風（Gout）                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)  |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                           | 593                             |
| 高血糖（Hyperglycemia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 高脂血症（Hyperlipemia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 9 (1.5)<br>4 (0.7)<br>1 (0.2)   |
| 体重増加（Weight gain）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 体重減少（Weight loss）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>7 (3.6)<br>1 (0.5) | 36 (6.1)<br>33 (5.6)<br>6 (1.0) |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 13 (2.2)<br>4 (0.7)<br>2 (0.3)  |
| 関節炎（Arthritis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>5 (0.8)<br>1 (0.2)   |
| 関節症（Arthrosis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)   |
| 骨障害（Bone disorder）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 関節障害（Joint disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                            | エスゾピクロン<br>3 mg 群                  |
|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                              | 593                                |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)    | 4 (0.7)<br>5 (0.8)<br>0 (0.0)      |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>4 (2.1)<br>1 (0.5)    | 12 (2.0)<br>13 (2.2)<br>2 (0.3)    |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)      |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)      |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 21 (10.8)<br>14 (7.2)<br>4 (2.1) | 91 (15.3)<br>96 (16.2)<br>13 (2.2) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0)    | 17 (2.9)<br>9 (1.5)<br>0 (0.0)     |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 激越（Agitation）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>2 (0.3)      |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)    | 7 (1.2)<br>14 (2.4)<br>1 (0.2)     |
| 無感情（Apathy）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)      |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)    | 6 (1.0)<br>19 (3.2)<br>2 (0.3)     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                           | 593                             |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 45 (7.6)<br>11 (1.9)<br>2 (0.3) |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 敵意（Hostility）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5) | 2 (0.3)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.2)<br>5 (0.8)<br>0 (0.0)   |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)   |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 10 (1.7)<br>9 (1.5)<br>1 (0.2)  |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>5 (0.8)<br>1 (0.2)   |
| 神経炎（Neuritis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                           | エスゾピクロン<br>3 mg 群                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                             | 593                               |
| ニューロパチー（Neuropathy）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)     |
| 神経症（Neurosis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)     |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 8 (1.3)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)     |
| 反射減退（Reflexes decreased）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)     |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)   | 32 (5.4)<br>21 (3.5)<br>1 (0.2)   |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 6 (1.0)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)     |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)     |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 14 (7.2)<br>16 (8.2)<br>2 (1.0) | 72 (12.1)<br>61 (10.3)<br>6 (1.0) |
| 喘息（Asthma）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)     |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 4 (0.7)<br>6 (1.0)<br>1 (0.2)     |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 9 (1.5)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)     |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 195                            | 593                             |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 7 (1.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 喉頭炎（Laryngitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 肺障害（Lung disorder）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (3.6)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)  | 35 (5.9)<br>21 (3.5)<br>3 (0.5) |
| 肺炎（Pneumonia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>5 (2.6)<br>0 (0.0)  | 27 (4.6)<br>14 (2.4)<br>1 (0.2) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>9 (4.6)<br>0 (0.0)  | 7 (1.2)<br>17 (2.9)<br>1 (0.2)  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 11 (5.6)<br>5 (2.6)<br>2 (1.0) | 50 (8.4)<br>16 (2.7)<br>6 (1.0) |
| ざ瘡（Acne）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 4 (0.7)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| 脱毛症（Alopecia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群              |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                         | 195                           | 593                            |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>3 (0.5)<br>2 (0.3)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 湿疹（Eczema）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 多形紅斑（Erythema multiforme）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 毛髪障害（Hair disorder）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 男性型多毛症（Hirsutism）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 発疹（Rash）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (3.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 23 (3.9)<br>6 (1.0)<br>2 (0.3) |
| 皮膚良性新生物<br>（Skin benign neoplasm） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------|---------------|----------|-------------------|
| 解析対象例数                             |               | 195      | 593               |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 皮膚変色（Skin discoloration）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 皮膚障害（Skin disorder）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 発汗（Sweating）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 2 (1.0)  | 0 (0.0)           |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)  | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）      | 13 (6.7) | 128 (21.6)        |
|                                    | 中等度（Moderate） | 3 (1.5)  | 52 (8.8)          |
|                                    | 高度（Severe）    | 2 (1.0)  | 6 (1.0)           |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 軽度（Mild）      | 2 (1.0)  | 6 (1.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 軽度（Mild）      | 2 (1.0)  | 7 (1.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 3 (0.5)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 耳の障害（Ear disorder）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (0.3)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)  | 1 (0.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                       | 軽度（Mild）      | 2 (1.0)  | 7 (1.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 2 (0.3)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 眼の障害（Eye disorder）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 2 (0.3)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群                 |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                         | 195                           | 593                               |
| 眼出血（Eye hemorrhage）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 眼痛（Eye pain）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)     |
| 聴覚過敏（Hyperacusis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 虹彩炎（Iritis）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)     |
| 散瞳（Mydriasis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 外耳炎（Otitis externa）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 中耳炎（Otitis media）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>6 (1.0)<br>3 (0.5)     |
| 羞明（Photophobia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 味覚消失（Taste loss）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 耳鳴（Tinnitus）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)     |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (3.6)<br>2 (1.0)<br>2 (1.0) | 110 (18.5)<br>43 (7.3)<br>2 (0.3) |
| 前庭障害（Vestibular disorder）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 泌尿器系（Urogenital）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (2.6)<br>8 (4.1)<br>1 (0.5) | 37 (6.2)<br>32 (5.4)<br>6 (1.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                           |               | 195     | 593               |
| 乳房うっ滞（Breast engorgement）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 乳房腫大（Breast enlargement）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 乳房痛（Breast pain）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 4 (0.7)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 4 (0.7)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
| 子宮頸部障害（Cervix disorder）          | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (0.3)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）              | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 9 (1.5)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 3 (1.5) | 7 (1.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 排尿困難（Dysuria）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 子宮内膜障害（Endometrial disorder）     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 精巣上体炎（Epididymitis）              | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 女性乳汁分泌（Female lactation）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 線維嚢胞性乳腺症<br>（Fibrocystic breast） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 血尿（Hematuria）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 5 (0.8)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群             |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 195                           | 593                           |
| 腎結石（Kidney calculus）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2) |
| 腎臓痛（Kidney pain）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>2 (0.3) |
| 乳腺炎（Mastitis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 月経過多（Menorrhagia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 夜間頻尿（Nocturia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乏尿（Oliguria）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 前立腺新生物（Prostate neoplasia）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 尿道炎（Urethritis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿失禁（Urinary incontinence）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-82 重症度別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                         | 195                           | 593                           |
| 尿路感染（Urinary tract infection）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>7 (1.2)<br>1 (0.2) |
| 尿異常（Urine abnormality）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 肥大性子宮類線維症<br>（Uterine fibroids enlarged） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2) |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>4 (0.7)<br>2 (0.3) |
| 膣炎（Vaginitis）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 外陰膣障害（Vulvovaginal disorder）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.2A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                              |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                      | 593                                                            |
| 合計                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 63 (32.3)<br>12 (6.2)<br>49 (25.1)<br>8 (4.1)<br>6 (3.1) | 134 (22.6)<br>38 (6.4)<br>175 (29.5)<br>101 (17.0)<br>33 (5.6) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 52 (26.7)<br>11 (5.6)<br>23 (11.8)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0) | 199 (33.6)<br>29 (4.9)<br>91 (15.3)<br>10 (1.7)<br>0 (0.0)     |
| 腹部腫脹（Abdomen enlarged）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)            |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (2.1)<br>3 (1.5)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 23 (3.9)<br>6 (1.0)<br>18 (3.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)          |
| 膿瘍（Abscess）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)            |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (5.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 41 (6.9)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 反応増悪（Aggravation reaction）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)            |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 5 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)            |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (2.1)<br>2 (1.0)<br>3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>4 (0.7)<br>14 (2.4)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 32 (5.4)<br>7 (1.2)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 体臭（Body odor）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 14 (2.4)<br>4 (0.7)<br>4 (0.7)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 悪寒（Chills）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 嚢胞（Cyst）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                   | 593                                                   |
| 発熱（Fever）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 8 (1.3)<br>2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 側腹部痛（Flank pain）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (3.6)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 14 (2.4)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 口臭（Halitosis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| なごり作用（Hangover effect）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 15 (7.7)<br>2 (1.0)<br>18 (9.2)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 43 (7.3)<br>9 (1.5)<br>58 (9.8)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 熱射病（Heat stroke）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| ヘルニア（Hernia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 195                                                  | 593                                                   |
| 感染（Infection）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (5.6)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 91 (15.3)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 細菌感染（Infection bacterial）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 真菌感染（Infection fungal）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 注射部位反応<br>（Injection site reaction） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 7 (1.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 倦怠感（Malaise）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頸部痛（Neck pain）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 10 (1.7)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 195                                                  | 593                                                   |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 新生物（Neoplasm）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 過量投与（Overdose）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (5.6)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 59 (9.9)<br>4 (0.7)<br>3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 骨盤痛（Pelvic pain）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| ウイルス感染（Viral infection）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 10 (1.7)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 12 (2.0)<br>6 (1.0)<br>10 (1.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 心血管障害<br>(Cardiovascular disorder)       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心ブロック (Heart block)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 出血 (Hemorrhage)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 高血圧 (Hypertension)                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 片頭痛 (Migraine)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>4 (0.7)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 動悸 (Palpitation)                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 末梢血管障害<br>(Peripheral vascular disorder) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻脈 (Tachycardia)                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                  | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                    | 593                                                       |
| 血栓性静脈炎（Thrombophlebitis）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 静脈瘤（Varicose vein）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 血管拡張（Vasodilatation）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 32 (16.4)<br>4 (2.1)<br>14 (7.2)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0) | 72 (12.1)<br>21 (3.5)<br>89 (15.0)<br>18 (3.0)<br>2 (0.3) |
| 異常便（Abnormal stools）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 食欲不振（Anorexia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 胆石症（Cholelithiasis）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                   |
| 大腸炎（Colitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 便秘（Constipation）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>0 (0.0)<br>9 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>3 (1.5)<br>5 (2.6)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 21 (3.5)<br>4 (0.7)<br>20 (3.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>2 (0.3)<br>20 (3.4)<br>10 (1.7)<br>1 (0.2) |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (3.6)<br>0 (0.0)<br>5 (2.6)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 12 (2.0)<br>8 (1.3)<br>21 (3.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 嚥下障害（Dysphagia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 小腸炎（Enteritis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| おくび（Eructation）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 食道炎（Esophagitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃炎（Gastritis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (1.2)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 歯肉炎（Gingivitis）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肝新生物（Hepatic neoplasia）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肝腫大（Hepatomegaly）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 食欲亢進（Increased appetite）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                   |
| 肝損傷（Liver damage）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| メレナ（Melena）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口腔腫瘍（Mouth neoplasia）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (3.1)<br>1 (0.5)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 23 (3.9)<br>7 (1.2)<br>29 (4.9)<br>8 (1.3)<br>0 (0.0) |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 直腸障害（Rectal disorder）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 直腸出血（Rectal hemorrhage）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 胃潰瘍（Stomach ulcer）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口内炎（Stomatitis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口渇（Thirst）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2) |
| 舌障害（Tongue disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 舌浮腫（Tongue edema）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 齲歯（Tooth caries）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 歯の障害（Tooth disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 嘔吐（Vomiting）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 8 (1.3)<br>2 (0.3)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 内分泌系（Endocrine）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 甲状腺腫（Goiter）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 甲状腺機能低下症<br>（Hypothyroidism）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 副甲状腺障害<br>（Parathyroid disorder）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 15 (2.5)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 貧血（Anemia）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 9 (1.5)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 点状出血（Petechiae）                                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 22 (3.7)<br>2 (0.3)<br>8 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮腫（Edema）                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 全身性浮腫（Generalized edema）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 痛風（Gout）                                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                  | 593                                                  |
| 高血糖（Hyperglycemia）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 高脂血症（Hyperlipemia）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 10 (1.7)<br>2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 体重増加（Weight gain）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 体重減少（Weight loss）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 12 (6.2)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 59 (9.9)<br>7 (1.2)<br>7 (1.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 18 (3.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 関節炎（Arthritis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (1.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 関節症（Arthrosis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 骨障害（Bone disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 関節障害（Joint disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (0.7)<br>2 (0.3)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (3.6)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 22 (3.7)<br>3 (0.5)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                   | 593                                                      |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 6 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 攣縮（Twitching）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)      |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 12 (6.2)<br>5 (2.6)<br>19 (9.7)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5) | 46 (7.8)<br>23 (3.9)<br>83 (14.0)<br>44 (7.4)<br>4 (0.7) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>6 (3.1)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>17 (2.9)<br>6 (1.0)<br>0 (0.0)     |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 激越（Agitation）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 9 (1.5)<br>7 (1.2)<br>4 (0.7)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)      |
| 無感情（Apathy）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                   |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)   |
| うつ病（Depression）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 12 (2.0)<br>10 (1.7)<br>4 (0.7)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>4 (2.1)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 11 (1.9)<br>7 (1.2)<br>33 (5.6)<br>7 (1.2)<br>0 (0.0) |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 幻覚（Hallucinations）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 敵意（Hostility）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (1.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 協調運動障害（Incoordination）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>3 (0.5)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>4 (0.7)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>4 (0.7)<br>7 (1.2)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経炎（Neuritis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ニューロパチー（Neuropathy）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                   |
| 神経症（Neurosis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (0.8)<br>1 (0.2)<br>5 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 反射減退（Reflexes decreased）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5) | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>23 (3.9)<br>24 (4.0)<br>3 (0.5) |
| 会話障害（Speech disorder）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>7 (1.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                 | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                   | 593                                                      |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 27 (13.8)<br>3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 114 (19.2)<br>13 (2.2)<br>10 (1.7)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 喘息（Asthma）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 11 (1.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 12 (2.0)<br>1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 呼吸困難（Dyspnea）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 4 (0.7)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)      |
| 喉頭炎（Laryngitis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 195                                                  | 593                                                   |
| 肺障害（Lung disorder）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 9 (4.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 50 (8.4)<br>4 (0.7)<br>5 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 肺炎（Pneumonia）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 9 (4.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 36 (6.1)<br>2 (0.3)<br>3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (4.1)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 23 (3.9)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (5.6)<br>2 (1.0)<br>4 (2.1)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 39 (6.6)<br>8 (1.3)<br>23 (3.9)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2) |
| ざ瘡（Acne）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 脱毛症（Alopecia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 9 (1.5)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 湿疹（Eczema）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 多形紅斑（Erythema multiforme）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 毛髪障害（Hair disorder）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                              | 195                                                 | 593                                                   |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 男性型多毛症（Hirsutism）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| そう痒症（Pruritus）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>4 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (2.1)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 15 (2.5)<br>2 (0.3)<br>13 (2.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2) |
| 皮膚良性新生物<br>（Skin benign neoplasm） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚変色（Skin discoloration）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                        |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 195                                                 | 593                                                      |
| 皮膚障害（Skin disorder）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 発汗（Sweating）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>6 (3.1)<br>2 (1.0)<br>5 (2.6) | 23 (3.9)<br>7 (1.2)<br>59 (9.9)<br>68 (11.5)<br>29 (4.9) |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>5 (0.8)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)      |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 7 (1.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 耳の障害（Ear disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 耳痛（Ear pain）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.0)<br>2 (0.3)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 眼の障害（Eye disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 眼出血（Eye hemorrhage）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 眼痛（Eye pain）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 聴覚過敏（Hyperacusis）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 虹彩炎（Iritis）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 散瞳（Mydriasis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                       |
|----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 195                                                  | 593                                                     |
| 外耳炎（Otitis externa）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 中耳炎（Otitis media）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 11 (1.9)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 羞明（Photophobia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 味覚消失（Taste loss）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 耳鳴（Tinnitus）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)     |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (2.1)<br>2 (1.0)<br>5 (2.6)  | 2 (0.3)<br>3 (0.5)<br>54 (9.1)<br>67 (11.3)<br>29 (4.9) |
| 前庭障害（Vestibular disorder）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (5.6)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 52 (8.8)<br>7 (1.2)<br>14 (2.4)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 乳房うっ滞（Breast engorgement）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 乳房腫大（Breast enlargement）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 乳房痛（Breast pain）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 子宮頸部障害（Cervix disorder）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 13 (2.2)<br>0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 排尿困難（Dysuria）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 子宮内膜障害<br>(Endometrial disorder) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 精巣上体炎 (Epididymitis)             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 女性乳汁分泌 (Female lactation)        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 線維嚢胞性乳腺症<br>(Fibrocystic breast) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血尿 (Hematuria)                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>1 (0.2)<br>2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎結石 (Kidney calculus)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎臓痛 (Kidney pain)                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乳腺炎 (Mastitis)                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 195                                                 | 593                                                 |
| 月経過多（Menorrhagia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 夜間頻尿（Nocturia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乏尿（Oliguria）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 前立腺新生物（Prostate neoplasia）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿道炎（Urethritis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                              | 195                                                 | 593                                                  |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 尿路感染（Urinary tract infection）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 12 (2.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿異常（Urine abnormality）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 肥大型子宮類線維症<br>（Uterine fibroids enlarged） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 9 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-83 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-049 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                           |                         | 195     | 593               |
| 膣炎（Vaginitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 3 (0.5)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (0.2)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 外陰膣障害<br>（Vulvovaginal disorder） | 関連なし                    | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.8 の表 14.3.1.3A を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>         | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|-----------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                         | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                  | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                                      | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| 全身系（Body as a Whole）                    | 106 (37.9)[220] | 49 (17.5) [85]    | 224 (40.9)[429]   | 102 (18.6)[172]   |
| 頭痛（Headache）                            | 42(15.0)[63]    | 33 (11.8)[48]     | 83(15.1)[145]     | 52 (9.5) [88]     |
| 疼痛（Pain）                                | 29(10.4)[36]    | 3 (1.1) [3]       | 48(8.8)[54]       | 10 (1.8) [11]     |
| 背部痛（Back pain）                          | 20 (7.1)[24]    | 2 (0.7) [2]       | 29 (5.3)[36]      | 9 (1.6) [10]      |
| 事故による外傷（Accidental injury）              | 17 (6.1)[25]    | 2 (0.7) [3]       | 27 (4.9)[27]      | 0 (0.0) [0]       |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）                | 11 (3.9)[11]    | 3 (1.1) [3]       | 26 (4.7)[29]      | 7 (1.3) [7]       |
| 腹痛（Abdominal pain）                      | 9 (3.2) [11]    | 6 (2.1) [8]       | 20 (3.6)[24]      | 8 (1.5) [9]       |
| 無力症（Asthenia）                           | 8 (2.9) [8]     | 6 (2.1) [6]       | 21 (3.8)[26]      | 15 (2.7)[20]      |
| ウイルス感染（Viral infection）                 | 7 (2.5) [7]     | 0 (0.0) [0]       | 22 (4.0)[27]      | 2 (0.4) [3]       |
| 胸痛（Chest pain）                          | 4 (1.4) [8]     | 2 (0.7) [4]       | 8 (1.5) [8]       | 2 (0.4) [2]       |
| ホルモン値変動（Hormone level altered）          | 3 (1.1) [5]     | 2 (0.7) [3]       | 6 (1.1) [7]       | 4 (0.7) [5]       |
| 感染（Infection）                           | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 7 (1.3) [7]       | 2 (0.4) [2]       |
| アレルギー反応（Allergic reaction）              | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 7 (1.3) [8]       | 3 (0.5) [3]       |
| 頸部痛（Neck pain）                          | 2 (0.7) [3]     | 1 (0.4) [1]       | 6 (1.1) [6]       | 2 (0.4) [2]       |
| 発熱（Fever）                               | 1 (0.4) [2]     | 1 (0.4) [2]       | 4 (0.7) [4]       | 2 (0.4) [2]       |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                       | 2 (0.7) [4]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 顔面浮腫（Face edema）                        | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 細菌感染（Infection bacterial）               | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）      | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 嚢胞（Cyst）                                | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| ヘルニア（Hernia）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 真菌感染（Infection fungal）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 臨床検査異常（Lab test abnormal）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 骨盤痛（Pelvic pain）                        | 1 (0.6) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| アナフィラキシー様反応<br>（Anaphylactoid reaction） | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 側腹部痛（Flank pain）                        | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 口臭（Halitosis）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 寄生虫感染（Infection parasitic）              | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 倦怠感（Malaise）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 粘膜障害（Mucous membrane disorder）          | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                     | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 新生物（Neoplasm）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                      | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                               | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                                   | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>         | 13 (4.6)[14]    | 4 (1.4) [5]       | 36 (6.6)[36]      | 24 (4.4)[24]      |
| 高血圧（Hypertension）                    | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 13 (2.4)[13]      | 6 (1.1) [6]       |
| 動悸（Palpitation）                      | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 4 (0.7) [4]       |
| 頻脈（Tachycardia）                      | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 5 (0.9) [5]       | 5 (0.9) [5]       |
| 片頭痛（Migraine）                        | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 4 (0.7) [4]       | 3 (0.5) [3]       |
| 不整脈（Arrhythmia）                      | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 冠動脈疾患（Coronary artery disorder）      | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 出血（Hemorrhage）                       | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 失神（Syncope）                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 血管性頭痛（Vascular headache）             | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血管拡張（Vasodilatation）                 | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 心房細動（Atrial fibrillation）            | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 第一度 AV ブロック（AV block first degree）   | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 徐脈（Bradycardia）                      | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 脳血管発作（Cerebrovascular accident）      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 低血圧（Hypotension）                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 末梢血管障害（Peripheral vascular disorder） | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 血管形成異常（Vascular anomaly）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>消化器系（Digestive）</u>               | 44(15.7)[65]    | 25(8.9)[39]       | 120 (21.9)[185]   | 78 (14.2) [111]   |
| 消化不良（Dyspepsia）                      | 15 (5.4)[20]    | 8 (2.9) [12]      | 34 (6.2)[39]      | 20 (3.6) [24]     |
| 口内乾燥（Dry mouth）                      | 8 (2.9) [9]     | 8 (2.9) [9]       | 21 (3.8)[23]      | 20 (3.6) [21]     |
| 下痢（Diarrhea）                         | 3 (1.1) [3]     | 0 (0.0) [0]       | 23 (4.2)[27]      | 14 (2.6) [15]     |
| 悪心（Nausea）                           | 9 (3.2)[11]     | 8 (2.9) [10]      | 17 (3.1)[19]      | 8 (1.5) [8]       |
| 嘔吐（Vomiting）                         | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 13 (2.4)[13]      | 7 (1.3) [7]       |
| 便秘（Constipation）                     | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 13 (2.4)[14]      | 11 (2.0) [12]     |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                 | 5 (1.8) [5]     | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.9) [6]       | 1 (0.2) [2]       |
| 鼓腸（Flatulence）                       | 2 (0.7) [3]     | 2 (0.7) [2]       | 4 (0.7) [4]       | 2 (0.4) [2]       |
| 口渇（Thirst）                           | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 3 (0.5) [3]       |
| 齲歯（Tooth caries）                     | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 1 (0.2) [1]       |
| 歯肉炎（Gingivitis）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [4]       | 1 (0.2) [2]       |
| 口内炎（Stomatitis）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [4]       | 1 (0.2) [2]       |
| 大腸炎（Colitis）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）      | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 嚥下障害（Dysphagia）                      | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [2]       | 1 (0.2) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                    | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                             | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                                                 | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| おくび（Eructation）                                    | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 舌炎（Glossitis）                                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 食欲亢進（Increased appetite）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 肝機能検査異常（Liver function tests abnormal）             | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 直腸障害（Rectal disorder）                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 歯の障害（Tooth disorder）                               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 食欲不振（Anorexia）                                     | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 唾液分泌亢進（Increased salivation）                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| メレナ（Melena）                                        | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯周炎（Periodontitis）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 直腸出血（Rectal hemorrhage）                            | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 胃潰瘍（Stomach ulcer）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 潰瘍性口内炎（Ulcerative stomatitis）                      | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 内分泌系（Endocrine）                                    | 4 (1.4) [4]     | 1 (0.4) [1]       | 13 (2.4)[15]      | 8 (1.5) [10]      |
| 甲状腺機能低下症（Hypothyroidism）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 6 (1.1) [6]       | 4 (0.7) [4]       |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                             | 3 (1.1) [3]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 甲状腺機能亢進症（Hyperthyroidism）                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [4]       | 2 (0.4) [3]       |
| 甲状腺障害（Thyroid disorder）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [2]       | 1 (0.2) [2]       |
| 甲状腺腫（Goiter）                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| プロラクチン増加（Prolactin increased）                      | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 4 (1.4) [6]     | 4 (1.4) [6]       | 15 (2.7)[21]      | 7 (1.3) [11]      |
| 白血球増加症（Leukocytosis）                               | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 3 (0.5) [4]       | 0 (0.0) [0]       |
| 貧血（Anemia）                                         | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 4 (0.7) [4]       | 3 (0.5) [3]       |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 1 (0.2) [1]       |
| 低色素性貧血（Hypochromic anemia）                         | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.4) [2]       |
| 血小板減少症（Thrombocytopenia）                           | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）                               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 20 (7.1)[25]    | 10 (3.6) [13]     | 34 (6.2)[43]      | 18 (3.3) [20]     |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                            | 2 (0.7) [3]     | 1 (0.4) [2]       | 9 (1.6) [9]       | 2 (0.4) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>          | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                              | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| 高コレステロール血症（Hypercholesteremia）  | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.9) [5]       | 1 (0.2) [1]       |
| アルブミン尿（Albuminuria）             | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）       | 3 (1.1) [3]     | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）       | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.4) [2]       |
| 体重増加（Weight gain）               | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| 脱水（Dehydration）                 | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高血糖（Hyperglycemia）              | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高尿酸血症（Hyperuricemia）            | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）            | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 体重減少（Weight loss）               | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 浮腫（Edema）                       | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 全身性浮腫（Generalized edema）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 高カリウム血症（Hyperkalemia）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 低血糖症（Hypoglycemia）              | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）          | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 糖尿（Glycosuria）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 痛風（Gout）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低クロール血症（Hypochloremia）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 低マグネシウム血症（Hypomagnesemia）       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低ナトリウム血症（Hyponatremia）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 25(8.9)[33]     | 8 (2.9) [13]      | 73(13.3)[87]      | 22 (4.0)[24]      |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 8 (2.9)[10]     | 2 (0.7) [4]       | 33 (6.0)[35]      | 12 (2.2) [12]     |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 8 (2.9)[10]     | 2 (0.7) [3]       | 16 (2.9)[18]      | 3 (0.5) [3]       |
| 関節炎（Arthritis）                  | 6 (2.1) [6]     | 1 (0.4) [1]       | 8 (1.5) [8]       | 1 (0.2) [1]       |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 4 (0.7) [5]       | 2 (0.4) [2]       |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節障害（Joint disorder）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [5]       | 2 (0.4) [3]       |
| 腱性拘縮（Tendinous contracture）     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [4]       | 1 (0.2) [1]       |
| 骨障害（Bone disorder）              | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 攣縮（Twitching）                   | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節症（Arthrosis）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 骨痛（Bone pain）                   | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 骨粗鬆症（Osteoporosis）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                              | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| 神経系（Nervous）                    | 36(12.9)[57]    | 28 (10.0) [45]    | 124 (22.6)[193]   | 95 (17.3) [146]   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 9 (3.2)[12]     | 9 (3.2) [11]      | 48 (8.8)[54]      | 44 (8.0) [50]     |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 9 (3.2)[10]     | 8 (2.9) [9]       | 21 (3.8)[26]      | 16 (2.9) [21]     |
| 神経過敏（Nervousness）               | 4 (1.4) [4]     | 2 (0.7) [2]       | 13 (2.4)[14]      | 12 (2.2) [13]     |
| うつ病（Depression）                 | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 12 (2.2)[12]      | 7 (1.3) [7]       |
| 不安（Anxiety）                     | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 11 (2.0)[13]      | 3 (0.5) [4]       |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 4 (1.4) [4]     | 2 (0.7) [2]       | 8 (1.5) [9]       | 1 (0.2) [1]       |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 4 (1.4) [4]     | 2 (0.7) [2]       | 7 (1.3) [8]       | 4 (0.7) [5]       |
| 不眠症（Insomnia）                   | 4 (1.4) [4]     | 4 (1.4) [4]       | 7 (1.3) [7]       | 7 (1.3) [7]       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 4 (1.4) [6]     | 4 (1.4) [6]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 7 (1.3) [7]       | 7 (1.3) [7]       |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 6 (1.1) [6]       | 6 (1.1) [6]       |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 激越（Agitation）                   | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 3 (0.5) [3]       |
| 振戦（Tremor）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.4) [2]       |
| 運動失調（Ataxia）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 中枢神経系の新生物（CNS neoplasia）        | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 錯乱（Confusion）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 離人症（Depersonalization）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 多幸症（Euphoria）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 幻覚（Hallucinations）              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 知覚過敏（Hyperesthesia）             | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 神経炎（Neuritis）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 昏迷（Stupor）                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 離脱症候群（Withdrawal syndrome）      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                       | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                                    | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 62(22.1)[93]    | 15 (5.4) [24]     | 165 (30.1)[233]   | 31 (5.7) [37]     |
| 感染（Infection）                         | 34(12.1)[40]    | 3 (1.1) [3]       | 91(16.6)[108]     | 7 (1.3) [7]       |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 11 (3.9)[16]    | 4 (1.4) [5]       | 33 (6.0)[39]      | 10 (1.8) [13]     |
| 鼻炎（Rhinitis）                          | 8 (2.9)[10]     | 5 (1.8) [7]       | 26 (4.7)[28]      | 7 (1.3) [7]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                       | 11 (3.9)[11]    | 3 (1.1) [3]       | 25 (4.6)[25]      | 5 (0.9) [5]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                      | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 13 (2.4)[13]      | 0 (0.0) [0]       |
| 咳嗽増加（Cough increased）                 | 6 (2.1) [7]     | 2 (0.7) [3]       | 6 (1.1) [6]       | 3 (0.5) [3]       |
| 鼻出血（Epistaxis）                        | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 3 (0.5) [4]       | 1 (0.2) [1]       |
| 肺障害（Lung disorder）                    | 2 (0.7) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 肺炎（Pneumonia）                         | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 喘息（Asthma）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 喉頭炎（Laryngitis）                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）            | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 呼吸困難（Dyspnea）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 上気道性喘鳴（Stridor）                       | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 14 (5.0)[16]    | 5 (1.8) [5]       | 43 (7.8)[50]      | 10 (1.8) [11]     |
| 発疹（Rash）                              | 4 (1.4) [4]     | 1 (0.4) [1]       | 15 (2.7)[16]      | 3 (0.5) [3]       |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）            | 4 (1.4) [6]     | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.9) [5]       | 0 (0.0) [0]       |
| そう痒症（Pruritus）                        | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 3 (0.5) [3]       | 2 (0.4) [2]       |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                        | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 湿疹（Eczema）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 斑状丘疹状皮疹（Maculopapular rash）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚障害（Skin disorder）                   | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 蕁麻疹（Urticaria）                        | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| ざ瘡（Acne）                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 带状疱疹（Herpes zoster）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 苔癬様皮膚炎（Lichenoid dermatitis）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 爪の障害（Nail disorder）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 乾癬（Psoriasis）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膿疱性皮疹（Pustular rash）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 脂漏（Seborrhea）                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                              | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| 皮膚肉芽腫（Skin granuloma）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 発汗（Sweating）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 17 (6.1)[26]    | 10 (3.6) [15]     | 129 (23.5)[168]   | 115 (21.0)[139]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 3 (1.1) [4]     | 3 (1.1) [4]       | 108 (19.7)[120]   | 107 (19.5)[119]   |
| 結膜炎（Conjunctivitis）             | 7 (2.5) [10]    | 3 (1.1) [4]       | 8 (1.5) [12]      | 4 (0.7) [5]       |
| 中耳炎（Otitis media）               | 4 (1.4) [4]     | 2 (0.7) [2]       | 5 (0.9) [6]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼痛（Eye pain）                    | 2 (0.7) [2]     | 2 (0.7) [2]       | 6 (1.1) [7]       | 4 (0.7) [5]       |
| 耳痛（Ear pain）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 6 (1.1) [7]       | 1 (0.2) [1]       |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 1 (0.4) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 4 (0.7) [5]       | 4 (0.7) [4]       |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 眼出血（Eye hemorrhage）             | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 前庭障害（Vestibular disorder）       | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 耳鳴（Tinnitus）                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 耳の障害（Ear disorder）              | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 緑内障（Glaucoma）                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                  | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 味覚消失（Taste loss）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 18 (6.4)[19]    | 8 (2.9) [8]       | 44 (8.0)[51]      | 18 (3.3) [18]     |
| 血尿（Hematuria）                   | 7 (2.5) [7]     | 4 (1.4) [4]       | 10 (1.8)[11]      | 5 (0.9) [5]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 8 (1.5) [9]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）      | 3 (1.1) [3]     | 1 (0.4) [1]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [5]       | 2 (0.4) [2]       |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.7) [4]       | 3 (0.5) [3]       |
| 腎結石（Kidney calculus）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [3]       | 1 (0.2) [1]       |
| 乳房痛（Breast pain）                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 1 (0.2) [1]       |
| 月経障害（Menstrual disorder）        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage）        | 2 (0.7) [2]     | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 過少月経（Hypomenorrhea）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 2 (0.4) [2]       |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.4) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿意切迫（Urinary urgency）           | 1 (0.4) [1]     | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage）         | 1 (0.4) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| インポテンス（Impotence）               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-84 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 280             |                   | 548               |                   |
| 合計                              | 165 (58.9)[578] | 94 (33.6)[259]    | 415(75.7)[1511]   | 282 (51.5)[723]   |
| 乳癌（Breast carcinoma）            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 卵巣障害（Ovarian disorder）          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 排尿困難（Dysuria）                   | 1 (0.4) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 糖尿（Glycosuria）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 夜間頻尿（Nocturia）                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 1 (0.2) [1]       |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 280                                                  | 548                                                     |
| 合計                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 53 (18.9) [312]<br>82 (29.3) [218]<br>30 (10.7) [48] | 126 (23.0) [801]<br>212 (38.7) [605]<br>77 (14.1) [103] |
| 全身系（Body as a Whole）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 33 (11.8) [97]<br>52 (18.6) [96]<br>21 (7.5) [27]    | 80 (14.6) [194]<br>104 (19.0) [190]<br>40 (7.3) [45]    |
| 頭痛（Headache）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 17 (6.1) [33]<br>18 (6.4) [23]<br>7 (2.5) [7]        | 42 (7.7) [78]<br>29 (5.3) [53]<br>12 (2.2) [14]         |
| 疼痛（Pain）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 13 (4.6) [17]<br>11 (3.9) [14]<br>5 (1.8) [5]        | 16 (2.9) [19]<br>25 (4.6) [28]<br>7 (1.3) [7]           |
| 背部痛（Back pain）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [6]<br>15 (5.4) [17]<br>1 (0.4) [1]          | 7 (1.3) [12]<br>19 (3.5) [21]<br>3 (0.5) [3]            |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [5]<br>11 (3.9) [16]<br>4 (1.4) [4]          | 9 (1.6) [9]<br>13 (2.4) [13]<br>5 (0.9) [5]             |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (1.8) [5]<br>6 (2.1) [6]<br>0 (0.0) [0]            | 13 (2.4) [13]<br>12 (2.2) [15]<br>1 (0.2) [1]           |
| 腹痛（Abdominal pain）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [5]<br>4 (1.4) [4]<br>2 (0.7) [2]            | 12 (2.2) [16]<br>7 (1.3) [7]<br>1 (0.2) [1]             |
| 無力症（Asthenia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [3]<br>4 (1.4) [4]<br>1 (0.4) [1]            | 11 (2.0) [13]<br>7 (1.3) [10]<br>3 (0.5) [3]            |
| ウイルス感染（Viral infection）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [4]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]            | 7 (1.3) [10]<br>9 (1.6) [11]<br>6 (1.1) [6]             |
| 胸痛（Chest pain）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [3]<br>2 (0.7) [4]            | 5 (0.9) [5]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]               |
| ホルモン値変動<br>（Hormone level altered） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]            | 2 (0.4) [3]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]               |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]            | 2 (0.4) [2]<br>5 (0.9) [5]<br>0 (0.0) [0]               |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                         | 280                                       | 548                                       |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1] |
| 頸部痛（Neck pain）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0] |
| 発熱（Fever）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 顔面浮腫（Face edema）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 細菌感染（Infection bacterial）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1] |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚢胞（Cyst）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| ヘルニア（Hernia）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 真菌感染（Infection fungal）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 臨床検査異常（Lab test abnormal）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>1 (0.2) [1] |
| 骨盤痛（Pelvic pain） <sup>b)</sup>         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>         | 重症度            | プラセボ群       | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------------------------------------|----------------|-------------|-------------------|
| 解析対象例数                                  |                | 280         | 548               |
| アナフィラキシー様反応<br>(Anaphylactoid reaction) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
| 側腹部痛 (Flank pain)                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 口臭 (Halitosis)                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 寄生虫感染 (Infection parasitic)             | 軽度 (Mild)      | 1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 倦怠感 (Malaise)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 粘膜障害<br>(Mucous membrane disorder)      | 軽度 (Mild)      | 1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛 (Neck rigidity)                    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 新生物 (Neoplasm)                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓血管系 (Cardiovascular)</u>           | 軽度 (Mild)      | 8 (2.9) [8] | 19 (3.5) [19]     |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 3 (1.1) [4] | 14 (2.6) [14]     |
|                                         | 高度 (Severe)    | 2 (0.7) [2] | 1 (0.2) [1]       |
| 高血圧 (Hypertension)                      | 軽度 (Mild)      | 1 (0.4) [1] | 8 (1.5) [8]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 5 (0.9) [5]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 動悸 (Palpitation)                        | 軽度 (Mild)      | 2 (0.7) [2] | 2 (0.4) [2]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 頻脈 (Tachycardia)                        | 軽度 (Mild)      | 1 (0.4) [1] | 3 (0.5) [3]       |
|                                         | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]       |
|                                         | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度                                           | プラセボ群                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                        |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                               | 280                                                      | 548                                                      |
| 片頭痛（Migraine）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]                |
| 不整脈（Arrhythmia）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]                |
| 冠動脈疾患<br>（Coronary artery disorder）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]                | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 出血（Hemorrhage）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 失神（Syncope）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]                |
| 血管性頭痛（Vascular headache）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 血管拡張（Vasodilatation）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 心房細動（Atrial fibrillation）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 第一度 AV ブロック<br>（AV block first degree）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 徐脈（Bradycardia）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]                | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 脳血管発作<br>（Cerebrovascular accident）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）<br>不明 | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 低血圧（Hypotension）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]                |
| 末梢血管障害<br>（Peripheral vascular disorder） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                           | プラセボ群                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                               | 280                                                      | 548                                                      |
| 血管形成異常（Vascular anomaly）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）<br>不明 | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 消化器系（Digestive）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 20 (7.1) [36]<br>20 (7.1) [25]<br>4 (1.4) [4]            | 73 (13.3) [132]<br>38 (6.9) [44]<br>9 (1.6) [9]          |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 9 (3.2) [14]<br>4 (1.4) [4]<br>2 (0.7) [2]               | 24 (4.4) [28]<br>9 (1.6) [10]<br>1 (0.2) [1]             |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 3 (1.1) [4]<br>4 (1.4) [4]<br>1 (0.4) [1]                | 18 (3.3) [20]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]              |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 20 (3.6) [24]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]              |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 6 (2.1) [7]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]                | 13 (2.4) [14]<br>2 (0.4) [3]<br>2 (0.4) [2]              |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]                | 7 (1.3) [7]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]                |
| 便秘（Constipation）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 9 (1.6) [10]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]               |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>4 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]                | 0 (0.0) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>3 (0.5) [3]                |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 口渇（Thirst）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]                |
| 齲歯（Tooth caries）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]                | 1 (0.2) [1]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]                |
| 歯肉炎（Gingivitis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                | 2 (0.4) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]                |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                     |                                         | 280                                       | 548                                       |
| 口内炎（Stomatitis）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 大腸炎（Colitis）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚥下障害（Dysphagia）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| おくび（Eructation）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 舌炎（Glossitis）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 食欲亢進（Increased appetite）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 直腸障害（Rectal disorder）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯の障害（Tooth disorder）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 食欲不振（Anorexia）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度                                        | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                            | 280                                       | 548                                       |
| 唾液分泌亢進<br>(Increased salivation)  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| メレナ (Melena)                      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周膿瘍 (Periodontal abscess)        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周炎 (Periodontitis)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 直腸出血 (Rectal hemorrhage)          | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃潰瘍 (Stomach ulcer)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 潰瘍性口内炎<br>(Ulcerative stomatitis) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 内分泌系 (Endocrine)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 7 (1.3) [9]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1] |
| 甲状腺機能低下症<br>(Hypothyroidism)      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 甲状腺機能亢進症<br>(Hyperthyroidism)     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 甲状腺障害 (Thyroid disorder)          | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 甲状腺腫 (Goiter)                     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                              | 重症度                                        | プラセボ群                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                             |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                            | 280                                         | 548                                           |
| プロラクチン増加<br>(Prolactin increased)                            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| <u>血液およびリンパ系</u><br>(Hemic and Lymphatic)                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 4 (1.4) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 11 (2.0) [13]<br>4 (0.7) [8]<br>0 (0.0) [0]   |
| 白血球増加症 (Leukocytosis)                                        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 貧血 (Anemia)                                                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]     |
| 斑状出血 (Ecchymosis)                                            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]     |
| 低色素性貧血<br>(Hypochromic anemia)                               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 白血球減少症 (Leukopenia)                                          | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 血小板減少症 (Thrombocytopenia)                                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                                      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 好酸球増加症 (Eosinophilia)                                        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| <u>代謝および栄養障害</u><br>(Metabolic and Nutritional<br>Disorders) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 12 (4.3) [16]<br>8 (2.9) [9]<br>0 (0.0) [0] | 19 (3.5) [25]<br>11 (2.0) [14]<br>4 (0.7) [4] |
| 末梢性浮腫 (Peripheral edema)                                     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [3]<br>3 (0.5) [3]<br>3 (0.5) [3]     |
| 高コレステロール血症<br>(Hypercholesteremia)                           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                       | 548                                       |
| アルブミン尿（Albuminuria）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 体重増加（Weight gain）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 脱水（Dehydration）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血糖（Hyperglycemia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 高尿酸血症（Hyperuricemia）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 体重減少（Weight loss）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 浮腫（Edema）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 全身性浮腫（Generalized edema）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高カリウム血症（Hyperkalemia）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低血糖症（Hypoglycemia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                             |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                         | 548                                           |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 糖尿（Glycosuria）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 痛風（Gout）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]     |
| 低クロール血症（Hypochloremia）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 低マグネシウム血症<br>（Hypomagnesemia）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 低ナトリウム血症（Hyponatremia）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 15 (5.4) [22]<br>8 (2.9) [9]<br>2 (0.7) [2] | 26 (4.7) [33]<br>39 (7.1) [45]<br>8 (1.5) [9] |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [6]<br>3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]   | 12 (2.2) [13]<br>20 (3.6) [21]<br>1 (0.2) [1] |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (1.8) [7]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]   | 8 (1.5) [9]<br>8 (1.5) [9]<br>0 (0.0) [0]     |
| 関節炎（Arthritis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [3]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]   | 0 (0.0) [0]<br>5 (0.9) [5]<br>3 (0.5) [3]     |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]     |
| 関節障害（Joint disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [2]     |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                           | 548                                             |
| 腱性拘縮（Tendinous contracture）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [1]<br>2 (0.4) [2]       |
| 骨障害（Bone disorder）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]       |
| 関節症（Arthrosis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 骨痛（Bone pain）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 骨粗鬆症（Osteoporosis）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 19 (6.8) [34]<br>15 (5.4) [21]<br>2 (0.7) [2] | 54 (9.9) [102]<br>62 (11.3) [83]<br>8 (1.5) [8] |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (2.9) [11]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 22 (4.0) [26]<br>24 (4.4) [26]<br>2 (0.4) [2]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (1.8) [6]<br>4 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]     | 15 (2.7) [19]<br>5 (0.9) [6]<br>1 (0.2) [1]     |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]     | 6 (1.1) [6]<br>6 (1.1) [7]<br>1 (0.2) [1]       |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]     | 6 (1.1) [6]<br>6 (1.1) [6]<br>0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                       | 548                                       |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 5 (0.9) [6]<br>4 (0.7) [5]<br>2 (0.4) [2] |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [4]<br>4 (0.7) [4]<br>1 (0.2) [1] |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 7 (1.3) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 4 (0.7) [4]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [4]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 1 (0.2) [1]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1] |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 激越（Agitation）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 振戦（Tremor）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                       | 548                                       |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動失調（Ataxia）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 中枢神経系の新生物<br>（CNS neoplasia）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 離人症（Depersonalization）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 多幸症（Euphoria）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 知覚過敏（Hyperesthesia）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経炎（Neuritis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                           | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 280                                             | 548                                               |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 昏迷（Stupor）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 離脱症候群<br>（Withdrawal syndrome）  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 26 (9.3) [47]<br>29 (10.4) [36]<br>7 (2.5) [10] | 76 (13.9) [123]<br>80 (14.6) [101]<br>9 (1.6) [9] |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 12 (4.3) [17]<br>20 (7.1) [21]<br>2 (0.7) [2]   | 42 (7.7) [53]<br>46 (8.4) [52]<br>3 (0.5) [3]     |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (2.5) [10]<br>2 (0.7) [3]<br>2 (0.7) [3]      | 20 (3.6) [25]<br>11 (2.0) [12]<br>2 (0.4) [2]     |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [6]<br>4 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]       | 14 (2.6) [16]<br>12 (2.2) [12]<br>0 (0.0) [0]     |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [4]<br>5 (1.8) [5]<br>2 (0.7) [2]       | 7 (1.3) [7]<br>15 (2.7) [15]<br>3 (0.5) [3]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]       | 7 (1.3) [7]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]         |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (1.8) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]       | 5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 3 (0.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 肺障害（Lung disorder）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]       | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 280                                       | 548                                           |
| 肺炎（Pneumonia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]     |
| 喘息（Asthma）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 喉頭炎（Laryngitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 上気道性喘鳴（Stridor）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (2.9) [9]<br>5 (1.8) [6]<br>1 (0.4) [1] | 25 (4.6) [30]<br>17 (3.1) [19]<br>1 (0.2) [1] |
| 発疹（Rash）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 11 (2.0) [12]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]   |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 1 (0.2) [1]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]     |
| そう痒症（Pruritus）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                         | 280                                       | 548                                       |
| 真菌性皮膚炎（Fungal dermatitis）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 湿疹（Eczema）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash）  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚障害（Skin disorder）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ざ瘡（Acne）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 苔癬様皮膚炎<br>（Lichenoid dermatitis） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 爪の障害（Nail disorder）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 乾癬（Psoriasis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 膿疱性皮疹（Pustular rash）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 脂漏（Seborrhea）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 280                                         | 548                                               |
| 皮膚肉芽腫（Skin granuloma）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 発汗（Sweating）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 11 (3.9) [20]<br>6 (2.1) [6]<br>0 (0.0) [0] | 72 (13.1) [101]<br>45 (8.2) [54]<br>12 (2.2) [13] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 63 (11.5) [73]<br>35 (6.4) [36]<br>10 (1.8) [11]  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.4) [7]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]   | 6 (1.1) [10]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]        |
| 中耳炎（Otitis media）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>3 (0.5) [4]<br>1 (0.2) [1]         |
| 眼痛（Eye pain）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]<br>3 (0.5) [4]<br>1 (0.2) [1]         |
| 耳痛（Ear pain）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [4]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]         |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 眼出血（Eye hemorrhage）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 前庭障害（Vestibular disorder）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 重症度           | プラセボ群         | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|
| 解析対象例数                                       |               | 280           | 548               |
| 耳鳴（Tinnitus）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 耳の障害（Ear disorder）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 緑内障（Glaucoma）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                               | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 味覚消失（Taste loss）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 泌尿器系（Urogenital）                             | 軽度（Mild）      | 13 (4.6) [14] | 17 (3.1) [20]     |
|                                              | 中等度（Moderate） | 5 (1.8) [5]   | 24 (4.4) [28]     |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 3 (0.5) [3]       |
| 血尿（Hematuria）                                | 軽度（Mild）      | 5 (1.8) [5]   | 7 (1.3) [7]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]   | 3 (0.5) [4]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]   | 0 (0.0) [1]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 8 (1.5) [8]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 膣モニリア症<br>（Vaginal moniliasis） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 1 (0.6) [1]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 2 (1.2) [2]   | 3 (0.9) [3]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>b)</sup>            | 軽度（Mild）      | 1 (0.6) [1]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 3 (0.9) [4]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.3) [1]       |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>b)</sup>           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 2 (0.6) [2]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 2 (0.6) [2]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
| 腎結石（Kidney calculus）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]       |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]   | 2 (0.4) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                         | 280                                       | 548                                       |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>b)</sup>         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 月経障害（Menstrual disorder） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.3) [1]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膀胱炎（Cystitis）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 過少月経（Hypomenorrhea）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿意切迫（Urinary urgency）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage） <sup>b)</sup>  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インポテンス（Impotence） <sup>b)</sup>        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳癌（Breast carcinoma） <sup>b)</sup>     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 卵巣障害（Ovarian disorder） <sup>b)</sup>   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 排尿困難（Dysuria）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿（Glycosuria）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-85 重症度別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群       | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 280         | 548               |
| 夜間頻尿（Nocturia）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                              | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                                          |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                                | 548                                                                                        |
| 合計                              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (2.9) [65]<br>85 (30.4) [319]<br>44 (15.7) [155]<br>25 (8.9) [36]<br>3 (1.1) [3] | 25 (4.6) [185]<br>164 (29.9) [788]<br>108 (19.7) [337]<br>80 (14.6) [150]<br>38 (6.9) [51] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (2.5) [23]<br>61 (21.8) [135]<br>29 (10.4) [51]<br>9 (3.2) [11]<br>0 (0.0) [0]   | 23 (4.2) [47]<br>132 (24.1) [257]<br>52 (9.5) [91]<br>16 (2.9) [33]<br>1 (0.2) [1]         |
| 頭痛（Headache）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.8) [7]<br>10 (3.6) [15]<br>19 (6.8) [31]<br>8 (2.9) [10]<br>0 (0.0) [0]       | 11 (2.0) [20]<br>32 (5.8) [57]<br>32 (5.8) [51]<br>8 (1.5) [17]<br>0 (0.0) [0]             |
| 疼痛（Pain）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>26 (9.3) [33]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 4 (0.7) [5]<br>38 (6.9) [43]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]                  |
| 背部痛（Back pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [2]<br>19 (6.8) [22]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 3 (0.5) [4]<br>21 (3.8) [26]<br>3 (0.5) [3]<br>2 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0]                  |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>15 (5.4) [22]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]<br>27 (4.9) [27]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                  |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>8 (2.9) [8]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]            | 5 (0.9) [5]<br>19 (3.5) [22]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]                  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.4) [4]<br>3 (1.1) [3]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]            | 4 (0.7) [4]<br>12 (2.2) [15]<br>3 (0.5) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]                  |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 280                                                                     | 548                                                                       |
| 無力症（Asthenia）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>5 (1.8) [5]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>6 (1.1) [6]<br>11 (2.0) [14]<br>3 (0.5) [5]<br>0 (0.0) [0] |
| ウイルス感染（Viral infection）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>7 (2.5) [7]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>20 (3.6) [24]<br>2 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胸痛（Chest pain）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [4]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>6 (1.1) [6]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| ホルモン値変動<br>（Hormone level altered） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| 感染（Infection）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>5 (0.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>4 (0.7) [5]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 頸部痛（Neck pain）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 発熱（Fever）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 顔面浮腫（Face edema）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 細菌感染（Infection bacterial）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚢胞（Cyst）                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ヘルニア（Hernia）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 真菌感染（Infection fungal）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 臨床検査異常<br>（Lab test abnormal）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>         | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                  |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 骨盤痛（Pelvic pain） <sup>c)</sup>          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| アナフィラキシー様反応<br>（Anaphylactoid reaction） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 側腹部痛（Flank pain）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口臭（Halitosis）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 寄生虫感染（Infection parasitic）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 倦怠感（Malaise）                            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                             |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 280                                                                     | 548                                                                           |
| 粘膜障害<br>(Mucous membrane disorder) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛 (Neck rigidity)               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 新生物 (Neoplasm)                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 心臓血管系 (Cardiovascular)             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.1) [3]<br>9 (3.2) [9]<br>0 (0.0) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 11 (2.0) [11]<br>12 (2.2) [12]<br>10 (1.8) [10]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血圧 (Hypertension)                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 4 (0.7) [4]<br>7 (1.3) [7]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 動悸 (Palpitation)                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 頻脈 (Tachycardia)                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (0.7) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 片頭痛 (Migraine)                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]       |

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」「関連なし (not related)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 不整脈（Arrhythmia）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 冠動脈疾患<br>（Coronary artery disorder）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 出血（Hemorrhage）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 失神（Syncope）                            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血管性頭痛（Vascular headache）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血管拡張（Vasodilatation）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 心房細動（Atrial fibrillation）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 第一度 AV ブロック<br>（AV block first degree） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                               |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                              | 280                                                                         | 548                                                                             |
| 徐脈（Bradycardia）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 脳血管発作<br>（Cerebrovascular accident）      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 低血圧（Hypotension）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 末梢血管障害<br>（Peripheral vascular disorder） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 血管形成異常<br>（Vascular anomaly）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [2]<br>19 (6.8) [26]<br>18 (6.4) [30]<br>6 (2.1) [7]<br>0 (0.0) [0] | 15 (2.7) [33]<br>48 (8.8) [74]<br>37 (6.8) [56]<br>18 (3.3) [19]<br>2 (0.4) [3] |
| 消化不良（Dyspepsia）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [2]<br>7 (2.5) [8]<br>7 (2.5) [10]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 4 (0.7) [6]<br>15 (2.7) [15]<br>11 (2.0) [13]<br>4 (0.7) [5]<br>0 (0.0) [0]     |
| 口内乾燥（Dry mouth）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>7 (2.5) [8]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]     | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [2]<br>10 (1.8) [11]<br>7 (1.3) [7]<br>1 (0.2) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                          |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                        |
| 下痢（Diarrhea）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 9 (1.6) [10]<br>10 (1.8) [12]<br>2 (0.4) [3]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪心（Nausea）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [4]<br>5 (1.8) [6]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>9 (1.6) [11]<br>5 (0.9) [5]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>6 (1.1) [6]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 便秘（Constipation）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>8 (1.5) [9]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>5 (1.8) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>4 (0.7) [4]<br>1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 口渇（Thirst）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 齲歯（Tooth caries）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 歯肉炎（Gingivitis）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 口内炎（Stomatitis）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 大腸炎（Colitis）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚥下障害（Dysphagia）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| おくび（Eructation）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌炎（Glossitis）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                     |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 食欲亢進（Increased appetite）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 直腸障害（Rectal disorder）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯の障害（Tooth disorder）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 食欲不振（Anorexia）                             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| メレナ（Melena）                                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周炎（Periodontitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 直腸出血（Rectal hemorrhage）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃潰瘍（Stomach ulcer）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 内分泌系（Endocrine）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [5]<br>5 (0.9) [5]<br>5 (0.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 甲状腺機能低下症<br>（Hypothyroidism）      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                        |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 280                                                                     | 548                                                                      |
| 甲状腺機能亢進症<br>(Hyperthyroidism)      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 甲状腺障害 (Thyroid disorder)           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 甲状腺腫 (Goiter)                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| プロラクチン増加<br>(Prolactin increased)  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 血液およびリンパ系<br>(Hemic and Lymphatic) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.1) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [3]<br>8 (1.5) [10]<br>5 (0.9) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 白血球増加症 (Leukocytosis)              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (0.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 貧血 (Anemia)                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 斑状出血 (Ecchymosis)                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」「関連なし (not related)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 280                                                                       | 548                                                                       |
| 低色素性貧血<br>(Hypochromic anemia)                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 白血球減少症 (Leukopenia)                                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 血小板減少症<br>(Thrombocytopenia)                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 好酸球増加症 (Eosinophilia)                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional<br>Disorders) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>10 (3.6) [12]<br>7 (2.5) [9]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0] | 8 (1.5) [9]<br>17 (3.1) [23]<br>7 (1.3) [8]<br>2 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 末梢性浮腫 (Peripheral edema)                              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>7 (1.3) [7]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 高コレステロール血症<br>(Hypercholesteremia)                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」「関連なし (not related)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| アルブミン尿（Albuminuria）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血清 GOT 増加<br>（SGOT increased）   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血清 GPT 増加<br>（SGPT increased）   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 体重増加（Weight gain）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 脱水（Dehydration）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血糖（Hyperglycemia）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高尿酸血症（Hyperuricemia）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 体重減少（Weight loss）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 浮腫（Edema）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 全身性浮腫<br>（Generalized edema）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 高カリウム血症（Hyperkalemia）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低血糖症（Hypoglycemia）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿（Glycosuria）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 痛風（Gout）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                       | 548                                                                          |
| 低クロール血症<br>(Hypochloremia)      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 低マグネシウム血症<br>(Hypomagnesemia)   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 低ナトリウム血症<br>(Hyponatremia)      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| <u>筋骨格系 (Musculoskeletal)</u>   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.1) [4]<br>17 (6.1) [20]<br>5 (1.8) [9]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 9 (1.6) [12]<br>52 (9.5) [63]<br>11 (2.0) [11]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 筋肉痛 (Myalgia)                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>6 (2.1) [6]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 5 (0.9) [6]<br>22 (4.0) [23]<br>5 (0.9) [5]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節痛 (Arthralgia)                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>6 (2.1) [7]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>13 (2.4) [15]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節炎 (Arthritis)                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>5 (1.8) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>7 (1.3) [7]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 下肢痙攣 (Leg cramps)               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |

(添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」「関連なし (not related)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節障害（Joint disorder）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腱性拘縮<br>（Tendinous contracture） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 骨障害（Bone disorder）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 滑液包炎（Bursitis）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 攣縮（Twitching）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節症（Arthrosis）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 骨痛（Bone pain）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                               |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                         | 548                                                                             |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 骨粗鬆症（Osteoporosis）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 神経系（Nervous）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [8]<br>9 (3.2) [12]<br>16 (5.7) [26]<br>8 (2.9) [10]<br>1 (0.4) [1] | 16 (2.9) [27]<br>31 (5.7) [47]<br>46 (8.4) [82]<br>24 (4.4) [30]<br>7 (1.3) [7] |
| 傾眠（Somnolence）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>5 (1.8) [7]<br>3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]     | 3 (0.5) [4]<br>4 (0.7) [4]<br>22 (4.0) [24]<br>13 (2.4) [16]<br>6 (1.1) [6]     |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>4 (1.4) [5]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [2]<br>5 (0.9) [5]<br>12 (2.2) [15]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]       |
| 神経過敏（Nervousness）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>7 (1.3) [8]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]         |
| うつ病（Depression）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 2 (0.4) [2]<br>5 (0.9) [5]<br>4 (0.7) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 不安（Anxiety）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.2) [2]<br>8 (1.5) [9]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>7 (1.3) [8]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 不眠症（Insomnia）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [3]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>5 (0.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 激越（Agitation）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 振戦（Tremor）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動失調（Ataxia）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 中枢神経系の新生物<br>（CNS neoplasia）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯乱（Confusion）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 異常歩行（Abnormal gait）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 離人症（Depersonalization）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 多幸症（Euphoria）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 幻覚（Hallucinations）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 知覚過敏（Hyperesthesia）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動低下（Hypokinesia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                                |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                         | 548                                                                              |
| 神経炎（Neuritis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 会話障害（Speech disorder）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 昏迷（Stupor）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 離脱症候群<br>（Withdrawal syndrome）  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.8) [6]<br>48 (17.1) [69]<br>8 (2.9) [17]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 13 (2.4) [16]<br>136 (24.8) [196]<br>11 (2.0) [15]<br>4 (0.7) [5]<br>1 (0.2) [1] |
| 感染（Infection）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>31 (11.1) [37]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 3 (0.5) [3]<br>84 (15.3) [101]<br>4 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>7 (2.5) [11]<br>4 (1.4) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.2) [1]<br>23 (4.2) [26]<br>5 (0.9) [7]<br>4 (0.7) [5]<br>0 (0.0) [0]        |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>4 (1.4) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 5 (0.9) [5]<br>19 (3.5) [21]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]        |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>8 (2.9) [8]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>20 (3.6) [20]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1] |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>13 (2.4) [13]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>4 (1.4) [4]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 肺障害（Lung disorder）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 肺炎（Pneumonia）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 喘息（Asthma）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 喉頭炎（Laryngitis）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 280                                                                      | 548                                                                       |
| 呼吸障害（Respiratory disorder）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 上気道性喘鳴（Stridor）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>9 (3.2) [11]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (0.5) [3]<br>33 (6.0) [39]<br>6 (1.1) [7]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>12 (2.2) [13]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>4 (1.4) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>5 (0.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| そう痒症（Pruritus）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 真菌性皮膚炎<br>（Fungal dermatitis）   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (0.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 湿疹（Eczema）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚癌（Skin carcinoma）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚障害（Skin disorder）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| ざ瘡（Acne）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 苔癬様皮膚炎<br>（Lichenoid dermatitis） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 爪の障害（Nail disorder）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乾癬（Psoriasis）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膿疱性皮疹（Pustular rash）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 脂漏（Seborrhea）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚肉芽腫（Skin granuloma）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 280                                                                      | 548                                                                              |
| 発汗（Sweating）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [5]<br>8 (2.9) [11]<br>3 (1.1) [6]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2] | 5 (0.9) [12]<br>14 (2.6) [29]<br>26 (4.7) [34]<br>50 (9.1) [54]<br>34 (6.2) [39] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]  | 2 (0.4) [4]<br>1 (0.2) [1]<br>22 (4.0) [25]<br>49 (8.9) [51]<br>34 (6.2) [39]    |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [1]<br>4 (1.4) [6]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 3 (0.5) [4]<br>4 (0.7) [7]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 中耳炎（Otitis media）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>5 (0.9) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 眼痛（Eye pain）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 3 (0.5) [3]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 耳痛（Ear pain）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>5 (0.9) [6]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>3 (0.5) [3]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 眼出血（Eye hemorrhage）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 前庭障害（Vestibular disorder）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 耳鳴（Tinnitus）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 耳の障害（Ear disorder）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 緑内障（Glaucoma）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嗅覚錯誤（Parosmia）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                           |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                       |                                              | 280                                                                       | 548                                                                         |
| 味覚消失（Taste loss）                             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 泌尿器系（Urogenital）                             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (2.1) [6]<br>10 (3.6) [11]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 5 (0.9) [7]<br>28 (5.1) [33]<br>10 (1.8) [10]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 血尿（Hematuria）                                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 5 (0.9) [5]<br>5 (0.9) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>8 (1.5) [9]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 膣モニリア症<br>（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.6) [1]<br>2 (1.2) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.6) [2]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>c)</sup>            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.3) [1]<br>2 (0.6) [3]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>c)</sup>           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>2 (0.6) [2]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 腎結石（Kidney calculus）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>c)</sup>         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 月経障害（Menstrual disorder） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 子宮出血（Uterine hemorrhage） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.6) [1]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膀胱炎（Cystitis）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 過少月経（Hypomenorrhea）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                              | 280                                                                     | 548                                                                     |
| 尿意切迫（Urinary urgency）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インポテンス（Impotence） <sup>c)</sup>       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳癌（Breast carcinoma） <sup>c)</sup>    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 卵巣障害（Ovarian disorder） <sup>c)</sup>  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 排尿困難（Dysuria）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿（Glycosuria）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.2) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-86 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-050 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群       | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|-------------|-------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 280         | 548               |
| 夜間頻尿（Nocturia）                  | 不明                      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）    | 不明                      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 関連なし                    | 0 (0.0) [0] | 1 (0.2) [1]       |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.9 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-87 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-047 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ群         |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |               |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|
|                                   | 有害事象          | 副作用           | 有害事象              | 副作用           |
| 解析対象例数                            | 128           |               | 136               |               |
| 合計                                | 56(43.8)[127] | 31 (24.2)[54] | 63(46.3)[191]     | 44(32.4)[110] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>       | 35(27.3)[45]  | 14(10.9)[18]  | 32(23.5)[57]      | 13 (9.6)[20]  |
| 腹痛（Abdominal pain）                | 4 (3.1) [4]   | 2 (1.6) [2]   | 3 (2.2) [3]       | 3 (2.2) [3]   |
| 事故による外傷（Accidental injury）        | 2 (1.6) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 4 (2.9) [5]       | 0 (0.0) [0]   |
| アレルギー反応（Allergic reaction）        | 2 (1.6) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 無力症（Asthenia）                     | 5 (3.9) [5]   | 3 (2.3) [3]   | 4 (2.9) [4]       | 3 (2.2) [3]   |
| 背部痛（Back pain）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [4]       | 0 (0.0) [0]   |
| 胸痛（Chest pain）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 嚢胞（Cyst）                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 頭痛（Headache）                      | 17(13.3)[20]  | 9 (7.0) [10]  | 16(11.8)[24]      | 7 (5.1) [9]   |
| 感染（Infection）                     | 7 (5.5) [7]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [3]       | 0 (0.0) [0]   |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）       | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 倦怠感（Malaise）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 頸部痛（Neck pain）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]   |
| 疼痛（Pain）                          | 4 (3.1) [4]   | 3 (2.3) [3]   | 8 (5.9) [9]       | 2 (1.5) [3]   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>      | 5 (3.9) [6]   | 1 (0.8) [2]   | 2 (1.5) [2]       | 0 (0.0) [0]   |
| 不整脈（Arrhythmia）                   | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 心血管障害（Cardiovascular disorder）    | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 高血圧（Hypertension）                 | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 片頭痛（Migraine）                     | 1 (0.8) [2]   | 1 (0.8) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 心筋梗塞（Myocardial infarct）          | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 動悸（Palpitation）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>            | 15(11.7)[25]  | 8 (6.3) [9]   | 23(16.9)[35]      | 15(11.0)[24]  |
| 食欲不振（Anorexia）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 下痢（Diarrhea）                      | 5 (3.9) [5]   | 2 (1.6) [2]   | 4 (2.9) [4]       | 1 (0.7) [1]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                   | 2 (1.6) [2]   | 2 (1.6) [2]   | 12 (8.8)[17]      | 10 (7.4)[15]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                   | 2 (1.6) [2]   | 1 (0.8) [1]   | 2 (1.5) [2]       | 2 (1.5) [2]   |
| おくび（Eructation）                   | 1 (0.8) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 鼓腸（Flatulence）                    | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 胃腸出血（Gastrointestinal hemorrhage） | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 悪心（Nausea）                        | 8 (6.3) [10]  | 3 (2.3) [3]   | 3 (2.2) [3]       | 2 (1.5) [2]   |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 直腸障害（Rectal disorder）             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 口渇（Thirst）                        | 1 (0.8) [1]   | 1 (0.8) [1]   | 2 (1.5) [2]       | 2 (1.5) [2]   |
| 嘔吐（Vomiting）                      | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-87 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群         |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |               |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|
|                                                            | 有害事象          | 副作用           | 有害事象              | 副作用           |
| 解析対象例数                                                     | 128           |               | 136               |               |
| 合計                                                         | 56(43.8)[127] | 31 (24.2)[54] | 63(46.3)[191]     | 44(32.4)[110] |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                      | 2 (1.6) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                           | 2 (1.6) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [3]       | 1 (0.7) [1]   |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [3]       | 1 (0.7) [1]   |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 7 (5.5) [9]   | 2 (1.6) [3]   | 6 (4.4) [10]      | 2 (1.5) [2]   |
| 関節痛（Arthralgia）                                            | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [6]       | 1 (0.7) [1]   |
| 関節炎（Arthritis）                                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 骨痛（Bone pain）                                              | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                                           | 4 (3.1) [4]   | 2 (1.6) [2]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 1 (0.8) [1]   | 1 (0.8) [1]   | 2 (1.5) [2]       | 1 (0.7) [1]   |
| 筋無力症（Myasthenia）                                           | 1 (0.8) [2]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                                        | 11 (8.6) [17] | 8 (6.3) [12]  | 21(15.4)[43]      | 19(14.0)[35]  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                      | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 激越（Agitation）                                              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 不安（Anxiety）                                                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 3 (2.2) [3]       | 1 (0.7) [1]   |
| 錯乱（Confusion）                                              | 1 (0.8) [1]   | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                          | 2 (1.6) [3]   | 2 (1.6) [3]   | 9 (6.6) [11]      | 8 (5.9) [9]   |
| 情動不安定（Emotional lability）                                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (1.5) [2]       | 0 (0.0) [0]   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                                          | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 不眠症（Insomnia）                                              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 記憶障害（Memory impairment）                                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 2 (1.5) [2]       | 2 (1.5) [2]   |
| 神経過敏（Nervousness）                                          | 2 (1.6) [2]   | 2 (1.6) [2]   | 5 (3.7) [6]       | 4 (2.9) [5]   |
| 傾眠（Somnolence）                                             | 7 (5.5) [9]   | 6 (4.7) [6]   | 9 (6.6) [14]      | 9 (6.6)[14]   |
| 回転性めまい（Vertigo）                                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                                   | 6 (4.7) [8]   | 2 (1.6) [3]   | 5 (3.7) [5]       | 0 (0.0) [0]   |
| 気管支炎（Bronchitis）                                           | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 咳嗽増加（Cough increased）                                      | 3 (2.3) [3]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 喉頭炎（Laryngitis）                                            | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 肺障害（Lung disorder）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                           | 2 (1.6) [2]   | 2 (1.6) [2]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 肺炎（Pneumonia）                                              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                                               | 1 (0.8) [1]   | 1 (0.8) [1]   | 2 (1.5) [2]       | 0 (0.0) [0]   |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u>                      | 7 (5.5) [8]   | 3 (2.3) [3]   | 8 (5.9) [9]       | 3 (2.2) [4]   |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                     | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| そう痒症（Pruritus）                                             | 3 (2.3) [4]   | 2 (1.6) [2]   | 2 (1.5) [2]       | 2 (1.5) [2]   |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-87 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | プラセボ群         |               | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |               |
|------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|
|                                          | 有害事象          | 副作用           | 有害事象              | 副作用           |
| 解析対象例数                                   | 128           |               | 136               |               |
| 合計                                       | 56(43.8)[127] | 31 (24.2)[54] | 63(46.3)[191]     | 44(32.4)[110] |
| 発疹（Rash）                                 | 4 (3.1) [4]   | 1 (0.8) [1]   | 5 (3.7) [6]       | 1 (0.7) [2]   |
| 特殊感覚（Special Senses）                     | 6 (4.7) [6]   | 4 (3.1) [4]   | 19(14.0)[25]      | 19(14.0)[24]  |
| 視覚異常（Abnormal vision）                    | 4 (3.1) [4]   | 3 (2.3) [3]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                      | 1 (0.8) [1]   | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |
| 耳痛（Ear pain）                             | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 眼痛（Eye pain）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 17(12.5)[22]      | 17(12.5)[22]  |
| 前庭障害（Vestibular disorder）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 1 (0.7) [1]   |
| 泌尿器系（Urogenital）                         | 1 (0.8) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 膀胱炎（Cystitis）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]   | 1 (0.7) [1]       | 0 (0.0) [0]   |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 1 (1.1) [1]   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                             | エスゾピクロン<br>2 mg 群                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 128                               | 136                               |
| 合計                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 36 (28.1)<br>16 (12.5)<br>4 (3.1) | 41 (30.1)<br>19 (14.0)<br>3 (2.2) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 23 (18.0)<br>10 (7.8)<br>2 (1.6)  | 21 (15.4)<br>11 (8.1)<br>0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (2.3)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)     | 2 (1.5)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)     |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.5)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)     |
| アレルギー反応（Allergic reaction）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (3.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.5)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)     |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.7)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)     |
| 胸痛（Chest pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)     |
| 嚢胞（Cyst）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 13 (10.2)<br>3 (2.3)<br>1 (0.8)   | 13 (9.6)<br>3 (2.2)<br>0 (0.0)    |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (3.9)<br>2 (1.6)<br>0 (0.0)     | 1 (0.7)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)     |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 倦怠感（Malaise）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|------------------------------------|---------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                             |               | 128       | 136               |
| 頸部痛（Neck pain）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 疼痛（Pain）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.8)   | 6 (4.4)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 3 (2.3)   | 2 (1.5)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>       | 軽度（Mild）      | 4 (3.1)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.8)   | 0 (0.0)           |
| 不整脈（Arrhythmia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.8)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 心血管障害<br>（Cardiovascular disorder） | 軽度（Mild）      | 1 (0.8)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 高血圧（Hypertension）                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.8)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 片頭痛（Migraine）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.8)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 心筋梗塞（Myocardial infarct）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.8)   | 0 (0.0)           |
| 動悸（Palpitation）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>             | 軽度（Mild）      | 13 (10.2) | 19 (14.0)         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.8)   | 3 (2.2)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.8)   | 1 (0.7)           |
| 食欲不振（Anorexia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                       | 軽度（Mild）      | 5 (3.9)   | 3 (2.2)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 1 (0.7)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 軽度（Mild）      | 2 (1.6)   | 12 (8.8)          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                                |               | 128     | 136               |
| 消化不良（Dyspepsia）                                       | 軽度（Mild）      | 2 (1.6) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
| おくび（Eructation）                                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 鼓腸（Flatulence）                                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃腸出血<br>（Gastrointestinal hemorrhage）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                                            | 軽度（Mild）      | 8 (6.3) | 2 (1.5)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 直腸障害（Rectal disorder）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 口渇（Thirst）                                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.5)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 3 (2.2)           |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 128     | 136               |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 3 (2.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 軽度（Mild）      | 5 (3.9) | 4 (2.9)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (1.6) | 2 (1.5)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 2 (1.5)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 関節炎（Arthritis）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 骨痛（Bone pain）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 軽度（Mild）      | 2 (1.6) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (1.6) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 8 (6.3) | 15 (11.0)         |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (2.3) | 5 (3.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 激越（Agitation）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 3 (2.2)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 128     | 136               |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 2 (1.6) | 7 (5.1)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.5)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.5)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 4 (2.9)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 5 (3.9) | 7 (5.1)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (1.6) | 2 (1.5)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）      | 4 (3.1) | 4 (2.9)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (1.6) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）      | 3 (2.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 喉頭炎（Laryngitis）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 肺障害（Lung disorder）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|------------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                             |               | 128     | 136               |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 軽度（Mild）      | 2 (1.6) | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 肺炎（Pneumonia）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 2 (1.5)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）      | 7 (5.5) | 6 (4.4)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.5)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                     | 軽度（Mild）      | 3 (2.3) | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (1.5)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 発疹（Rash）                           | 軽度（Mild）      | 4 (3.1) | 5 (3.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）      | 5 (3.9) | 15 (11.0)         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 4 (2.9)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 軽度（Mild）      | 4 (3.1) | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 眼痛（Eye pain）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 13 (9.6)          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 4 (2.9)           |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-88 重症度別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 128     | 136               |
| 前庭障害（Vestibular disorder）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 膺モニリア症（Vaginal moniliasis）      | 軽度（Mild）      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                    | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 128                                                      | 136                                                       |
| 合計                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 25 (19.5)<br>10 (7.8)<br>19 (14.8)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8) | 19 (14.0)<br>6 (4.4)<br>23 (16.9)<br>15 (11.0)<br>0 (0.0) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 21 (16.4)<br>5 (3.9)<br>8 (6.3)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)    | 19 (14.0)<br>4 (2.9)<br>9 (6.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 4 (2.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.7)<br>1 (0.7)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 3 (2.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 胸痛（Chest pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 嚢胞（Cyst）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (6.3)<br>4 (3.1)<br>4 (3.1)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0) | 9 (6.6)<br>3 (2.2)<br>4 (2.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染（Infection）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (5.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (2.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 注射部位疼痛<br>（Injection site pain） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 倦怠感（Malaise）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (4.4)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心臓血管系（Cardiovascular）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (3.1)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 128                                                 | 136                                                  |
| 不整脈（Arrhythmia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 心血管障害<br>（Cardiovascular disorder） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 高血圧（Hypertension）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 片頭痛（Migraine）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 心筋梗塞（Myocardial infarct）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 動悸（Palpitation）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 消化器系（Digestive）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (5.5)<br>1 (0.8)<br>7 (5.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 8 (5.9)<br>2 (1.5)<br>10 (7.4)<br>3 (2.2)<br>0 (0.0) |
| 食欲不振（Anorexia）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 下痢（Diarrhea）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (2.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>7 (5.1)<br>3 (2.2)<br>0 (0.0) |
| 消化不良（Dyspepsia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| おくび（Eructation）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼓腸（Flatulence）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸出血<br>（Gastrointestinal hemorrhage） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 悪心（Nausea）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (3.9)<br>0 (0.0)<br>3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 直腸障害（Rectal disorder）                                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口渇（Thirst）                                                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 嘔吐（Vomiting）                                                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| <u>血液およびリンパ系</u><br><u>（Hemic and Lymphatic）</u>                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| <u>代謝および栄養障害</u><br><u>（Metabolic and Nutritional</u><br><u>Disorders）</u> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 128                                                 | 136                                                   |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (3.9)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (2.9)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 関節炎（Arthritis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 骨痛（Bone pain）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.6)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 筋無力症（Myasthenia）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>7 (5.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>15 (11.0)<br>4 (2.9)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 激越（Agitation）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>6 (4.4)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0) |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>4 (2.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>5 (3.9)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>7 (5.1)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0) |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (3.1)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (3.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (2.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 喉頭炎（Laryngitis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                   |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 128                                                 | 136                                                 |
| 肺障害（Lung disorder）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肺炎（Pneumonia）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (3.1)<br>2 (1.6)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (3.7)<br>0 (0.0)<br>3 (2.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (2.3)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 4 (2.9)<br>0 (0.0)<br>1 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                           |                         | 128     | 136               |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 関連なし                    | 2 (1.6) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 3 (2.3) | 4 (2.9)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (0.8) | 5 (3.7)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 10 (7.4)          |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 関連なし                    | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 2 (1.6) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 耳痛（Ear pain）                     | 関連なし                    | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 眼痛（Eye pain）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 3 (2.2)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 4 (2.9)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 10 (7.4)          |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 前庭障害（Vestibular disorder）        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                 | 関連なし                    | 1 (0.8) | 1 (0.7)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-89 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-047 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                          |                         | 128     | 136               |
| 膀胱炎（Cystitis）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (0.7)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 膣モニリア症<br>（Vaginal moniliasis）  | 関連なし                    | 1 (0.8) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.6 の表 14.3.1.3 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-90 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-048 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群        |              | エスゾピクロン 1 mg 群 |              | エスゾピクロン 2 mg 群 |              |
|----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                         | 有害事象         | 副作用          | 有害事象           | 副作用          | 有害事象           | 副作用          |
| 解析対象例数                                                         | 80           |              | 72             |              | 79             |              |
| 合計                                                             | 32(40.0)[67] | 20(25.0)[46] | 29(40.3)[77]   | 22(30.6)[54] | 34(43.0)[96]   | 22(27.8)[62] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                                    | 18(22.5)[26] | 12(15.0)[18] | 16(22.2)[30]   | 12(16.7)[21] | 20(25.3)[41]   | 11(13.9)[25] |
| 腹痛（Abdominal pain）                                             | 3(3.8)[3]    | 2(2.5)[2]    | 2(2.8)[2]      | 1(1.4)[1]    | 2(2.5)[2]      | 1(1.3)[1]    |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）                                 | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 2(2.5)[4]      | 0(0.0)[0]    |
| 無力症（Asthenia）                                                  | 2(2.5)[2]    | 2(2.5)[2]    | 2(2.8)[3]      | 2(2.8)[3]    | 2(2.5)[5]      | 2(2.5)[5]    |
| 背部痛（Back pain）                                                 | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[2]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 胸痛（Chest pain）                                                 | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 1(1.3)[1]    |
| 悪寒（Chills）                                                     | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）                                   | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| 頭痛（Headache）                                                   | 12(15.0)[17] | 10(12.5)[14] | 11(15.3)[19]   | 10(13.9)[17] | 12(15.2)[22]   | 8(10.1)[17]  |
| 熱射病（Heat stroke）                                               | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| 感染（Infection）                                                  | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                                            | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 疼痛（Pain）                                                       | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 3(4.2)[3]      | 0(0.0)[0]    | 2(2.5)[2]      | 0(0.0)[0]    |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction）                         | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 2(2.5)[2]      | 1(1.3)[1]    |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                                         | 7(8.8)[8]    | 6(7.5)[7]    | 9(12.5)[15]    | 7(9.7)[11]   | 6(7.6)[7]      | 2(2.5)[2]    |
| 便秘（Constipation）                                               | 1(1.3)[1]    | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| 下痢（Diarrhea）                                                   | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 3(4.2)[4]      | 2(2.8)[3]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                | 2(2.5)[2]    | 2(2.5)[2]    | 2(2.8)[2]      | 2(2.8)[2]    | 2(2.5)[2]      | 2(2.5)[2]    |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                | 2(2.5)[2]    | 2(2.5)[2]    | 4(5.6)[5]      | 2(2.8)[2]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 鼓腸（Flatulence）                                                 | 1(1.3)[1]    | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 2(2.5)[3]      | 0(0.0)[0]    |
| 悪心（Nausea）                                                     | 2(2.5)[2]    | 1(1.3)[1]    | 3(4.2)[3]      | 3(4.2)[3]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| 嘔吐（Vomiting）                                                   | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 1(1.4)[1]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| <u>内分泌系（Endocrine）</u>                                         | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| 甲状腺機能低下症<br>（Hypothyroidism）                                   | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u>                     | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 0(0.0)[0]    | 2(2.5)[2]      | 0(0.0)[0]    |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                               | 1(1.3)[1]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                                     | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    | 1(1.3)[1]      | 0(0.0)[0]    |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional<br/>Disorders）</u> | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |
| 脱水（Dehydration）                                                | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]    | 1(1.4)[1]      | 0(0.0)[0]    | 0(0.0)[0]      | 0(0.0)[0]    |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-90 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | プラセボ群         |              | エスゾピクロン 1 mg 群 |               | エスゾピクロン 2 mg 群 |               |
|--------------------------------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象          | 副作用          | 有害事象           | 副作用           | 有害事象           | 副作用           |
| 解析対象例数                                     | 80            |              | 72             |               | 79             |               |
| 合計                                         | 32(40.0)[67]  | 20(25.0)[46] | 29(40.3)[77]   | 22(30.6)[54]  | 34(43.0)[96]   | 22(27.8)[62]  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>               | 4 (5.0) [4]   | 3 (3.8) [3]  | 2 (2.8) [2]    | 2 (2.8) [2]   | 3 (3.8) [3]    | 0 (0.0) [0]   |
| 関節痛（Arthralgia）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]   |
| 関節障害（Joint disorder）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                           | 3 (3.8) [3]   | 3 (3.8) [3]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 筋肉痛（Myalgia）                               | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 腱障害（Tendon disorder）                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]   |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 10 (12.5)[15] | 10(12.5)[13] | 12 (16.7)[15]  | 10 (13.9)[12] | 9 (11.4)[15]   | 8 (10.1)[13]  |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.8) [2]    | 2 (2.8) [2]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| 不安（Anxiety）                                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 運動失調（Ataxia）                               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 錯乱（Confusion）                              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 2 (2.5) [4]    | 1 (1.3) [3]   |
| うつ病（Depression）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 3 (3.8) [4]   | 3 (3.8) [4]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 3 (3.8) [3]    | 3 (3.8) [3]   |
| 運動過多（Hyperkinesia）                         | 1 (1.3) [2]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 不眠症（Insomnia）                              | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 神経過敏（Nervousness）                          | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 神経痛（Neuralgia）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.8) [3]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 錯感覚（Paresthesia）                           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                             | 7 (8.8) [7]   | 7 (8.8) [7]  | 5 (6.9) [5]    | 5 (6.9) [5]   | 3 (3.8) [3]    | 3 (3.8) [3]   |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| 回転性めまい（Vertigo）                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 1 (1.4) [1]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                   | 4 (5.0) [5]   | 2 (2.5) [2]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 3 (3.8) [8]    | 1 (1.3) [6]   |
| 咳嗽増加（Cough increased）                      | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 0 (0.0) [0]   |
| 呼吸困難（Dyspnea）                              | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 2 (2.5) [6]    | 1 (1.3) [5]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                               | 3 (3.8) [3]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| <u>皮膚および感覚器官<br/>（Skin and Appendages）</u> | 2 (2.5) [2]   | 1 (1.3) [1]  | 3 (4.2) [3]    | 2 (2.8) [2]   | 2 (2.5) [3]    | 2 (2.5) [3]   |
| そう痒症（Pruritus）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.2) [3]    | 2 (2.8) [2]   | 1 (1.3) [2]    | 1 (1.3) [2]   |
| 発疹（Rash）                                   | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |
| 発汗（Sweating）                               | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>                | 3 (3.8) [3]   | 2 (2.5) [2]  | 7 (9.7) [7]    | 6 (8.3) [6]   | 11 (13.9)[14]  | 10 (12.7)[12] |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）                  | 1 (1.3) [1]   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]    | 1 (1.3) [1]   |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                        | 1 (1.3) [1]   | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-90 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン 1 mg 群 |              | エスゾピクロン 2 mg 群 |              |
|-------------------------------------|--------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象         | 副作用          | 有害事象           | 副作用          | 有害事象           | 副作用          |
| 解析対象例数                              | 80           |              | 72             |              | 79             |              |
| 合計                                  | 32(40.0)[67] | 20(25.0)[46] | 29(40.3)[77]   | 22(30.6)[54] | 34(43.0)[96]   | 22(27.8)[62] |
| 眼乾燥（Dry eyes）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.3) [2]    | 0 (0.0) [0]  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]  | 6 (8.3) [6]    | 6 (8.3) [6]  | 9 (11.4)[11]   | 9(11.4)[11]  |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 2 (2.5) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (4.2) [3]    | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.5) [2]    | 1 (1.3) [1]  |
| 膀胱炎（Cystitis）                       | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.4) [1]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |
| 尿失禁<br>（Urinary incontinence）       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.5) [2]    | 1 (1.3) [1]  |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.8) [2]    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                             | エスゾピクロン<br>1 mg 群                 | エスゾピクロン<br>2 mg 群                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                         | 80                                | 72                                | 79                                |
| 合計                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 18 (22.5)<br>10 (12.5)<br>4 (5.0) | 14 (19.4)<br>13 (18.1)<br>2 (2.8) | 17 (21.5)<br>12 (15.2)<br>5 (6.3) |
| 全身系（Body as a Whole）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 9 (11.3)<br>6 (7.5)<br>3 (3.8)    | 9 (12.5)<br>6 (8.3)<br>1 (1.4)    | 11 (13.9)<br>6 (7.6)<br>3 (3.8)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3)<br>2 (2.5)<br>0 (0.0)     | 2 (2.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (2.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)     |
| 無力症（Asthenia）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (2.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)     |
| 背部痛（Back pain）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (1.4)<br>0 (0.0)     | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 胸痛（Chest pain）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (1.4)<br>0 (0.0)     | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 悪寒（Chills）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 頭痛（Headache）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (7.5)<br>3 (3.8)<br>3 (3.8)     | 7 (9.7)<br>4 (5.6)<br>0 (0.0)     | 7 (8.9)<br>5 (6.3)<br>0 (0.0)     |
| 熱射病（Heat stroke）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 感染（Infection）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)     |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                 |               | 80      | 72                | 79                |
| 疼痛（Pain）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化器系（Digestive）                        | 軽度（Mild）      | 5 (6.3) | 4 (5.6)           | 4 (5.1)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 2 (2.5) | 5 (6.9)           | 2 (2.5)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 便秘（Constipation）                       | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 軽度（Mild）      | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 4 (5.6)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 鼓腸（Flatulence）                         | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                             | 軽度（Mild）      | 2 (2.5) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 内分泌系（Endocrine）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 甲状腺機能低下症<br>（Hypothyroidism）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）     | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                   | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>1 mg 群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                         | 80                             | 72                             | 79                            |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (1.4)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3) |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 脱水（Dehydration）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.8)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)  | 2 (2.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.3)<br>2 (2.5)<br>0 (0.0) |
| 関節痛（Arthralgia）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節障害（Joint disorder）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0) |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋肉痛（Myalgia）                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)  | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腱障害（Tendon disorder）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0) |
| 神経系（Nervous）                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (10.0)<br>1 (1.3)<br>1 (1.3) | 9 (12.5)<br>2 (2.8)<br>1 (1.4) | 5 (6.3)<br>2 (2.5)<br>2 (2.5) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.4)<br>1 (1.4)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 80      | 72                | 79                |
| 運動失調（Ataxia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
| 錯乱（Confusion）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| うつ病（Depression）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 軽度（Mild）      | 2 (2.5) | 1 (1.4)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
| 運動過多（Hyperkinesia）                  | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不眠症（Insomnia）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経痛（Neuralgia）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                      | 軽度（Mild）      | 7 (8.8) | 4 (5.6)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 80      | 72                | 79                |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 軽度（Mild）      | 3 (3.8) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加（Cough increased）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸困難（Dyspnea）                       | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 軽度（Mild）      | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発疹（Rash）                            | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発汗（Sweating）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 軽度（Mild）      | 2 (2.5) | 6 (8.3)           | 10 (12.7)         |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 視覚異常（Abnormal vision）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 眼乾燥（Dry eyes）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 5 (6.9)           | 8 (10.1)          |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-91 重症度別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|---------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |               | 80      | 72                | 79                |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                       | 軽度（Mild）      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
| 尿失禁<br>（Urinary incontinence）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 中等度（Moderate） | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                   | エスゾピクロン<br>1 mg 群                                     | エスゾピクロン<br>2 mg 群                                       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 80                                                      | 72                                                    | 79                                                      |
| 合計                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 12 (15.0)<br>4 (5.0)<br>14 (17.5)<br>2 (2.5)<br>0 (0.0) | 7 (9.7)<br>5 (6.9)<br>10 (13.9)<br>6 (8.3)<br>1 (1.4) | 12 (15.2)<br>4 (5.1)<br>11 (13.9)<br>6 (7.6)<br>1 (1.3) |
| 全身系（Body as a Whole）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (7.5)<br>2 (2.5)<br>9 (11.3)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)    | 4 (5.6)<br>6 (8.3)<br>6 (8.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 9 (11.4)<br>5 (6.3)<br>5 (6.3)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)    |
| 腹痛（Abdominal pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>2 (2.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (2.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 無力症（Asthenia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (2.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (2.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 背部痛（Back pain）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 胸痛（Chest pain）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (1.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 悪寒（Chills）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                 |                         | 80      | 72                | 79                |
| インフルエンザ症候群<br>(Flu syndrome)           | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頭痛 (Headache)                          | 関連なし                    | 2 (2.5) | 1 (1.4)           | 4 (5.1)           |
|                                        | 不明                      | 3 (3.8) | 6 (8.3)           | 4 (5.1)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 7 (8.8) | 4 (5.6)           | 3 (3.8)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 熱射病 (Heat stroke)                      | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 感染 (Infection)                         | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 頸部強剛 (Neck rigidity)                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 疼痛 (Pain)                              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 3 (4.2)           | 2 (2.5)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 光線過敏性反応<br>(Photosensitivity reaction) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                        | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                        | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

(添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 消化器系（Digestive）                     | 関連なし                    | 1 (1.3) | 2 (2.8)           | 4 (5.1)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 5 (6.3) | 4 (5.6)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 便秘（Constipation）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.5) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 鼓腸（Flatulence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                          | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.3) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 嘔吐（Vomiting）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                         |                         | 80      | 72                | 79                |
| <u>内分泌系（Endocrine）</u>                                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 甲状腺機能低下症<br>（Hypothyroidism）                                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u>                     | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 2 (2.5)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                               | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional<br/>Disorders）</u> | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 脱水（Dehydration）                                                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系<br/>（Musculoskeletal）</u>                              | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 3 (3.8)           |
|                                                                | 不明                      | 3 (3.8) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                                                | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 関節痛（Arthralgia）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 関節障害（Joint disorder）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 3 (3.8) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 腱障害（Tendon disorder）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経系（Nervous）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 2 (2.5) | 2 (2.8)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 7 (8.8) | 7 (9.7)           | 5 (6.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不安（Anxiety）                         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 運動失調（Ataxia）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯乱（Confusion）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| うつ病（Depression）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 運動過多（Hyperkinesia）                  | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 不眠症（Insomnia）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 神経過敏（Nervousness）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 神経痛（Neuralgia）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 錯感覚（Paresthesia）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 6 (7.5) | 3 (4.2)           | 2 (2.5)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）         | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 回転性めまい（Vertigo）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸器系（Respiratory）                   | 関連なし                    | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 2 (2.5)           |
|                                     | 不明                      | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 咳嗽増加<br>（Cough increased）           | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 呼吸困難（Dyspnea）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 鼻炎（Rhinitis）                        | 関連なし                    | 2 (2.5) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages）  | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| そう痒症（Pruritus）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発疹（Rash）                            | 関連なし                    | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 発汗（Sweating）                        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚（Special Senses）                | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 6 (7.6)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 4 (5.6)           | 3 (3.8)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
| 視覚異常<br>（Abnormal vision）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 1 (1.3) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-92 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-048 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                              |                         | 80      | 72                | 79                |
| 眼乾燥（Dry eyes）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 5 (6.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 1 (1.3) | 4 (5.6)           | 3 (3.8)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (1.4)           | 1 (1.3)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 関連なし                    | 2 (2.5) | 3 (4.2)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 膀胱炎（Cystitis）                       | 関連なし                    | 1 (1.3) | 1 (1.4)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 尿失禁<br>（Urinary incontinence）       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 1 (1.3)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）   | 関連なし                    | 1 (1.3) | 2 (2.8)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |
|                                     | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.7 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-93 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |                  | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |                  |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                   | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                 | 副作用              |
| 解析対象例数                            | 274               |                  | 269                  |                  |
| 合計                                | 196 (71.5) [671]  | 145 (52.9) [429] | 205 (76.2) [780]     | 175 (65.1) [530] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>       | 98 (35.8) [198]   | 61 (22.3) [119]  | 96 (35.7) [175]      | 58 (21.6) [91]   |
| 頭痛（Headache）                      | 40 (14.6) [76]    | 35 (12.8) [59]   | 45 (16.7) [62]       | 33 (12.3) [41]   |
| 無力症（Asthenia）                     | 15 (5.5) [18]     | 15 (5.5) [17]    | 20 (7.4) [22]        | 19 (7.1) [21]    |
| 疼痛（Pain）                          | 15 (5.5) [19]     | 3 (1.1) [5]      | 13 (4.8) [20]        | 4 (1.5) [9]      |
| 腹痛（Abdominal pain）                | 17 (6.2) [24]     | 15 (5.5) [22]    | 10 (3.7) [12]        | 6 (2.2) [8]      |
| 事故による外傷（Accidental injury）        | 14 (5.1) [17]     | 0 (0.0) [0]      | 10 (3.7) [15]        | 0 (0.0) [0]      |
| 背部痛（Back pain）                    | 13 (4.7) [13]     | 6 (2.2) [6]      | 12 (4.5) [15]        | 5 (1.9) [5]      |
| ウイルス感染（Viral infection）           | 9 (3.3) [9]       | 0 (0.0) [0]      | 3 (1.1) [4]          | 1 (0.4) [1]      |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）          | 5 (1.8) [5]       | 3 (1.1) [3]      | 7 (2.6) [7]          | 1 (0.4) [1]      |
| 頸部痛（Neck pain）                    | 3 (1.1) [3]       | 0 (0.0) [0]      | 4 (1.5) [5]          | 0 (0.0) [0]      |
| 胸痛（Chest pain）                    | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]      | 5 (1.9) [5]          | 4 (1.5) [4]      |
| 発熱（Fever）                         | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 倦怠感（Malaise）                      | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| アレルギー反応（Allergic reaction）        | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 悪寒（Chills）                        | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 感染（Infection）                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 骨盤痛（Pelvic pain） <sup>c)</sup>    | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 嚢胞（Cyst）                          | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 側腹部痛（Flank pain）                  | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                 | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 粘膜障害（Mucous membrane disorder）    | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 頸部強剛（Neck rigidity）               | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>      | 13 (4.7) [14]     | 8 (2.9) [9]      | 11 (4.1) [16]        | 9 (3.3) [11]     |
| 血管拡張（Vasodilatation）              | 5 (1.8) [5]       | 4 (1.5) [4]      | 3 (1.1) [3]          | 1 (0.4) [1]      |
| 動悸（Palpitation）                   | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 5 (1.9) [6]          | 4 (1.5) [4]      |
| 片頭痛（Migraine）                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 3 (1.1) [5]          | 2 (0.7) [4]      |
| 高血圧（Hypertension）                 | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 心電図異常（Electrocardiogram abnormal） | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 頻脈（Tachycardia）                   | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| QT 間隔延長（QT interval prolonged）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 失神（Syncope）                       | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| <u>消化器系（Digestive）</u>            | 97 (35.4) [172]   | 82 (29.9) [135]  | 99 (36.8) [186]      | 89 (33.1) [156]  |
| 悪心（Nausea）                        | 35 (12.8) [41]    | 30 (10.9) [36]   | 35 (13.0) [40]       | 33 (12.3) [37]   |
| 下痢（Diarrhea）                      | 23 (8.4) [27]     | 16 (5.8) [18]    | 22 (8.2) [28]        | 17 (6.3) [22]    |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.1A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-93 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |                  | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |                  |
|----------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                                    | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                 | 副作用              |
| 解析対象例数                                             | 274               |                  | 269                  |                  |
| 合計                                                 | 196 (71.5) [671]  | 145 (52.9) [429] | 205 (76.2) [780]     | 175 (65.1) [530] |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                    | 24 (8.8) [27]     | 24 (8.8) [27]    | 25 (9.3) [26]        | 25 (9.3) [26]    |
| 呼吸困難（Dyspnea）                                      | 15 (5.5) [18]     | 12 (4.4) [14]    | 19 (7.1) [22]        | 15 (5.6) [16]    |
| 食欲不振（Anorexia）                                     | 15 (5.5) [17]     | 14 (5.1) [15]    | 20 (7.4) [20]        | 19 (7.1) [19]    |
| 便秘（Constipation）                                   | 5 (1.8) [5]       | 3 (1.1) [3]      | 10 (3.7) [15]        | 10 (3.7) [14]    |
| 嘔吐（Vomiting）                                       | 6 (2.2) [6]       | 4 (1.5) [4]      | 5 (1.9) [7]          | 3 (1.1) [5]      |
| 食欲亢進（Increased appetite）                           | 3 (1.1) [5]       | 3 (1.1) [5]      | 5 (1.9) [5]          | 5 (1.9) [5]      |
| 鼓腸（Flatulence）                                     | 4 (1.5) [4]       | 4 (1.5) [4]      | 5 (1.9) [5]          | 4 (1.5) [4]      |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                    | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 4 (1.5) [7]          | 4 (1.5) [6]      |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                               | 2 (0.7) [4]       | 0 (0.0) [0]      | 3 (1.1) [3]          | 0 (0.0) [0]      |
| 歯の障害（Tooth disorder）                               | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 3 (1.1) [3]          | 0 (0.0) [0]      |
| 肝機能検査異常（Liver function tests abnormal）             | 3 (1.1) [3]       | 3 (1.1) [3]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 胃炎（Gastritis）                                      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 口渇（Thirst）                                         | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 食道潰瘍（Esophageal ulcer）                             | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 唾液分泌亢進（Increased salivation）                       | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| メレナ（Melena）                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                          | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）                         | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 直腸障害（Rectal disorder）                              | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 舌変色（Tongue discoloration）                          | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 齲歯（Tooth caries）                                   | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 潰瘍性口内炎（Ulcerative stomatitis）                      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）                     | 4 (1.5) [4]       | 2 (0.7) [2]      | 5 (1.9) [5]          | 0 (0.0) [0]      |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                   | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 4 (1.5) [4]          | 0 (0.0) [0]      |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                             | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 血小板血症（Thrombocythemia）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 21 (7.7) [26]     | 11 (4.0) [12]    | 26 (9.7) [32]        | 23 (8.6) [27]    |
| 体重減少（Weight loss）                                  | 6 (2.2) [6]       | 4 (1.5) [4]      | 8 (3.0) [8]          | 8 (3.0) [8]      |
| アルブミン尿（Albuminuria）                                | 5 (1.8) [5]       | 2 (0.7) [2]      | 3 (1.1) [4]          | 2 (0.7) [3]      |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                          | 2 (0.7) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 4 (1.5) [4]          | 3 (1.1) [3]      |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                          | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 4 (1.5) [4]          | 2 (0.7) [2]      |
| 体重増加（Weight gain）                                  | 3 (1.1) [3]       | 3 (1.1) [3]      | 3 (1.1) [3]          | 3 (1.1) [3]      |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                 | 4 (1.5) [5]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.1A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-93 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |                  | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |                  |
|-----------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                               | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                 | 副作用              |
| 解析対象例数                                        | 274               |                  | 269                  |                  |
| 合計                                            | 196 (71.5) [671]  | 145 (52.9) [429] | 205 (76.2) [780]     | 175 (65.1) [530] |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                       | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 4 (1.5) [5]          | 4 (1.5) [5]      |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]      |
| 高コレステロール血症（Hypercholesteremia）                | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 乳酸脱水素酵素増加<br>（Lactic dehydrogenase increased） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                         | 26 (9.5) [31]     | 6 (2.2) [6]      | 20 (7.4) [29]        | 6 (2.2) [7]      |
| 関節痛（Arthralgia）                               | 9 (3.3) [10]      | 0 (0.0) [0]      | 9 (3.3) [13]         | 0 (0.0) [0]      |
| 筋肉痛（Myalgia）                                  | 11 (4.0) [12]     | 3 (1.1) [3]      | 9 (3.3) [10]         | 4 (1.5) [5]      |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                              | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.4) [1]      |
| 攣縮（Twitching）                                 | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 関節炎（Arthritis）                                | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 関節障害（Joint disorder）                          | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 骨障害（Bone disorder）                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）                  | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 神経系（Nervous）                                  | 67 (24.5) [111]   | 55 (20.1) [91]   | 88 (32.7) [151]      | 76 (28.3) [127]  |
| 傾眠（Somnolence）                                | 20 (7.3) [22]     | 20 (7.3) [21]    | 23 (8.6) [26]        | 22 (8.2) [25]    |
| 神経過敏（Nervousness）                             | 15 (5.5) [15]     | 13 (4.7) [13]    | 22 (8.2) [26]        | 22 (8.2) [26]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                             | 9 (3.3) [11]      | 8 (2.9) [10]     | 23 (8.6) [27]        | 20 (7.4) [23]    |
| 不安（Anxiety）                                   | 7 (2.6) [7]       | 5 (1.8) [5]      | 9 (3.3) [12]         | 6 (2.2) [7]      |
| リビドー減退（Libido decreased）                      | 9 (3.3) [9]       | 8 (2.9) [8]      | 8 (3.0) [8]          | 6 (2.2) [6]      |
| 激越（Agitation）                                 | 4 (1.5) [7]       | 4 (1.5) [7]      | 8 (3.0) [10]         | 6 (2.2) [7]      |
| 不眠症（Insomnia）                                 | 5 (1.8) [6]       | 3 (1.1) [3]      | 3 (1.1) [4]          | 3 (1.1) [4]      |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                         | 5 (1.8) [5]       | 5 (1.8) [5]      | 4 (1.5) [4]          | 4 (1.5) [4]      |
| 記憶障害（Memory impairment）                       | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 6 (2.2) [6]          | 5 (1.9) [5]      |
| うつ病（Depression）                               | 3 (1.1) [3]       | 0 (0.0) [0]      | 3 (1.1) [4]          | 1 (0.4) [1]      |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                             | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 4 (1.5) [4]          | 2 (0.7) [2]      |
| 錯感覚（Paresthesia）                              | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 3 (1.1) [3]          | 3 (1.1) [3]      |
| 思考異常（Thinking abnormal）                       | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 3 (1.1) [3]          | 3 (1.1) [3]      |
| 振戦（Tremor）                                    | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 4 (1.5) [4]          | 3 (1.1) [3]      |
| 錯乱（Confusion）                                 | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]      |
| 運動過多（Hyperkinesia）                            | 2 (0.7) [3]       | 2 (0.7) [3]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 無感情（Apathy）                                   | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 運動失調（Ataxia）                                  | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 幻覚（Hallucinations）                            | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 神経症（Neurosis）                                 | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 回転性めまい（Vertigo）                               | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.1A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-93 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |                  | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |                  |
|---------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                 | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                 | 副作用              |
| 解析対象例数                          | 274               |                  | 269                  |                  |
| 合計                              | 196 (71.5) [671]  | 145 (52.9) [429] | 205 (76.2) [780]     | 175 (65.1) [530] |
| 健忘（Amnesia）                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 離人症（Depersonalization）          | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 多幸症（Euphoria）                   | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 人格障害（Personality disorder）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 反射亢進（Reflexes increased）        | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 会話障害（Speech disorder）           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 45 (16.4) [59]    | 12 (4.4) [20]    | 41 (15.2) [49]       | 13 (4.8) [16]    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 11 (4.0) [13]     | 4 (1.5) [5]      | 17 (6.3) [18]        | 4 (1.5) [5]      |
| 感染（Infection）                   | 14 (5.1) [15]     | 2 (0.7) [2]      | 12 (4.5) [12]        | 2 (0.7) [2]      |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 9 (3.3) [12]      | 2 (0.7) [3]      | 3 (1.1) [3]          | 1 (0.4) [1]      |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 6 (2.2) [6]       | 1 (0.4) [1]      | 3 (1.1) [3]          | 1 (0.4) [1]      |
| あくび（Yawn）                       | 3 (1.1) [3]       | 3 (1.1) [3]      | 4 (1.5) [5]          | 4 (1.5) [5]      |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 3 (1.1) [3]          | 2 (0.7) [2]      |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）               | 1 (0.4) [2]       | 1 (0.4) [2]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 喘息（Asthma）                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 呼吸困難（Dyspnea）                   | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）  | 16 (5.8) [18]     | 8 (2.9) [10]     | 20 (7.4) [23]        | 7 (2.6) [8]      |
| 発疹（Rash）                        | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]      | 7 (2.6) [8]          | 1 (0.4) [2]      |
| 発汗（Sweating）                    | 5 (1.8) [5]       | 5 (1.8) [5]      | 3 (1.1) [3]          | 3 (1.1) [3]      |
| そう痒症（Pruritus）                  | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]      | 3 (1.1) [3]          | 0 (0.0) [0]      |
| 皮膚障害（Skin disorder）             | 2 (0.7) [3]       | 1 (0.4) [2]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| ざ瘡（Acne）                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.4) [1]      |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 脱毛症（Alopecia）                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                  | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| せつ腫症（Furunculosis）              | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）             | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 斑状丘疹状皮疹（Maculopapular rash）     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 爪の障害（Nail disorder）             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.1A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-93 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ+<br>フルオキセチン群 |                  | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |                  |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                            | 有害事象              | 副作用              | 有害事象                 | 副作用              |
| 解析対象例数                                     | 274               |                  | 269                  |                  |
| 合計                                         | 196 (71.5) [671]  | 145 (52.9) [429] | 205 (76.2) [780]     | 175 (65.1) [530] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）             | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 特殊感覚（Special Senses）                       | 10 (3.6) [10]     | 6 (2.2) [6]      | 70 (26.0) [77]       | 66 (24.5) [72]   |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）               | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 61 (22.7) [67]       | 60 (22.3) [66]   |
| 視覚異常（Abnormal vision）                      | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 3 (1.1) [3]          | 3 (1.1) [3]      |
| 耳痛（Ear pain）                               | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 耳鳴（Tinnitus）                               | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]      |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                        | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 角膜病変（Corneal lesion）                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 耳の障害（Ear disorder）                         | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 外耳炎（Otitis externa）                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 味覚消失（Taste loss）                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 前庭障害（Vestibular disorder）                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 泌尿器系（Urogenital）                           | 23 (8.4) [28]     | 17 (6.2) [19]    | 34 (12.6) [37]       | 14 (5.2) [15]    |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>c)</sup>          | 3 (1.6) [4]       | 0 (0.0) [0]      | 5 (2.8) [6]          | 0 (0.0) [0]      |
| 頻尿（Urinary frequency）                      | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]      | 4 (1.5) [4]          | 4 (1.5) [4]      |
| 性功能異常（Sexual function abnormal）            | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 4 (1.5) [4]          | 3 (1.1) [3]      |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup>   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]      | 4 (2.2) [4]          | 1 (0.6) [1]      |
| 血尿（Hematuria）                              | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]      | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.4) [1]      |
| インポテンス（Impotence） <sup>c)</sup>            | 2 (2.2) [2]       | 2 (2.2) [2]      | 2 (2.2) [2]          | 1 (1.1) [1]      |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                        | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]      | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]      |
| 尿路感染（Urinary tract infection）              | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 射精異常（Abnormal ejaculation） <sup>c)</sup>   | 2 (2.2) [2]       | 2 (2.2) [2]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 乳房新生物（Breast neoplasm） <sup>c)</sup>       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (1.1) [2]          | 1 (0.6) [1]      |
| 膣炎（Vaginitis） <sup>c)</sup>                | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]      | 1 (0.6) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 排尿困難（Dysuria）                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.4) [1]      |
| 糖尿（Glycosuria）                             | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 1 (0.4) [1]      |
| 腎結石（Kidney calculus）                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]      |
| 尿異常（Urine abnormality）                     | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 無月経（Amenorrhea） <sup>c)</sup>              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.6) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 子宮内膜障害（Endometrial disorder） <sup>c)</sup> | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>c)</sup>         | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage） <sup>c)</sup>      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.6) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]      | 1 (0.4) [1]          | 0 (0.0) [0]      |
| 尿意切迫（Urinary urgency）                      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]      | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.1A を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率 (外国 190-052 試験; 二重盲検期)

| 器官分類/基本語 (COSTART) <sup>a)</sup> | 重症度                                        | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                    | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                 |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                            | 274                                                  | 269                                                  |
| 合計                               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 73 (26.6) [380]<br>101 (36.9) [260]<br>22 (8.0) [31] | 72 (26.8) [422]<br>96 (35.7) [280]<br>37 (13.8) [78] |
| 全身系 (Body as a Whole)            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 35 (12.8) [88]<br>51 (18.6) [96]<br>12 (4.4) [14]    | 30 (11.2) [71]<br>50 (18.6) [84]<br>16 (5.9) [20]    |
| 頭痛 (Headache)                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 19 (6.9) [40]<br>16 (5.8) [30]<br>5 (1.8) [6]        | 19 (7.1) [29]<br>21 (7.8) [28]<br>5 (1.9) [5]        |
| 無力症 (Asthenia)                   | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 4 (1.5) [5]<br>10 (3.6) [12]<br>1 (0.4) [1]          | 2 (0.7) [3]<br>14 (5.2) [15]<br>4 (1.5) [4]          |
| 疼痛 (Pain)                        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 6 (2.2) [7]<br>7 (2.6) [10]<br>2 (0.7) [2]           | 5 (1.9) [11]<br>6 (2.2) [6]<br>2 (0.7) [3]           |
| 腹痛 (Abdominal pain)              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 9 (3.3) [15]<br>8 (2.9) [9]<br>0 (0.0) [0]           | 4 (1.5) [6]<br>5 (1.9) [5]<br>1 (0.4) [1]            |
| 事故による外傷 (Accidental injury)      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>11 (4.0) [14]<br>2 (0.7) [2]          | 3 (1.1) [5]<br>5 (1.9) [7]<br>2 (0.7) [3]            |
| 背部痛 (Back pain)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 4 (1.5) [4]<br>9 (3.3) [9]<br>0 (0.0) [0]            | 5 (1.9) [7]<br>7 (2.6) [8]<br>0 (0.0) [0]            |
| ウイルス感染 (Viral infection)         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 3 (1.1) [3]<br>5 (1.8) [5]<br>1 (0.4) [1]            | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [3]<br>1 (0.4) [1]            |
| インフルエンザ症候群<br>(Flu syndrome)     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 4 (1.5) [4]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]            | 1 (0.4) [1]<br>6 (2.2) [6]<br>0 (0.0) [0]            |
| 頸部痛 (Neck pain)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]            | 4 (1.5) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]            |
| 胸痛 (Chest pain)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]            | 0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [4]<br>1 (0.4) [1]            |
| 発熱 (Fever)                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]            | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]            |

(添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                             |               | 274               | 269                  |
| 倦怠感（Malaise）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
| アレルギー反応（Allergic reaction）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
| 悪寒（Chills）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 骨盤痛（Pelvic pain） <sup>b)</sup>     | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 嚢胞（Cyst）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 側腹部痛（Flank pain）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 粘膜障害<br>（Mucous membrane disorder） | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 心臓血管系（Cardiovascular）              | 軽度（Mild）      | 7 (2.6) [8]       | 8 (3.0) [11]         |
|                                    | 中等度（Moderate） | 6 (2.2) [6]       | 1 (0.4) [2]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [3]          |
| 血管拡張（Vasodilatation）               | 軽度（Mild）      | 4 (1.5) [4]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|---------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                |               | 274               | 269                  |
| 動悸（Palpitation）                       | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 4 (1.5) [5]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 片頭痛（Migraine）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [2]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [3]          |
| 高血圧（Hypertension）                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 心電図異常<br>（Electrocardiogram abnormal） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 頻脈（Tachycardia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| QT 間隔延長<br>（QT interval prolonged）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 失神（Syncope）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 消化器系（Digestive）                       | 軽度（Mild）      | 54 (19.7) [108]   | 49 (18.2) [109]      |
|                                       | 中等度（Moderate） | 37 (13.5) [58]    | 40 (14.9) [65]       |
|                                       | 高度（Severe）    | 6 (2.2) [6]       | 10 (3.7) [12]        |
| 悪心（Nausea）                            | 軽度（Mild）      | 28 (10.2) [32]    | 24 (8.9) [28]        |
|                                       | 中等度（Moderate） | 5 (1.8) [7]       | 7 (2.6) [8]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 2 (0.7) [2]       | 4 (1.5) [4]          |
| 下痢（Diarrhea）                          | 軽度（Mild）      | 14 (5.1) [18]     | 10 (3.7) [13]        |
|                                       | 中等度（Moderate） | 9 (3.3) [9]       | 10 (3.7) [12]        |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [3]          |
| 口内乾燥（Dry mouth）                       | 軽度（Mild）      | 13 (4.7) [15]     | 18 (6.7) [19]        |
|                                       | 中等度（Moderate） | 11 (4.0) [12]     | 6 (2.2) [6]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 呼吸困難（Dyspnea）                         | 軽度（Mild）      | 10 (3.6) [13]     | 13 (4.8) [16]        |
|                                       | 中等度（Moderate） | 4 (1.5) [4]       | 6 (2.2) [6]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
| 食欲不振（Anorexia）                        | 軽度（Mild）      | 8 (2.9) [10]      | 14 (5.2) [14]        |
|                                       | 中等度（Moderate） | 7 (2.6) [7]       | 6 (2.2) [6]          |
|                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|--------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                     |               | 274               | 269                  |
| 便秘（Constipation）                           | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 7 (2.6) [10]         |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [3]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [2]          |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 軽度（Mild）      | 4 (1.5) [4]       | 1 (0.4) [2]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.1) [4]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 食欲亢進（Increased appetite）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [4]       | 4 (1.5) [4]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 4 (1.5) [4]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）            | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [4]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [2]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
| 歯の障害（Tooth disorder）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 胃炎（Gastritis）                              | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 口渇（Thirst）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 食道潰瘍（Esophageal ulcer）                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 唾液分泌亢進（Increased salivation）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|-------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                |               | 274               | 269                  |
| メレナ（Melena）                                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 直腸障害（Rectal disorder）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 舌変色（Tongue discoloration）                             | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 齲歯（Tooth caries）                                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）                    | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                                | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 血小板血症（Thrombocythemia）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 軽度（Mild）      | 12 (4.4) [15]     | 17 (6.3) [21]        |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 9 (3.3) [11]      | 7 (2.6) [9]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
| 体重減少（Weight loss）                                     | 軽度（Mild）      | 5 (1.8) [5]       | 5 (1.9) [5]          |
|                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|-----------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                        |               | 274               | 269                  |
| アルブミン尿（Albuminuria）                           | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [2]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 血清 GPT 増加（SGPT increased）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
| 体重増加（Weight gain）                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 高血糖（Hyperglycemia）                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [4]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 4 (1.5) [5]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）            | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 乳酸脱水素酵素増加<br>（Lactic dehydrogenase increased） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                         | 軽度（Mild）      | 18 (6.6) [22]     | 10 (3.7) [16]        |
|                                               | 中等度（Moderate） | 8 (2.9) [9]       | 7 (2.6) [8]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.1) [5]          |
| 関節痛（Arthralgia）                               | 軽度（Mild）      | 6 (2.2) [6]       | 4 (1.5) [8]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [4]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
| 筋肉痛（Myalgia）                                  | 軽度（Mild）      | 8 (2.9) [9]       | 4 (1.5) [4]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [3]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [3]          |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                              | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                               | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                               | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|---------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                          |               | 274               | 269                  |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 関節炎（Arthritis）                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 関節障害（Joint disorder）            | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 骨障害（Bone disorder）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 30 (10.9) [57]    | 43 (16.0) [74]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 31 (11.3) [46]    | 32 (11.9) [60]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 6 (2.2) [8]       | 13 (4.8) [17]        |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 13 (4.7) [15]     | 12 (4.5) [15]        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 7 (2.6) [7]       | 9 (3.3) [9]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 8 (2.9) [8]       | 12 (4.5) [14]        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 6 (2.2) [6]       | 7 (2.6) [9]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 7 (2.6) [8]       | 15 (5.6) [18]        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [3]       | 7 (2.6) [8]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.1) [5]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (1.5) [4]       | 3 (1.1) [4]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 軽度（Mild）      | 5 (1.8) [5]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (1.5) [4]       | 5 (1.9) [5]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 激越（Agitation）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [4]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [4]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [2]       | 2 (0.7) [3]          |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [3]       | 3 (1.1) [4]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|---------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                          |               | 274               | 269                  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [2]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 3 (1.1) [3]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 振戦（Tremor）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 無感情（Apathy）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
| 運動失調（Ataxia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 神経症（Neurosis）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|---------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                          |               | 274               | 269                  |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 健忘（Amnesia）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 離人症（Depersonalization）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 多幸症（Euphoria）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 人格障害（Personality disorder）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 反射亢進（Reflexes increased）        | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 会話障害（Speech disorder）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 軽度（Mild）      | 29 (10.6) [43]    | 25 (9.3) [30]        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 15 (5.5) [15]     | 14 (5.2) [17]        |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 軽度（Mild）      | 9 (3.3) [11]      | 11 (4.1) [12]        |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 6 (2.2) [6]          |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                             |               | 274               | 269                  |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）      | 10 (3.6) [11]     | 7 (2.6) [7]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 4 (1.5) [4]       | 4 (1.5) [4]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 軽度（Mild）      | 6 (2.2) [9]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
| あくび（Yawn）                          | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [3]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 咳嗽増加（Cough increased）              | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 気管支炎（Bronchitis）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 喘息（Asthma）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）      | 11 (4.0) [13]     | 13 (4.8) [15]        |
|                                    | 中等度（Moderate） | 5 (1.8) [5]       | 5 (1.9) [6]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          |
| 発疹（Rash）                           | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 6 (2.2) [6]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [1]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 発汗（Sweating）                       | 軽度（Mild）      | 3 (1.1) [3]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                    | 中等度（Moderate） | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ+<br>フルオキセチン群                         | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                      |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 274                                       | 269                                       |
| そう痒症（Pruritus）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚障害（Skin disorder）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| ざ瘡（Acne）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 脱毛症（Alopecia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| せつ腫症（Furunculosis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 爪の障害（Nail disorder）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                            |               | 274               | 269                  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>       | 軽度（Mild）      | 7 (2.6) [7]       | 52 (19.3) [59]       |
|                                   | 中等度（Moderate） | 3 (1.1) [3]       | 12 (4.5) [12]        |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 6 (2.2) [6]          |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）  | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 46 (17.1) [52]       |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 10 (3.7) [10]        |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 5 (1.9) [5]          |
| 視覚異常（Abnormal vision）             | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
| 耳痛（Ear pain）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 耳鳴（Tinnitus）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 2 (0.7) [2]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 結膜炎（Conjunctivitis）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 角膜病変（Corneal lesion）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 耳の障害（Ear disorder）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 外耳炎（Otitis externa）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 味覚消失（Taste loss）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 前庭障害（Vestibular disorder）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>           | 軽度（Mild）      | 14 (5.1) [17]     | 12 (4.5) [13]        |
|                                   | 中等度（Moderate） | 7 (2.6) [9]       | 13 (4.8) [15]        |
|                                   | 高度（Severe）    | 2 (0.7) [2]       | 9 (3.3) [9]          |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 2 (1.1) [3]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) [1]       | 3 (1.7) [4]          |
|                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.1) [2]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>          | 重症度                                     | プラセボ+<br>フルオキセチン群                         | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                   |                                         | 274                                       | 269                                       |
| 頻尿（Urinary frequency）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 性機能異常<br>（Sexual function abnormal）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2] | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2] |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.1) [2]<br>2 (1.1) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 血尿（Hematuria）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| インポテンス（Impotence） <sup>b)</sup>          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.1) [1]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.1) [1] |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1] |
| 尿路感染（Urinary tract infection）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 射精異常（Abnormal ejaculation） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.1) [1]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房新生物（Breast neoplasm） <sup>b)</sup>     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1] |
| 膣炎（Vaginitis） <sup>b)</sup>              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 排尿困難（Dysuria）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿（Glycosuria）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎結石（Kidney calculus）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-94 重症度別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                | 重症度           | プラセボ+<br>フルオキセチン群 | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群 |
|------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                         |               | 274               | 269                  |
| 尿異常（Urine abnormality）                         | 軽度（Mild）      | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 無月経（Amenorrhea） <sup>b)</sup>                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.6) [1]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 子宮内膜障害<br>（Endometrial disorder） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>b)</sup>             | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage） <sup>b)</sup>          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.6) [1]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
| 尿意切迫（Urinary urgency）                          | 軽度（Mild）      | 1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                                   | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                                 | 269                                                                                    |
| 合計                              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.8) [67]<br>61 (22.3) [242]<br>95 (34.7) [301]<br>32 (11.7) [57]<br>3 (1.1) [4] | 1 (0.4) [32]<br>31 (11.5) [250]<br>90 (33.5) [360]<br>73 (27.1) [122]<br>10 (3.7) [16] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.8) [20]<br>39 (14.2) [79]<br>48 (17.5) [93]<br>6 (2.2) [6]<br>0 (0.0) [0]      | 6 (2.2) [13]<br>40 (14.9) [84]<br>41 (15.2) [68]<br>9 (3.3) [10]<br>0 (0.0) [0]        |
| 頭痛（Headache）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [5]<br>6 (2.2) [17]<br>29 (10.6) [51]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (0.4) [2]<br>13 (4.8) [21]<br>27 (10.0) [35]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]           |
| 無力症（Asthenia）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>11 (4.0) [13]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>13 (4.8) [15]<br>6 (2.2) [6]<br>0 (0.0) [0]              |
| 疼痛（Pain）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [3]<br>13 (4.7) [14]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           | 2 (0.7) [6]<br>9 (3.3) [11]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]               |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [7]<br>2 (0.7) [2]<br>12 (4.4) [14]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [1]<br>4 (1.5) [4]<br>6 (2.2) [7]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]                |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>14 (5.1) [17]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           | 0 (0.0) [0]<br>10 (3.7) [15]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]              |
| 背部痛（Back pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>7 (2.6) [7]<br>5 (1.8) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]             | 2 (0.7) [2]<br>7 (2.6) [10]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]               |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>9 (3.3) [9]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>6 (2.2) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胸痛（Chest pain）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 発熱（Fever）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 倦怠感（Malaise）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| アレルギー反応<br>（Allergic reaction）  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪寒（Chills）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 感染（Infection）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 骨盤痛（Pelvic pain） <sup>c)</sup>     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚢胞（Cyst）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 側腹部痛（Flank pain）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 注射部位疼痛（Injection site pain）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 粘膜障害<br>（Mucous membrane disorder） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                     |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                              | 274                                                                     | 269                                                                      |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 心臓血管系（Cardiovascular）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.1) [3]<br>5 (1.8) [5]<br>5 (1.8) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [5]<br>8 (3.0) [10]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血管拡張（Vasodilatation）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 動悸（Palpitation）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 片頭痛（Migraine）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 高血圧（Hypertension）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 心電図異常<br>（Electrocardiogram abnormal） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 頻脈（Tachycardia）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                                | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                             |
|------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 274                                                                              | 269                                                                              |
| QT 間隔延長<br>(QT interval prolonged) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 失神 (Syncope)                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          |
| 消化器系 (Digestive)                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.5) [14]<br>17 (6.2) [37]<br>61 (22.3) [103]<br>14 (5.1) [17]<br>1 (0.4) [1] | 3 (1.1) [6]<br>10 (3.7) [30]<br>57 (21.2) [115]<br>29 (10.8) [35]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪心 (Nausea)                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [3]<br>5 (1.8) [5]<br>21 (7.7) [26]<br>7 (2.6) [7]<br>0 (0.0) [0]        | 3 (1.1) [3]<br>2 (0.7) [3]<br>20 (7.4) [24]<br>10 (3.7) [10]<br>0 (0.0) [0]      |
| 下痢 (Diarrhea)                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [4]<br>8 (2.9) [9]<br>12 (4.4) [12]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]<br>5 (1.9) [6]<br>14 (5.2) [18]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]        |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>20 (7.3) [23]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]        | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>15 (5.6) [15]<br>10 (3.7) [11]<br>0 (0.0) [0]      |
| 呼吸困難 (Dyspnea)                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.5) [5]<br>3 (1.1) [4]<br>7 (2.6) [8]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]          | 1 (0.4) [1]<br>4 (1.5) [6]<br>12 (4.5) [13]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]        |
| 食欲不振 (Anorexia)                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>10 (3.6) [11]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]        | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>12 (4.5) [12]<br>7 (2.6) [7]<br>0 (0.0) [0]        |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」 「関連なし (not related)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                      |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                     |                                              | 274                                                                     | 269                                                                       |
| 便秘（Constipation）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>10 (3.7) [14]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 食欲亢進（Increased appetite）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [4]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 鼓腸（Flatulence）                             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>4 (1.5) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 歯の障害（Tooth disorder）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 胃炎（Gastritis）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口渇（Thirst）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 食道潰瘍（Esophageal ulcer）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 唾液分泌亢進<br>（Increased salivation） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| メレナ（Melena）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪心・嘔吐（Nausea and vomiting）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 直腸障害（Rectal disorder）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌変色（Tongue discoloration）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 齲歯（Tooth caries）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 潰瘍性口内炎<br>（Ulcerative stomatitis）  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>5 (1.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状出血（Ecchymosis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血小板血症（Thrombocythemia）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                         | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                             |                                              | 274                                                                       | 269                                                                       |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.5) [4]<br>10 (3.6) [14]<br>7 (2.6) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.7) [3]<br>3 (1.1) [5]<br>16 (5.9) [19]<br>5 (1.9) [5]<br>0 (0.0) [0] |
| 体重減少 (Weight loss)                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>6 (2.2) [6]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| アルブミン尿 (Albuminuria)                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 血清 GPT 増加 (SGPT increased)                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 血清 GOT 増加 (SGOT increased)                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 体重増加 (Weight gain)                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 高血糖 (Hyperglycemia)                                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 末梢性浮腫 (Peripheral edema)                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明 (unknown)」「関連なし (not related)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                         | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                        |                                              | 274                                                                       | 269                                                                       |
| ビリルビン血症（Bilirubinemia）                        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 乳酸脱水素酵素増加<br>（Lactic dehydrogenase increased） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>20 (7.3) [25]<br>5 (1.8) [5]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>14 (5.2) [22]<br>4 (1.5) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] |
| 関節痛（Arthralgia）                               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>9 (3.3) [10]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>9 (3.3) [13]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 筋肉痛（Myalgia）                                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>8 (2.9) [9]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>5 (1.9) [5]<br>4 (1.5) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 攣縮（Twitching）                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]   |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                               | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                            |
|----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 274                                                                             | 269                                                                             |
| 関節炎（Arthritis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 関節障害（Joint disorder）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 骨障害（Bone disorder）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 関節リウマチ<br>（Rheumatoid arthritis） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 神経系（Nervous）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.8) [12]<br>12 (4.4) [20]<br>34 (12.4) [54]<br>14 (5.1) [22]<br>2 (0.7) [3] | 1 (0.4) [2]<br>13 (4.8) [24]<br>41 (15.2) [87]<br>28 (10.4) [32]<br>5 (1.9) [6] |
| 傾眠（Somnolence）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>12 (4.4) [12]<br>7 (2.6) [8]<br>1 (0.4) [1]       | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>11 (4.1) [12]<br>9 (3.3) [11]<br>2 (0.7) [2]      |
| 神経過敏（Nervousness）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>10 (3.6) [10]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>17 (6.3) [21]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]       |
| 浮動性めまい（Dizziness）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>6 (2.2) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [4]<br>14 (5.2) [17]<br>5 (1.9) [5]<br>1 (0.4) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 不安（Anxiety）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [5]<br>5 (1.9) [6]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| リビドー減退（Libido decreased）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>5 (1.9) [5]<br>0 (0.0) [0] |
| 激越（Agitation）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [3]<br>2 (0.7) [3]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2] |
| 不眠症（Insomnia）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [3]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>5 (1.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| うつ病（Depression）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [3]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 振戦（Tremor）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯乱（Confusion）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 無感情（Apathy）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動失調（Ataxia）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 幻覚（Hallucinations）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 神経症（Neurosis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 健忘（Amnesia）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 離人症（Depersonalization）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 多幸症（Euphoria）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                           | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                         | 269                                                                          |
| 人格障害（Personality disorder）      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 反射亢進（Reflexes increased）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 睡眠障害（Sleep disorder）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 会話障害（Speech disorder）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [3]<br>33 (12.0) [39]<br>8 (2.9) [15]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.7) [2]<br>28 (10.4) [33]<br>10 (3.7) [13]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>7 (2.6) [8]<br>4 (1.5) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.4) [1]<br>13 (4.8) [13]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 感染（Infection）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>12 (4.4) [13]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>10 (3.7) [10]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>7 (2.6) [9]<br>2 (0.7) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>5 (1.8) [5]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| あくび（Yawn）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1] |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 気管支炎（Bronchitis）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 喉頭痙攣（Laryngismus）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 喘息（Asthma）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 呼吸困難（Dyspnea）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                      |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 274                                                                     | 269                                                                       |
| 皮膚および感覚器官<br>(Skin and Appendages) | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [3]<br>8 (2.9) [8]<br>5 (1.8) [6]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [1]<br>14 (5.2) [15]<br>5 (1.9) [6]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>6 (2.2) [6]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 発汗（Sweating）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (1.5) [4]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| そう痒症（Pruritus）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 皮膚障害（Skin disorder）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| ざ瘡（Acne）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 脱毛症（Alopecia）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| せつ腫症（Furunculosis）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状丘疹状皮疹<br>（Maculopapular rash）    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 爪の障害（Nail disorder）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 274                                                                     | 269                                                                           |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>4 (1.5) [4]<br>2 (0.7) [2]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>4 (1.5) [5]<br>27 (10.0) [28]<br>32 (11.9) [35]<br>6 (2.2) [8] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>24 (8.9) [25]<br>30 (11.2) [33]<br>6 (2.2) [8]  |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 耳痛（Ear pain）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 耳鳴（Tinnitus）                     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 角膜病変（Corneal lesion）             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 耳の障害（Ear disorder）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                              | 274                                                                     | 269                                                                       |
| 外耳炎（Otitis externa）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 味覚消失（Taste loss）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 前庭障害（Vestibular disorder）           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 泌尿器系（Urogenital）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (2.2) [7]<br>7 (2.6) [9]<br>7 (2.6) [8]<br>3 (1.1) [4]<br>0 (0.0) [0] | 2 (0.7) [2]<br>20 (7.4) [22]<br>8 (3.0) [9]<br>4 (1.5) [4]<br>0 (0.0) [0] |
| 月経困難症（Dysmenorrhea） <sup>c)</sup>   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.6) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>5 (2.8) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.7) [2]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>3 (1.1) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 性機能異常<br>（Sexual function abnormal） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 治療薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                       |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 膣モニリア症<br>（Vaginal moniliasis） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.7) [3]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血尿（Hematuria）                                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インポテンス（Impotence） <sup>c)</sup>              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.1) [1]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 射精異常<br>（Abnormal ejaculation） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.1) [1]<br>1 (1.1) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房新生物（Breast neoplasm） <sup>c)</sup>         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.6) [1]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                         |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 膣炎（Vaginitis） <sup>c)</sup>                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 排尿困難（Dysuria）                                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿（Glycosuria）                                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎結石（Kidney calculus）                           | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (0.7) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿異常（Urine abnormality）                         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 無月経（Amenorrhea） <sup>c)</sup>                  | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 子宮内膜障害<br>（Endometrial disorder） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-95 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-052 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>フルオキセチン群                                                       | エスゾピクロン+<br>フルオキセチン群                                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                              | 274                                                                     | 269                                                                     |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>c)</sup>    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣出血（Vaginal hemorrhage） <sup>c)</sup> | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿意切迫（Urinary urgency）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.10 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-96 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                        | 有害事象         | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                 | 76           |                   | 77                |                   |
| 合計                                     | 46(60.5)[83] | 21 (27.6) [30]    | 52(67.5)[126]     | 36 (46.8) [73]    |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>            | 20(26.3)[30] | 9 (11.8) [12]     | 16(20.8)[25]      | 9 (11.7) [14]     |
| 頭痛（Headache）                           | 6 (7.9) [10] | 3 (3.9) [6]       | 8 (10.4) [9]      | 6 (7.8) [7]       |
| ウイルス感染（Viral infection）                | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 5 (6.5) [6]       | 1 (1.3) [1]       |
| 無力症（Asthenia）                          | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 5 (6.5) [5]       | 5 (6.5) [5]       |
| 事故による外傷（Accidental injury）             | 4 (5.3) [4]  | 2 (2.6) [2]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 背部痛（Back pain）                         | 3 (3.9) [4]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 腹痛（Abdominal pain）                     | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 疼痛（Pain）                               | 2 (2.6) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 顔面浮腫（Face edema）                       | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）               | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感染（Infection）                          | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| LE 症候群（LE syndrome）                    | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>           | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [2]       | 1 (1.3) [2]       |
| 片頭痛（Migraine）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [2]       | 1 (1.3) [2]       |
| 動悸（Palpitation）                        | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血管拡張（Vasodilatation）                   | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                 | 6 (7.9) [6]  | 4 (5.3) [4]       | 9 (11.7)[12]      | 7 (9.1) [10]      |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [4]       | 2 (2.6) [4]       |
| 下痢（Diarrhea）                           | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [2]       | 1 (1.3) [1]       |
| 便秘（Constipation）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [2]       | 1 (1.3) [1]       |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 2 (2.6) [2]  | 2 (2.6) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 悪心（Nausea）                             | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）        | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 肝機能検査異常（Liver function tests abnormal） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 口腔内潰瘍形成（Mouth ulceration）              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 嘔吐（Vomiting）                           | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>内分泌系（Endocrine）</u>                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>  | 3 (3.9) [3]  | 1 (1.3) [1]       | 2 (2.6) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 白血球増加症（Leukocytosis）                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 貧血（Anemia）                             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-96 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|----------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                    | 有害事象         | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                             | 76           |                   | 77                |                   |
| 合計                                                 | 46(60.5)[83] | 21 (27.6) [30]    | 52(67.5)[126]     | 36 (46.8) [73]    |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）                               | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                 | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                             | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional Disorders） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）                              | 9 (11.8)[10] | 0 (0.0) [0]       | 15(19.5)[19]      | 2 (2.6) [2]       |
| 関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）                       | 7 (9.2) [8]  | 0 (0.0) [0]       | 14(18.2)[17]      | 2 (2.6) [2]       |
| 腱障害（Tendon disorder）                               | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節痛（Arthralgia）                                    | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節障害（Joint disorder）                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 神経系（Nervous）                                       | 8 (10.5) [9] | 7 (9.2) [8]       | 10(13.0)[13]      | 8 (10.4) [11]     |
| 傾眠（Somnolence）                                     | 2 (2.6) [2]  | 2 (2.6) [2]       | 3 (3.9) [3]       | 3 (3.9) [3]       |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                  | 2 (2.6) [2]  | 2 (2.6) [2]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 神経過敏（Nervousness）                                  | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 思考異常（Thinking abnormal）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [2]       | 2 (2.6) [2]       |
| 錯感覚（Paresthesia）                                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [2]       | 1 (1.3) [2]       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 不安（Anxiety）                                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 錯乱（Confusion）                                      | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| うつ病（Depression）                                    | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 情動不安定（Emotional lability）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                                  | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 記憶障害（Memory impairment）                            | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 神経痛（Neuralgia）                                     | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸器系（Respiratory）                                  | 11(14.5)[12] | 1 (1.3) [1]       | 11(14.3)[19]      | 4 (5.2) [8]       |
| 感染（Infection）                                      | 7 (9.2) [7]  | 1 (1.3) [1]       | 3 (3.9) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                   | 2 (2.6) [2]  | 0 (0.0) [0]       | 8 (10.4) [8]      | 4 (5.2) [4]       |
| 咳嗽増加（Cough increased）                              | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 3 (3.9) [3]       | 2 (2.6) [2]       |
| 鼻炎（Rhinitis）                                       | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [3]       | 1 (1.3) [2]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                    | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-96 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                       | 有害事象         | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                | 76           |                   | 77                |                   |
| 合計                                    | 46(60.5)[83] | 21 (27.6) [30]    | 52(67.5)[126]     | 36 (46.8) [73]    |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 4 (5.3) [4]  | 1 (1.3) [1]       | 2 (2.6) [3]       | 2 (2.6) [2]       |
| 発疹（Rash）                              | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| そう痒症（Pruritus）                        | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [2]       | 2 (2.6) [2]       |
| 脱毛症（Alopecia）                         | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）            | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 24(31.2)[24]      | 24 (31.2) [24]    |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 21(27.3)[21]      | 21 (27.3) [21]    |
| 眼乾燥（Dry eyes）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 流涙障害（Lacrimation disorder）            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| 味覚消失（Taste loss）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>               | 5 (6.6) [7]  | 2 (2.6) [2]       | 2 (2.6) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血尿（Hematuria）                         | 1 (1.3) [1]  | 1 (1.3) [1]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）         | 2 (2.6) [2]  | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）                | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膣炎（Vaginitis）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膀胱癌（Bladder carcinoma）                | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腎結石（Kidney calculus）                  | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 子宮障害（Uterine disorder）                | 1 (1.3) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                           | エスゾピクロン<br>3 mg 群                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 76                                              | 77                                              |
| 合計                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 23 (30.3) [49]<br>20 (26.3) [29]<br>3 (3.9) [5] | 26 (33.8) [77]<br>20 (26.0) [42]<br>6 (7.8) [7] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 11 (14.5) [18]<br>6 (7.9) [9]<br>3 (3.9) [3]    | 6 (7.8) [11]<br>7 (9.1) [11]<br>3 (3.9) [3]     |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (5.3) [8]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]       | 4 (5.2) [5]<br>4 (5.2) [4]<br>0 (0.0) [0]       |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [2]<br>2 (2.6) [2]       |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]<br>4 (5.2) [4]<br>0 (0.0) [0]       |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.9) [3]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [3]<br>1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]       |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]       |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |
| LE 症候群（LE syndrome）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]       | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>     | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                          |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                         | 76                                        | 77                                         |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 心臓血管系（Cardiovascular）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]  |
| 片頭痛（Migraine）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]  |
| 動悸（Palpitation）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 血管拡張（Vasodilatation）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 消化器系（Digestive）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.9) [3]<br>3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0] | 7 (9.1) [10]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1] |
| 消化不良（Dyspepsia）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 下痢（Diarrhea）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  |
| 便秘（Constipation）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 悪心（Nausea）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]  |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                    | 重症度            | プラセボ群       | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------------|
| 解析対象例数                                             |                | 76          | 77                |
| 肝機能検査異常<br>(Liver function tests abnormal)         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 口腔内潰瘍形成<br>(Mouth ulceration)                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 嘔吐 (Vomiting)                                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 内分泌系 (Endocrine)                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 血液およびリンパ系<br>(Hemic and Lymphatic)                 | 軽度 (Mild)      | 3 (3.9) [3] | 1 (1.3) [2]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 白血球増加症 (Leukocytosis)                              | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [2]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 貧血 (Anemia)                                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 好酸球増加症 (Eosinophilia)                              | 軽度 (Mild)      | 1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 白血球減少症 (Leukopenia)                                | 軽度 (Mild)      | 1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                            | 軽度 (Mild)      | 1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolic and Nutritional Disorders) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [3]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 高血糖 (Hyperglycemia)                                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]       |
|                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                            |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                         | 76                                        | 77                                           |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (3.9) [3]<br>5 (6.6) [5]<br>1 (1.3) [2] | 3 (3.9) [5]<br>11 (14.3) [13]<br>1 (1.3) [1] |
| 関節リウマチ<br>（Rheumatoid arthritis） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>4 (5.3) [4]<br>1 (1.3) [2] | 3 (3.9) [5]<br>10 (13.0) [11]<br>1 (1.3) [1] |
| 腱障害（Tendon disorder）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節痛（Arthralgia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節障害（Joint disorder）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 神経系（Nervous）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (7.9) [7]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0] | 5 (6.5) [8]<br>5 (6.5) [5]<br>0 (0.0) [0]    |
| 傾眠（Somnolence）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 神経過敏（Nervousness）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 思考異常（Thinking abnormal）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 錯感覚（Paresthesia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                      | エスゾピクロン<br>3 mg 群                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 76                                         | 77                                          |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 錯乱（Confusion）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (10.5) [9]<br>3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0] | 8 (10.4) [16]<br>3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (7.9) [6]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 6 (7.8) [6]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 2 (2.6) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                            |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 76                                        | 77                                           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 気管支炎（Bronchitis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [2]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]    |
| 発疹（Rash）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| そう痒症（Pruritus）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 脱毛症（Alopecia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 19 (24.7) [19]<br>3 (3.9) [3]<br>2 (2.6) [2] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 16 (20.8) [16]<br>3 (3.9) [3]<br>2 (2.6) [2] |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 流涙障害（Lacrimation disorder）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 味覚消失（Taste loss）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (2.6) [3]<br>3 (3.9) [4]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-97 重症度別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                               |                                         | 76                                        | 77                                        |
| 血尿（Hematuria）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿路感染（Urinary tract infection）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房新生物（Breast neoplasm） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣炎（Vaginitis） <sup>b)</sup>          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膀胱癌（Bladder carcinoma）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎結石（Kidney calculus）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 子宮障害（Uterine disorder）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                           | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                                 |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 76                                                                              | 77                                                                                |
| 合計                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 25 (32.9) [53]<br>10 (13.2) [15]<br>8 (10.5) [11]<br>2 (2.6) [3]<br>1 (1.3) [1] | 16 (20.8) [53]<br>4 (5.2) [23]<br>17 (22.1) [32]<br>10 (13.0) [13]<br>5 (6.5) [5] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 11 (14.5) [18]<br>7 (9.2) [10]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]     | 7 (9.1) [11]<br>2 (2.6) [6]<br>6 (7.8) [7]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]          |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (3.9) [4]<br>2 (2.6) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]         | 2 (2.6) [2]<br>3 (3.9) [4]<br>3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 4 (5.2) [5]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>4 (5.2) [4]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]           |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [2]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [3]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]           |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 感染（Infection）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| LE 症候群（LE syndrome）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 頸部強剛（Neck rigidity）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 心臓血管系（Cardiovascular）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 片頭痛（Migraine）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 動悸（Palpitation）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血管拡張（Vasodilatation）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 消化器系（Digestive）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [1]<br>2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]<br>2 (2.6) [2]<br>5 (6.5) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 消化不良（Dyspepsia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 便秘（Constipation）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                     |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>内分泌系（Endocrine）</u>                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>血液およびリンパ系<br/>（Hemic and Lymphatic）</u> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [2]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 白血球増加症（Leukocytosis）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 貧血（Anemia）                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| リンパ節症（Lymphadenopathy）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低カリウム血症（Hypokalemia）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                           |                                              | 76                                                                        | 77                                                                         |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 9 (11.8) [10]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 13 (16.9) [17]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節リウマチ<br>（Rheumatoid arthritis） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 7 (9.2) [8]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 12 (15.6) [15]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腱障害（Tendon disorder）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節痛（Arthralgia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 関節障害（Joint disorder）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 神経系（Nervous）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>6 (7.9) [7]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (2.6) [2]<br>2 (2.6) [4]<br>4 (5.2) [4]<br>1 (1.3) [2]<br>1 (1.3) [1]    |
| 傾眠（Somnolence）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]    |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯乱（Confusion）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| うつ病（Depression）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                      | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 76                                                                         | 77                                                                       |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 記憶障害（Memory impairment）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 神経痛（Neuralgia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 10 (13.2) [11]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 7 (9.1) [11]<br>3 (3.9) [7]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 感染（Infection）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (7.9) [6]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 4 (5.2) [4]<br>3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (1.3) [1]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 気管支炎（Bronchitis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (3.9) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| そう痒症（Pruritus）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 脱毛症（Alopecia）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎<br>（Contact dermatitis）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                            |                                              | 76                                                                      | 77                                                                        |
| 特殊感覚（Special Senses）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (2.6) [2]<br>9 (11.7) [9]<br>9 (11.7) [9]<br>4 (5.2) [4] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>8 (10.4) [8]<br>9 (11.7) [9]<br>3 (3.9) [3] |
| 眼乾燥（Dry eyes）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 流涙障害（Lacrimation disorder）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 味覚消失（Taste loss）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]   |
| 泌尿器系（Urogenital）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (3.9) [5]<br>2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (2.6) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 血尿（Hematuria）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-98 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-055 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>      | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                               |                                              | 76                                                                      | 77                                                                      |
| 乳房新生物（Breast neoplasm） <sup>d)</sup> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.6) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣炎（Vaginitis） <sup>d)</sup>          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (1.4) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膀胱癌（Bladder carcinoma）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎結石（Kidney calculus）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 子宮障害（Uterine disorder）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (1.3) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.12 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-99 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-025 試験）

| 器官分類<br>／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              | フルラゼパム       |              |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     |              |              | 2 mg 群       |              | 3 mg 群       |              | 30 mg 群      |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>              | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                              | 13           |              | 12           |              | 12           |              | 12           |              |
| 合計                                  | 3 (23.1) [9] | 3 (23.1) [3] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 3 (25.0) [3] | 2 (16.7) [2] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>         | 1 (7.7) [1]  | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頭痛（Headache）                        | 1 (7.7) [1]  | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>              | 2 (15.4) [2] | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 下痢（Diarrhea）                        | 1 (7.7) [1]  | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 悪心（Nausea）                          | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>        | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 筋肉痛（Myalgia）                        | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                 | 1 (7.7) [2]  | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                   | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 傾眠（Somnolence）                      | 1 (7.7) [1]  | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (16.7) [2] | 2 (16.7) [2] | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>            | 1 (7.7) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                     | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 音声変調（Voice alteration）              | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>         | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                 | 1 (7.7) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>             | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |
| 頻尿（Urinary frequency）               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (8.3) [1]  | 1 (8.3) [1]  |

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-100 重症度別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群    | エスゾピクロン  |          | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|----------|----------|----------|-------------------|
|                                 |               |          | 2 mg 群   | 3 mg 群   |                   |
| 解析対象例数                          |               | 13       | 12       | 12       | 12                |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 2 (15.4) | 2 (16.7) | 2 (16.7) | 3 (25.0)          |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 頸部強剛（Neck rigidity）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）      | 2 (15.4) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                      | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-100 重症度別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |          | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|----------|-------------------|
|                                 |               |         | 2 mg 群  | 3 mg 群   |                   |
| 解析対象例数                          |               | 13      | 12      | 12       | 12                |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (8.3)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 音声変調（Voice alteration）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-100 重症度別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|----------------------------------|---------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                  |               |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                           |               | 13      | 12      | 12      | 12                |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 泌尿器系（Urogenital）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 頻尿（Urinary frequency）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-101 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群    | エスゾピクロン  |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|---------|-------------------|
|                                 |                         |          | 2 mg 群   | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 13       | 12       | 12      | 12                |
| 合計                              | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 3 (23.1) | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 2 (16.7)          |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 頸部強剛（Neck rigidity）             | 関連なし                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 関連なし                    | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0)  | 0 (0.0)  | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-101 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                 |                         |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 13      | 12      | 12      | 12                |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-101 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                 |                         |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                          |                         | 13      | 12      | 12      | 12                |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 音声変調（Voice alteration）          | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-101 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-025 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         | フルラゼパム<br>30 mg 群 |
|----------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------------|
|                                  |                         |         | 2 mg 群  | 3 mg 群  |                   |
| 解析対象例数                           |                         | 13      | 12      | 12      | 12                |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>      | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 関連なし                    | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>          | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 頻尿（Urinary frequency）            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3)           |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.4.2.1 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-102 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-026 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              |              |              |              |              |
|--------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                            |              |              | 1 mg 群       |              | 2 mg 群       |              | 3 mg 群       |              | 3.5 mg 群     |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                     | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                                     | 98           |              | 47           |              | 97           |              | 98           |              | 96           |              |
| 合計                                         | 18(18.4)[20] | 15(15.3)[17] | 11(23.4)[14] | 10(21.3)[11] | 30(30.9)[37] | 30(30.9)[36] | 33(33.7)[41] | 31(31.6)[39] | 27(28.1)[33] | 27(28.1)[30] |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>                | 4 (4.1) [4]  | 3 (3.1) [3]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 4 (4.1) [4]  | 4 (4.1) [4]  | 5 (5.1) [6]  | 4 (4.1) [5]  | 4 (4.2) [5]  | 4 (4.2) [5]  |
| 腹痛（Abdominal pain）                         | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.1) [2]  | 2 (2.1) [2]  |
| 無力症（Asthenia）                              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 顔面浮腫（Face edema）                           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 頭痛（Headache）                               | 2 (2.0) [2]  | 2 (2.0) [2]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.1) [2]  | 2 (2.1) [2]  | 4 (4.1) [4]  | 3 (3.1) [3]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  |
| 感染（Infection）                              | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 傾眠（Somnolence）                             | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 2 (2.1) [2]  | 2 (2.1) [2]  |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 2 (2.0) [2]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 2 (2.0) [4]  | 2 (2.0) [4]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 悪心（Nausea）                                 | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 嘔吐（Vomiting）                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| <u>神経系（Nervous）</u>                        | 4 (4.1) [5]  | 4 (4.1) [5]  | 3 (6.4) [4]  | 2 (4.3) [3]  | 6 (6.2) [7]  | 6 (6.2) [7]  | 7 (7.1) [9]  | 7 (7.1) [9]  | 7 (7.3) [7]  | 6 (6.3) [6]  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 1 (2.1) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 不安（Anxiety）                                | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 3 (3.1) [3]  | 2 (2.1) [2]  |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-102 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群        |              | エスゾピクロン      |              |              |              |              |              |              |              |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                    |              |              | 1 mg 群       |              | 2 mg 群       |              | 3 mg 群       |              | 3.5 mg 群     |              |
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>             | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          | 有害事象         | 副作用          |
| 解析対象例数                             | 98           |              | 47           |              | 97           |              | 98           |              | 96           |              |
| 合計                                 | 18(18.4)[20] | 15(15.3)[17] | 11(23.4)[14] | 10(21.3)[11] | 30(30.9)[37] | 30(30.9)[36] | 33(33.7)[41] | 31(31.6)[39] | 27(28.1)[33] | 27(28.1)[30] |
| 幻覚（Hallucinations）                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 不眠症（Insomnia）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  |
| 神経過敏（Nervousness）                  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.0) [2]  | 2 (2.0) [2]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 眼振（Nystagmus）                      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  |
| 傾眠（Somnolence）                     | 3 (3.1) [3]  | 3 (3.1) [3]  | 2 (4.3) [2]  | 2 (4.3) [2]  | 5 (5.2) [5]  | 5 (5.2) [5]  | 4 (4.1) [4]  | 4 (4.1) [4]  | 2 (2.1) [2]  | 2 (2.1) [2]  |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 2 (2.1) [2]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 咳嗽増加（Cough increased）              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 発疹（Rash）                           | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (2.1) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 9 (9.2) [9]  | 8 (8.2) [8]  | 8 (17.0) [8] | 8 (17.0) [8] | 22(22.7)[22] | 22(22.7)[22] | 21(21.4)[21] | 21(21.4)[21] | 19(19.8)[19] | 19(19.8)[19] |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 1 (1.0) [1]  | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 耳痛（Ear pain）                       | 1 (1.0) [1]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]  |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）       | 7 (7.1) [7]  | 7 (7.1) [7]  | 8 (17.0) [8] | 8 (17.0) [8] | 21(21.6)[21] | 21(21.6)[21] | 21(21.4)[21] | 21(21.4)[21] | 19(19.8)[19] | 19(19.8)[19] |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.1, 表 14.3.1.4 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-103 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群     | エスゾピクロン  |           |           |           |
|---------------------------------|---------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                                 |               |           | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 3.5 mg 群  |
| 解析対象例数                          |               | 98        | 47       | 97        | 98        | 96        |
| 合計                              | 軽度（Mild）      | 8 (8.2)   | 5 (10.6) | 18 (18.6) | 25 (25.5) | 16 (16.7) |
|                                 | 中等度（Moderate） | 10 (10.2) | 6 (12.8) | 10 (10.3) | 7 (7.1)   | 9 (9.4)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 2 (2.1)   | 1 (1.0)   | 2 (2.1)   |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）      | 2 (2.0)   | 1 (2.1)  | 4 (4.1)   | 4 (4.1)   | 4 (4.2)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (2.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 2 (2.1)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）      | 1 (1.0)   | 1 (2.1)  | 2 (2.1)   | 3 (3.1)   | 1 (1.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (1.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 感染（Infection）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (1.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 1 (1.0)   | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 2 (2.1)   |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-103 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|--------------------------------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                            |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                                     |               | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 2 (2.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-103 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                 |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                          |               | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 神経系（Nervous）                    | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 3 (6.4) | 5 (5.2) | 7 (7.1) | 7 (7.3)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 2 (2.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 3 (3.1)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-103 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|--------------------------------------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                                  |               |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                                           |               | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 神経過敏（Nervousness）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 眼振（Nystagmus）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                                   | 軽度（Mild）      | 2 (2.0) | 2 (4.3) | 5 (5.2) | 4 (4.1) | 2 (2.1)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br><u>（Skin and Appendages）</u> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 発疹（Rash）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-103 重症度別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン  |           |           |          |
|----------------------------------|---------------|---------|----------|-----------|-----------|----------|
|                                  |               |         | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                           |               | 98      | 47       | 97        | 98        | 96       |
| 特殊感覚（Special Senses）             | 軽度（Mild）      | 5 (5.1) | 2 (4.3)  | 10 (10.3) | 15 (15.3) | 8 (8.3)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 4 (4.1) | 6 (12.8) | 10 (10.3) | 5 (5.1)   | 9 (9.4)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (2.1)   | 1 (1.0)   | 2 (2.1)  |
| 視覚異常（Abnormal vision）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 耳痛（Ear pain）                     | 軽度（Mild）      | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)  |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 軽度（Mild）      | 4 (4.1) | 2 (4.3)  | 10 (10.3) | 15 (15.3) | 8 (8.3)  |
|                                  | 中等度（Moderate） | 3 (3.1) | 6 (12.8) | 9 (9.3)   | 5 (5.1)   | 9 (9.4)  |
|                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 2 (2.1)   | 1 (1.0)   | 2 (2.1)  |

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.2 を改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |           |           |           |
|---------------------------------|-------------------------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 3.5 mg 群  |
| 解析対象例数                          |                         | 98      | 47       | 97        | 98        | 96        |
| 合計                              | 関連なし                    | 3 (3.1) | 1 (2.1)  | 0 (0.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 5 (5.1) | 0 (0.0)  | 8 (8.2)   | 7 (7.1)   | 6 (6.3)   |
|                                 | おそらく関連あり                | 2 (2.0) | 2 (4.3)  | 4 (4.1)   | 8 (8.2)   | 4 (4.2)   |
|                                 | 関連あり                    | 7 (7.1) | 8 (17.0) | 17 (17.5) | 15 (15.3) | 17 (17.7) |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし                    | 1 (1.0) | 1 (2.1)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 2 (2.0) | 0 (0.0)  | 4 (4.1)   | 2 (2.0)   | 3 (3.1)   |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 2 (2.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 無力症（Asthenia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 顔面浮腫（Face edema）                | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1) | 2 (2.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 感染（Infection）                   | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 心臓血管系（Cardiovascular）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|--------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                            |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                                     |                         | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 血管拡張（Vasodilatation）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 消化器系（Digestive）                            | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                            | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function tests abnormal） | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                            | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 悪心（Nausea）                      | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 嘔吐（Vomiting）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 4 (4.1) | 0 (0.0) | 3 (3.1) | 5 (5.1) | 3 (3.1)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 幻覚（Hallucinations）              | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン |         |         |          |
|---------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                                 |                         |         | 1 mg 群  | 2 mg 群  | 3 mg 群  | 3.5 mg 群 |
| 解析対象例数                          |                         | 98      | 47      | 97      | 98      | 96       |
| 眼振（Nystagmus）                   | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 3 (3.1) | 0 (0.0) | 2 (2.1) | 3 (3.1) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 1 (1.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0)  |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |
|                                 | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0)  |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>           | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |           |           |           |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                                           |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 3.5 mg 群  |
| 解析対象例数                                    |                         | 98      | 47       | 97        | 98        | 96        |
| <u>皮膚および感覚器官</u><br>(Skin and Appendages) | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (2.1)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                                  | 関連なし                    | 0 (0.0) | 1 (2.1)  | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   | 1 (1.0)   |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>               | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 1 (2.1)  | 3 (3.1)   | 6 (6.1)   | 3 (3.1)   |
|                                           | 関連あり                    | 7 (7.1) | 7 (14.9) | 17 (17.5) | 15 (15.3) | 16 (16.7) |
| 視覚異常（Abnormal vision）                     | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                       | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | おそらく関連あり                | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-104 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-026 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ群   | エスゾピクロン  |           |           |           |
|----------------------------------|-------------------------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                                  |                         |         | 1 mg 群   | 2 mg 群    | 3 mg 群    | 3.5 mg 群  |
| 解析対象例数                           |                         | 98      | 47       | 97        | 98        | 96        |
| 耳痛（Ear pain）                     | 関連なし                    | 1 (1.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 関連あり                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste） | 関連なし                    | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 不明                      | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 1 (1.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0) | 0 (0.0)  | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                                  | おそらく関連あり                | 0 (0.0) | 1 (2.1)  | 3 (3.1)   | 6 (6.1)   | 3 (3.1)   |
|                                  | 関連あり                    | 7 (7.1) | 7 (14.9) | 17 (17.5) | 15 (15.3) | 16 (16.7) |

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の表 14.3.1.3 を改変）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えと器官別分類を行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-105 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-028 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                       | 有害事象         | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                | 22           |                   | 21                |                   |
| 合計                                    | 7 (31.8) [9] | 2 (9.5)           | 10(47.6)[17]      | 8 (38.1)          |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>           | 2 (9.1) [2]  | －                 | 2 (9.5) [3]       | －                 |
| 頭痛（Headache）                          | 1 (4.5) [1]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 腹痛（Abdominal pain）                    | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [2]       | －                 |
| ウイルス感染（Viral infection）               | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>          | 0 (0.0) [0]  | －                 | 2 (9.5) [2]       | －                 |
| 動悸（Palpitation）                       | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 頻脈（Tachycardia）                       | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| <u>消化器系（Digestive）</u>                | 2 (9.1) [2]  | －                 | 2 (9.5) [2]       | －                 |
| 口内乾燥（Dry mouth）                       | 1 (4.5) [1]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 下痢（Diarrhea）                          | 1 (4.5) [1]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| <u>神経系（Nervous）</u>                   | 2 (9.1) [2]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 浮動性めまい（Dizziness）                     | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                     | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 反射減退（Reflexes decreased）              | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>              | 1 (4.5) [1]  | －                 | 2 (9.5) [2]       | －                 |
| 感染（Infection）                         | 0 (0.0) [0]  | －                 | 2 (9.5) [2]       | －                 |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                      | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| <u>皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）</u> | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| 発汗（Sweating）                          | 0 (0.0) [0]  | －                 | 1 (4.8) [1]       | －                 |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>           | 1 (4.5) [1]  | －                 | 6 (28.6) [6]      | －                 |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）          | 1 (4.5) [1]  | －                 | 6 (28.6) [6]      | －                 |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>               | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |
| 血尿（Hematuria）                         | 1 (4.5) [1]  | －                 | 0 (0.0) [0]       | －                 |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，有害事象のみを示した。因果関係別の有害事象は付表 2.7.6-107 に示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-106 重症度別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>3 mg 群               |
|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 22                             | 21                              |
| 合計                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (22.7)<br>2 (9.1)<br>0 (0.0) | 7 (33.3)<br>3 (14.3)<br>0 (0.0) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (9.1)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>2 (9.5)<br>0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (4.8)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 動悸（Palpitation）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 頻脈（Tachycardia）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (9.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (9.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下痢（Diarrhea）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (9.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-106 重症度別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>3 mg 群              |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 22                            | 21                             |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 反射減退（Reflexes decreased）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 呼吸器系（Respiratory）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (9.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (9.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)  |
| 発汗（Sweating）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)  |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (28.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (28.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 血尿（Hematuria）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-107 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 22                                                   | 21                                                    |
| 合計                              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>5 (22.7)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>1 (4.5) | 0 (0.0)<br>2 (9.5)<br>4 (19.0)<br>1 (4.8)<br>3 (14.3) |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>     | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (9.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)   |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 動悸（Palpitation）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頻脈（Tachycardia）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-107 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 22                                                  | 21                                                  |
| <u>消化器系（Digestive）</u>          | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>1 (4.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                 | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8) |
| 下痢（Diarrhea）                    | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (9.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 反射減退（Reflexes decreased）        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| <u>呼吸器系（Respiratory）</u>        | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (9.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-107 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-028 試験）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                               | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 22                                                  | 21                                                    |
| 感染（Infection）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (9.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 発汗（Sweating）                       | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (14.3)<br>0 (0.0)<br>3 (14.3) |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (4.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (14.3)<br>0 (0.0)<br>3 (14.3) |
| 泌尿器系（Urogenital）                   | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 血尿（Hematuria）                      | 不明<br>関連なし<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (4.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.4.4 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「不明（unknown）」「関連なし（not related）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-108 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | プラセボ群         |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                    | 有害事象          | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                             | 208           |                   | 199               |                   |
| 合計                                 | 98(47.1)[223] | 58(27.9)[126]     | 117(58.8)[273]    | 85(42.7)[190]     |
| <u>全身系（Body as a Whole）</u>        | 58(27.9)[90]  | 36 (17.3)[58]     | 55(27.6)[85]      | 27 (13.6) [46]    |
| 頭痛（Headache）                       | 31(14.9)[46]  | 23 (11.1)[37]     | 29(14.6)[40]      | 19 (9.5) [27]     |
| 疼痛（Pain）                           | 5 (2.4) [7]   | 0 (0.0) [0]       | 9 (4.5) [11]      | 5 (2.5) [7]       |
| 背部痛（Back pain）                     | 4 (1.9) [4]   | 3 (1.4) [3]       | 10 (5.0) [10]     | 3 (1.5) [3]       |
| 腹痛（Abdominal pain）                 | 4 (1.9) [4]   | 3 (1.4) [3]       | 3 (1.5) [3]       | 3 (1.5) [3]       |
| 頸部痛（Neck pain）                     | 5 (2.4) [5]   | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| ウイルス感染（Viral infection）            | 4 (1.9) [4]   | 3 (1.4) [3]       | 3 (1.5) [3]       | 1 (0.5) [1]       |
| 無力症（Asthenia）                      | 3 (1.4) [3]   | 2 (1.0) [2]       | 3 (1.5) [4]       | 1 (0.5) [1]       |
| 胸痛（Chest pain）                     | 4 (1.9) [5]   | 2 (1.0) [3]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 事故による外傷（Accidental injury）         | 4 (1.9) [4]   | 1 (0.5) [1]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                  | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 嚢胞（Cyst）                           | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| インフルエンザ症候群（Flu syndrome）           | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction） | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| アレルギー反応（Allergic reaction）         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 悪寒（Chills）                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 発熱（Fever）                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| なごり作用（Hangover effect）             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| ホルモン値変動（Hormone level altered）     | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓血管系（Cardiovascular）</u>       | 5 (2.4) [5]   | 3 (1.4) [3]       | 3 (1.5) [3]       | 1 (0.5) [1]       |
| 片頭痛（Migraine）                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 血管拡張（Vasodilatation）               | 2 (1.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 蒼白（Pallor）                         | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 動悸（Palpitation）                    | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 頻脈（Tachycardia）                    | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 心室性期外収縮（Ventricular extrasystoles） | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>消化器系（Digestive）</u>             | 30(14.4)[36]  | 20 (9.6) [25]     | 33(16.6)[44]      | 28 (14.1) [39]    |
| 悪心（Nausea）                         | 8 (3.8) [9]   | 5 (2.4) [6]       | 7 (3.5) [8]       | 7 (3.5) [8]       |
| 消化不良（Dyspepsia）                    | 5 (2.4) [5]   | 2 (1.0) [2]       | 9 (4.5) [10]      | 5 (2.5) [6]       |
| 口内乾燥（Dry mouth）                    | 3 (1.4) [3]   | 3 (1.4) [3]       | 8 (4.0) [8]       | 8 (4.0) [8]       |
| 下痢（Diarrhea）                       | 5 (2.4) [5]   | 5 (2.4) [5]       | 4 (2.0) [4]       | 4 (2.0) [4]       |
| 便秘（Constipation）                   | 3 (1.4) [3]   | 3 (1.4) [3]       | 3 (1.5) [4]       | 3 (1.5) [4]       |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）               | 2 (1.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.1a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-108 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                            | プラセボ群         |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                     | 有害事象          | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                     | 208           |                   | 199               |                   |
| 合計                                                         | 98(47.1)[223] | 58(27.9)[126]     | 117(58.8)[273]    | 85(42.7)[190]     |
| 鼓腸（Flatulence）                                             | 2 (1.0) [2]   | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 食欲不振（Anorexia）                                             | 2 (1.0) [2]   | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 胆石症（Cholelithiasis）                                        | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 大腸炎（Colitis）                                               | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| おくび（Eructation）                                            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                            | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯肉炎（Gingivitis）                                            | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）                                  | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 唾液腺腫大（Salivary gland enlargement）                          | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 口渇（Thirst）                                                 | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 舌障害（Tongue disorder）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 舌浮腫（Tongue edema）                                          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 齲歯（Tooth caries）                                           | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯の障害（Tooth disorder）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| <u>血液およびリンパ系（Hemic and Lymphatic）</u>                      | 3 (1.4) [4]   | 2 (1.0) [2]       | 5 (2.5) [10]      | 3 (1.5) [8]       |
| 低色素性貧血（Hypochromic anemia）                                 | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 貧血（Anemia）                                                 | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                           | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| WBC 異常（WBC abnormal）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [2]       | 1 (0.5) [2]       |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）                                       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 単球増加症（Monocytosis）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| <u>代謝および栄養障害<br/>（Metabolic and Nutritional Disorders）</u> | 4 (1.9) [4]   | 0 (0.0) [0]       | 6 (3.0) [6]       | 3 (1.5) [3]       |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                                    | 2 (1.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| BUN 増加（BUN increased）                                      | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 浮腫（Edema）                                                  | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高コレステロール血症（Hypercholesteremia）                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                         | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| ケトーシス（Ketosis）                                             | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                                  | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>                               | 12 (5.8)[13]  | 4 (1.9) [5]       | 11 (5.5)[12]      | 4 (2.0) [4]       |
| 筋肉痛（Myalgia）                                               | 7 (3.4) [8]   | 1 (0.5) [2]       | 5 (2.5) [6]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.1a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-108 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象          | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 208           |                   | 199               |                   |
| 合計                              | 98(47.1)[223] | 58(27.9)[126]     | 117(58.8)[273]    | 85(42.7)[190]     |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 2 (1.0) [2]   | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 3 (1.5) [3]       |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節炎（Arthritis）                  | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節障害（Joint disorder）            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 攣縮（Twitching）                   | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 神経系（Nervous）                    | 16 (7.7)[24]  | 12 (5.8)[18]      | 23(11.6)[32]      | 22 (11.1) [28]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 6 (2.9) [6]   | 6 (2.9) [6]       | 5 (2.5) [7]       | 5 (2.5) [7]       |
| 傾眠（Somnolence）                  | 3 (1.4) [4]   | 2 (1.0) [3]       | 7 (3.5) [8]       | 7 (3.5) [8]       |
| 神経過敏（Nervousness）               | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 3 (1.5) [4]       | 3 (1.5) [4]       |
| 不安（Anxiety）                     | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 3 (1.4) [3]   | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 激越（Agitation）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 不眠症（Insomnia）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 1 (0.5) [2]   | 1 (0.5) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 1 (0.5) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| うつ病（Depression）                 | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 攣縮（Twitching）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 19 (9.1)[21]  | 5 (2.4) [5]       | 17 (8.5)[19]      | 9 (4.5) [10]      |
| 感染（Infection）                   | 6 (2.9) [6]   | 1 (0.5) [1]       | 8 (4.0) [8]       | 3 (1.5) [3]       |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 4 (1.9) [4]   | 0 (0.0) [0]       | 4 (2.0) [4]       | 2 (1.0) [2]       |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 4 (1.9) [4]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 4 (1.9) [4]   | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 鼻出血（Epistaxis）                  | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸困難（Dyspnea）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| しゃっくり（Hiccup）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 皮膚および感覚器官（Skin and Appendages）  | 7 (3.4) [9]   | 3 (1.4) [5]       | 6 (3.0) [6]       | 3 (1.5) [3]       |
| 発疹（Rash）                        | 4 (1.9) [5]   | 2 (1.0) [3]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.1a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-108 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | プラセボ群         |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|---------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | 有害事象          | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                          | 208           |                   | 199               |                   |
| 合計                              | 98(47.1)[223] | 58(27.9)[126]     | 117(58.8)[273]    | 85(42.7)[190]     |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                  | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 蕁麻疹（Urticaria）                  | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）      | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| せつ腫症（Furunculosis）              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 毛髪障害（Hair disorder）             | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 小水疱水疱性皮疹（Vesiculobullous rash）  | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 特殊感覚（Special Senses）            | 5 (2.4) [5]   | 1 (0.5) [1]       | 40(20.1)[44]      | 38(19.1)[42]      |
| 味覚異常（不快な味）（Unpleasant taste）    | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 36(18.1)[39]      | 36(18.1)[39]      |
| 結膜炎（Conjunctivitis）             | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 視覚異常（Abnormal vision）           | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 眼乾燥（Dry eyes）                   | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 耳痛（Ear pain）                    | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼の障害（Eye disorder）              | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 中耳炎（Otitis media）               | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 味覚消失（Taste loss）                | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 耳鳴（Tinnitus）                    | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 12 (5.8)[12]  | 4 (1.9) [4]       | 11 (5.5)[12]      | 5 (2.5) [6]       |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 4 (1.9) [4]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血尿（Hematuria）                   | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 3 (1.5) [3]       | 0 (0.0) [0]       |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 2 (1.0) [2]   | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 乳房痛（Breast pain）                | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）      | 1 (0.5) [1]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）          | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿失禁（Urinary incontinence）       | 1 (0.5) [1]   | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.1a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                             | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 208                                               | 199                                               |
| 合計                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 45 (21.6) [137]<br>45 (21.6) [74]<br>7 (3.4) [11] | 50 (25.1) [165]<br>64 (32.2) [103]<br>3 (1.5) [5] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 25 (12.0) [48]<br>29 (13.9) [38]<br>4 (1.9) [4]   | 29 (14.6) [51]<br>24 (12.1) [32]<br>2 (1.0) [2]   |
| 頭痛（Headache）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 11 (5.3) [22]<br>18 (8.7) [22]<br>2 (1.0) [2]     | 18 (9.0) [25]<br>10 (5.0) [14]<br>1 (0.5) [1]     |
| 疼痛（Pain）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [4]<br>1 (0.5) [1]         | 6 (3.0) [8]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]         |
| 背部痛（Back pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]         | 5 (2.5) [5]<br>5 (2.5) [5]<br>0 (0.0) [0]         |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (2.4) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]         |
| 無力症（Asthenia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]         |
| 胸痛（Chest pain）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.4) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]         | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 事故による外傷（Accidental injury）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]         | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         |
| 昆虫咬傷（Insect bite）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         |
| 嚢胞（Cyst）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]         | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]         |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 重症度            | プラセボ群       | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------|----------------|-------------|-------------------|
| 解析対象例数                                 |                | 208         | 199               |
| インフルエンザ症候群<br>(Flu syndrome)           | 軽度 (Mild)      | 2 (1.0) [2] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部強剛 (Neck rigidity)                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 2 (1.0) [2] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 光線過敏性反応<br>(Photosensitivity reaction) | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| アレルギー反応 (Allergic reaction)            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 悪寒 (Chills)                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 発熱 (Fever)                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| なごり作用 (Hangover effect)                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| ホルモン値変動<br>(Hormone level altered)     | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓血管系 (Cardiovascular)</u>          | 軽度 (Mild)      | 3 (1.4) [3] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 2 (1.0) [2] | 3 (1.5) [3]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 片頭痛 (Migraine)                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 血管拡張 (Vasodilatation)                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 2 (1.0) [2] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 蒼白 (Pallor)                            | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) [1] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
| 動悸 (Palpitation)                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |
|                                        | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]       |
|                                        | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]       |

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 重症度                                     | プラセボ群                                        | エスゾピクロン<br>3 mg 群                              |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                         | 208                                          | 199                                            |
| 頻脈（Tachycardia）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 心室性期外収縮<br>（Ventricular extrasystoles） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 消化器系（Digestive）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 25 (12.0) [31]<br>5 (2.4) [5]<br>0 (0.0) [0] | 20 (10.1) [29]<br>12 (6.0) [14]<br>1 (0.5) [1] |
| 悪心（Nausea）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (3.4) [8]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 4 (2.0) [5]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]      |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (2.4) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 5 (2.5) [6]<br>3 (1.5) [3]<br>1 (0.5) [1]      |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 6 (3.0) [6]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]      |
| 下痢（Diarrhea）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.9) [4]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 3 (1.5) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 便秘（Constipation）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 2 (1.0) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 鼓腸（Flatulence）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 食欲不振（Anorexia）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 胆石症（Cholelithiasis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 大腸炎（Colitis）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                         | 208                                       | 199                                       |
| おくび（Eructation）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯肉炎（Gingivitis）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周膿瘍（Periodontal abscess）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 唾液腺腫大<br>（Salivary gland enlargement） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口渇（Thirst）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌障害（Tongue disorder）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌浮腫（Tongue edema）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 齲歯（Tooth caries）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯の障害（Tooth disorder）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [3]<br>2 (1.0) [5]<br>1 (0.5) [2] |
| 低色素性貧血<br>（Hypochromic anemia）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 貧血（Anemia）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                         | 208                                       | 199                                       |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| WBC 異常（WBC abnormal）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 白血球減少症（Leukopenia）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [2] |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 単球増加症（Monocytosis）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0] |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| BUN 増加（BUN increased）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 浮腫（Edema）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ケトーシス（Ketosis）                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ群        | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------|---------------|--------------|-------------------|
| 解析対象例数                          |               | 208          | 199               |
| <u>筋骨格系（Musculoskeletal）</u>    | 軽度（Mild）      | 7 (3.4) [8]  | 7 (3.5) [8]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 4 (1.9) [4]  | 4 (2.0) [4]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 軽度（Mild）      | 4 (1.9) [5]  | 2 (1.0) [3]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 3 (1.4) [3]  | 3 (1.5) [3]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]  | 3 (1.5) [3]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]  | 1 (0.5) [1]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 1 (0.5) [1]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 関節炎（Arthritis）                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 関節障害（Joint disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]  | 1 (0.5) [1]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| <u>神経系（Nervous）</u>             | 軽度（Mild）      | 9 (4.3) [14] | 13 (6.5) [19]     |
|                                 | 中等度（Moderate） | 5 (2.4) [5]  | 10 (5.0) [13]     |
|                                 | 高度（Severe）    | 2 (1.0) [5]  | 0 (0.0) [0]       |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 軽度（Mild）      | 5 (2.4) [5]  | 3 (1.5) [5]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 2 (1.0) [2]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
| 傾眠（Somnolence）                  | 軽度（Mild）      | 2 (1.0) [2]  | 4 (2.0) [5]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]  | 3 (1.5) [3]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.5) [2]  | 0 (0.0) [0]       |
| 神経過敏（Nervousness）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) [1]  | 3 (1.5) [4]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) [1]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
| 不安（Anxiety）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |
|                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) [1]  | 3 (1.5) [3]       |
|                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                        | エスゾピクロン<br>3 mg 群                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 208                                          | 199                                         |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 激越（Agitation）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| 不眠症（Insomnia）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [2]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| うつ病（Depression）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]   |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 攣縮（Twitching）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 10 (4.8) [10]<br>8 (3.8) [10]<br>1 (0.5) [1] | 10 (5.0) [11]<br>7 (3.5) [8]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 208                                       | 199                                       |
| 感染（Infection）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>5 (2.4) [5]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>5 (2.5) [5]<br>0 (0.0) [0] |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1] | 3 (1.5) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 鼻炎（Rhinitis）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 咳嗽増加（Cough increased）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (2.4) [7]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 4 (2.0) [4]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.9) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                              |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                         | 208                                       | 199                                            |
| せつ腫症（Furunculosis）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 毛髪障害（Hair disorder）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 特殊感覚（Special Senses）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.4) [3]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 26 (13.1) [30]<br>14 (7.0) [14]<br>0 (0.0) [0] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 24 (12.1) [27]<br>12 (6.0) [12]<br>0 (0.0) [0] |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 耳痛（Ear pain）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 眼の障害（Eye disorder）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 中耳炎（Otitis media）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 味覚消失（Taste loss）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |
| 耳鳴（Tinnitus）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-109 重症度別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                                     | エスゾピクロン<br>3 mg 群                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                         | 208                                       | 199                                       |
| 泌尿器系（Urogenital）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (3.8) [8]<br>4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0] | 6 (3.0) [7]<br>5 (2.5) [5]<br>0 (0.0) [0] |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 血尿（Hematuria）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房痛（Breast pain）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膺モニリア症（Vaginal moniliasis）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿失禁（Urinary incontinence）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.2a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                            | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                                   |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                              | 199                                                                                 |
| 合計                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 40 (19.2) [97]<br>24 (11.5) [53]<br>28 (13.5) [65]<br>5 (2.4) [7]<br>1 (0.5) [1] | 32 (16.1) [83]<br>22 (11.1) [66]<br>34 (17.1) [84]<br>22 (11.1) [33]<br>7 (3.5) [7] |
| 全身系（Body as a Whole）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 22 (10.6) [32]<br>15 (7.2) [24]<br>20 (9.6) [32]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]   | 28 (14.1) [39]<br>10 (5.0) [20]<br>13 (6.5) [21]<br>4 (2.0) [5]<br>0 (0.0) [0]      |
| 頭痛（Headache）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (3.8) [9]<br>6 (2.9) [10]<br>16 (7.7) [25]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]       | 10 (5.0) [13]<br>6 (3.0) [10]<br>10 (5.0) [14]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]        |
| 疼痛（Pain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.4) [7]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 4 (2.0) [4]<br>3 (1.5) [4]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]             |
| 背部痛（Back pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 7 (3.5) [7]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]             |
| 腹痛（Abdominal pain）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]             |
| 頸部痛（Neck pain）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]             |
| ウイルス感染（Viral infection）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]          | 2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]             |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 無力症（Asthenia）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胸痛（Chest pain）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 事故による外傷<br>（Accidental injury）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 昆虫咬傷（Insect bite）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 嚢胞（Cyst）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| インフルエンザ症候群<br>（Flu syndrome）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 頸部強剛（Neck rigidity）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| アレルギー反応<br>(Allergic reaction)     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪寒 (Chills)                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 発熱 (Fever)                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| なごり作用 (Hangover effect)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ホルモン値変動<br>(Hormone level altered) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>心臓血管系 (Cardiovascular)</u>      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 片頭痛 (Migraine)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血管拡張 (Vasodilatation)              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                        | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                           |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                 |                                              | 208                                                                          | 199                                                                         |
| 蒼白（Pallor）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 動悸（Palpitation）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 頻脈（Tachycardia）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 心室性期外収縮<br>（Ventricular extrasystoles） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 消化器系（Digestive）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 10 (4.8) [11]<br>10 (4.8) [11]<br>8 (3.8) [11]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0] | 5 (2.5) [5]<br>10 (5.0) [11]<br>11 (5.5) [20]<br>7 (3.5) [8]<br>0 (0.0) [0] |
| 悪心（Nausea）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.4) [3]<br>3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>5 (2.5) [6]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 消化不良（Dyspepsia）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.4) [3]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]      | 4 (2.0) [4]<br>2 (1.0) [3]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]     |
| 口内乾燥（Dry mouth）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]      | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>5 (2.5) [5]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 下痢（Diarrhea）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>3 (1.4) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 便秘（Constipation）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 鼓腸（Flatulence）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 食欲不振（Anorexia）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 胆石症（Cholelithiasis）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 大腸炎（Colitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| おくび（Eructation）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 胃腸障害<br>(Gastrointestinal disorder)   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯肉炎 (Gingivitis)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 歯周膿瘍 (Periodontal abscess)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 唾液腺腫大<br>(Salivary gland enlargement) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 口渇 (Thirst)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌障害 (Tongue disorder)                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 舌浮腫 (Tongue edema)                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 齲歯 (Tooth caries)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

(添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし (not related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 歯の障害（Tooth disorder）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血液およびリンパ系<br>（Hemic and Lymphatic） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [7]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 低色素性貧血<br>（Hypochromic anemia）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 貧血（Anemia）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 斑状出血（Ecchymosis）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| WBC 異常（WBC abnormal）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 白血球減少症（Leukopenia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 好酸球増加症（Eosinophilia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                       | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 単球増加症（Monocytosis）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolic and Nutritional<br>Disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 末梢性浮腫（Peripheral edema）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| BUN 増加（BUN increased）                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 浮腫（Edema）                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高コレステロール血症<br>（Hypercholesteremia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 高血糖（Hyperglycemia）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| ケトーシス（Ketosis）                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 血清 GOT 増加（SGOT increased）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 筋骨格系（Musculoskeletal）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (3.8) [8]<br>2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 7 (3.5) [8]<br>4 (2.0) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 筋肉痛（Myalgia）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (2.9) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 5 (2.5) [6]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節痛（Arthralgia）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腱障害（Tendon disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節炎（Arthritis）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 関節障害（Joint disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 下肢痙攣（Leg cramps）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                    | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                      | 199                                                                       |
| 攣縮（Twitching）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 神経系（Nervous）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [6]<br>2 (1.0) [3]<br>8 (3.8) [13]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [4]<br>3 (1.5) [4]<br>13 (6.5) [17]<br>6 (3.0) [7]<br>0 (0.0) [0] |
| 浮動性めまい（Dizziness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>5 (2.4) [5]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>5 (2.5) [7]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 傾眠（Somnolence）                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [3]<br>5 (2.5) [5]<br>0 (0.0) [0]   |
| 神経過敏（Nervousness）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]   |
| 不安（Anxiety）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 筋緊張亢進（Hypertonia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |
| 回転性めまい（Vertigo）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 激越（Agitation）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 不眠症（Insomnia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 錯感覚（Paresthesia）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 異常な夢（Abnormal dreams）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 思考異常（Thinking abnormal）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| うつ病（Depression）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 情動不安定（Emotional lability）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 運動過多（Hyperkinesia）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                     | エスズピクロン<br>3 mg 群                                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                       | 199                                                                      |
| 感覚鈍麻（Hypesthesia）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 攣縮（Twitching）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 呼吸器系（Respiratory）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 14 (6.7) [16]<br>4 (1.9) [4]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 8 (4.0) [9]<br>9 (4.5) [10]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 感染（Infection）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (2.4) [5]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 5 (2.5) [5]<br>3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 鼻炎（Rhinitis）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 咳嗽増加（Cough increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]   | 1 (0.5) [1]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 鼻出血（Epistaxis）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 呼吸困難（Dyspnea）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| しゃっくり（Hiccup）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚および感覚器官<br>（Skin and Appendages） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [4]<br>1 (0.5) [2]<br>2 (1.0) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 発疹（Rash）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (1.0) [2]<br>1 (0.5) [2]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 蕁麻疹（Urticaria）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 接触性皮膚炎（Contact dermatitis）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                           |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                             |                                              | 208                                                                     | 199                                                                         |
| せつ腫症（Furunculosis）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 毛髪障害（Hair disorder）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 小水疱水疱性皮疹<br>（Vesiculobullous rash） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| <u>特殊感覚（Special Senses）</u>        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.9) [4]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1] | 2 (1.0) [2]<br>2 (1.0) [2]<br>18 (9.0) [21]<br>11 (5.5) [12]<br>7 (3.5) [7] |
| 味覚異常（不快な味）<br>（Unpleasant taste）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>18 (9.0) [20]<br>10 (5.0) [11]<br>7 (3.5) [7] |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 視覚異常（Abnormal vision）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |
| 眼乾燥（Dry eyes）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]     |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 耳痛（Ear pain）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 眼の障害（Eye disorder）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 中耳炎（Otitis media）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 味覚消失（Taste loss）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 耳鳴（Tinnitus）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| <u>泌尿器系（Urogenital）</u>         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (3.8) [8]<br>3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 6 (3.0) [6]<br>4 (2.0) [5]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 月経困難症（Dysmenorrhea）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (1.4) [3]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 血尿（Hematuria）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 3 (1.5) [3]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-110 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-054 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官分類／基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ群                                                                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                          |                                              | 208                                                                     | 199                                                                     |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿路感染（Urinary tract infection）   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>2 (1.0) [2]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房痛（Breast pain）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 頻尿（Urinary frequency）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 膣モニリア症（Vaginal moniliasis）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 乳房新生物（Breast neoplasm）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 腎盂腎炎（Pyelonephritis）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 尿失禁（Urinary incontinence）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>1 (0.5) [1]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.1.11 の表 14.3.1.3a を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を COSTART に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 「関連なし（not related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」  
「関連あり（definite）」

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                        | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                              | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                       | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                           | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 4 (1.4) [4]          | 0 (0.0) [0]       |
| 貧血 (Anaemia)                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 血小板減少症 (Thrombocytopenia)                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓障害 (Cardiac disorders)</u>                              | 5 (1.7) [5]       | 4 (1.3) [4]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 動悸 (Palpitations)                                            | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 心粗動 (Cardiac flutter)                                        | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 頻脈 (Tachycardia)                                             | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)</u>                | 7 (2.3) [8]       | 6 (2.0) [7]       | 4 (1.4) [5]          | 4 (1.4) [5]       |
| 耳鳴 (Tinnitus)                                                | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [4]          | 3 (1.0) [4]       |
| 耳痛 (Ear pain)                                                | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 耳不快感 (Ear discomfort)                                        | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 回転性めまい (Vertigo)                                             | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>眼障害 (Eye disorders)</u>                                   | 12 (4.0)[13]      | 11 (3.7) [12]     | 11 (3.7)[11]         | 8 (2.7) [8]       |
| 霧視 (Vision blurred)                                          | 6 (2.0) [6]       | 6 (2.0) [6]       | 6 (2.0) [6]          | 5 (1.7) [5]       |
| 流涙増加 (Lacrimation increased)                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 眼精疲労 (Asthenopia)                                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 複視 (Diplopia)                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 視覚障害 (Visual disturbance)                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 眼瞼痙攣 (Blepharospasm)                                         | 2 (0.7) [3]       | 2 (0.7) [3]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 眼乾燥 (Dry eye)                                                | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 散瞳 (Mydriasis)                                               | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 視力低下 (Visual acuity reduced)                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                     | 101(33.8)[182]    | 87 (29.1)[142]    | 101(34.4)[155]       | 83 (28.2) [126]   |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                                             | 28 (9.4)[31]      | 28 (9.4) [31]     | 46(15.6)[49]         | 43 (14.6) [46]    |
| 悪心 (Nausea)                                                  | 44(14.7)[51]      | 43 (14.4) [48]    | 30(10.2)[35]         | 25 (8.5) [29]     |
| 下痢 (Diarrhoea)                                               | 19 (6.4)[20]      | 11 (3.7) [11]     | 22 (7.5)[25]         | 17 (5.8) [19]     |
| 嘔吐 (Vomiting)                                                | 11 (3.7)[12]      | 8 (2.7) [9]       | 8 (2.7) [9]          | 6 (2.0) [6]       |
| 上腹部痛 (Abdominal pain upper)                                  | 17 (5.7)[20]      | 12 (4.0) [12]     | 7 (2.4) [7]          | 6 (2.0) [6]       |
| 胃不快感 (Stomach discomfort)                                    | 7 (2.3) [9]       | 6 (2.0) [7]       | 6 (2.0) [6]          | 5 (1.7) [5]       |
| 便秘 (Constipation)                                            | 9 (3.0) [11]      | 7 (2.3) [9]       | 4 (1.4) [6]          | 4 (1.4) [6]       |
| 消化不良 (Dyspepsia)                                             | 2 (0.7) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 4 (1.4) [4]          | 3 (1.0) [3]       |
| 腹部不快感 (Abdominal discomfort)                                 | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.0) [3]          | 1 (0.3) [1]       |
| 鼓腸 (Flatulence)                                              | 4 (1.3) [5]       | 3 (1.0) [4]       | 3 (1.0) [3]          | 2 (0.7) [2]       |

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                                        | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                 | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                                     | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 腹部膨満（Abdominal distension）                                             | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 歯痛（Toothache）                                                          | 5 (1.7) [5]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 下腹部痛（Abdominal pain lower）                                             | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 腹部圧痛（Abdominal tenderness）                                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 変色便（Faeces discoloured）                                                | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 食中毒（Food poisoning）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 腹痛（Abdominal pain）                                                     | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 腹水（Ascites）                                                            | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 胃炎（Gastritis）                                                          | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux disease）                          | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 歯肉潰瘍（Gingival ulceration）                                              | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders<br>and administration site conditions） | 32(10.7)[36]      | 22 (7.4) [25]     | 41(13.9)[54]         | 34 (11.6) [43]    |
| 疲労（Fatigue）                                                            | 12 (4.0) [12]     | 11 (3.7) [11]     | 20 (6.8) [23]        | 16 (5.4) [19]     |
| 疼痛（Pain）                                                               | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 5 (1.7) [6]          | 3 (1.0) [4]       |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness）                                     | 6 (2.0) [6]       | 3 (1.0) [3]       | 4 (1.4) [4]          | 3 (1.0) [3]       |
| びくびく感（Feeling jittery）                                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 無力症（Asthenia）                                                          | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 悪寒（Chills）                                                             | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 異常感（Feeling abnormal）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 非心臓性胸痛（Non-cardiac chest pain）                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 発熱（Pyrexia）                                                            | 4 (1.3) [5]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 倦怠感（Malaise）                                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 血流感覚（Sensation of blood flow）                                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 不活発（Sluggishness）                                                      | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 口渇（Thirst）                                                             | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                        | 2 (0.7) [3]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 胆石症（Cholelithiasis）                                                    | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                                                     | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                     | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                    | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                    | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                        | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| <u>免疫系障害（Immune system disorders）</u>                     | 3 (1.0) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 0 (0.0) [0]       |
| 節足動物咬傷アレルギー<br>（Allergy to arthropod bite）                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 薬物過敏症（Drug hypersensitivity）                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 過敏症（Hypersensitivity）                                     | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 動物アレルギー（Allergy to animal）                                | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）                                | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br><u>（Infections and infestations）</u> | 74(24.7)[80]      | 16 (5.4) [16]     | 85(28.9)[97]         | 22 (7.5) [22]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                     | 29 (9.7)[29]      | 10 (3.3) [10]     | 28 (9.5)[28]         | 7 (2.4) [7]       |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                  | 12 (4.0)[12]      | 2 (0.7) [2]       | 19 (6.5)[19]         | 7 (2.4) [7]       |
| インフルエンザ（Influenza）                                        | 11 (3.7)[13]      | 0 (0.0) [0]       | 9 (3.1) [9]          | 0 (0.0) [0]       |
| ウイルス性胃腸炎（Gastroenteritis viral）                           | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 5 (1.7) [5]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                             | 3 (1.0) [3]       | 0 (0.0) [0]       | 4 (1.4) [4]          | 1 (0.3) [1]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                                          | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [3]          | 0 (0.0) [0]       |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [4]          | 1 (0.3) [1]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                           | 6 (2.0) [6]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 0 (0.0) [0]       |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [3]          | 0 (0.0) [0]       |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                    | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 歯感染（Tooth infection）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 膣感染（Vaginal infection）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 膣真菌症（Vaginal mycosis）                                     | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 急性気管支炎（Bronchitis acute）                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 癰（Carbuncle）                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 憩室炎（Diverticulitis）                                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 耳感染（Ear infection）                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 感染（Infection）                                             | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 喉頭炎（Laryngitis）                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 気道感染（Respiratory tract infection）                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻炎（Rhinitis）                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 唾液腺炎（Sialoadenitis）                                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| ウイルス感染（Viral infection）                                   | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                                   | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                            | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                                | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| ウイルス性迷路炎（Viral labyrinthitis）                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| ウイルス性上気道感染<br>（Viral upper respiratory tract infection）           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 無症候性細菌尿（Asymptomatic bacteriuria）                                 | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                                               | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 下気道感染（Lower respiratory tract infection）                          | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| レンサ球菌性咽頭炎（Pharyngitis streptococcal）                              | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚感染（Skin infection）                                              | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural complications） | 9 (3.0)[10]       | 1 (0.3) [1]       | 15 (5.1)[16]         | 4 (1.4) [5]       |
| 転倒（Fall）                                                          | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 動物咬傷（Animal bite）                                                 | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 背部損傷（Back injury）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 脳振盪（Concussion）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 挫傷（Contusion）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 擦過傷（Excoriation）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 顔面骨骨折（Facial bones fracture）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 多発性骨折（Multiple fractures）                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                                                | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                                           | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 関節損傷（Joint injury）                                                | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 靱帯損傷（Ligament injury）                                             | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 過量投与（Overdose）                                                    | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 処置後痛（Post procedural pain）                                        | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                             | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 臨床検査（Investigations）                                              | 12 (4.0)[14]      | 10 (3.3) [11]     | 14 (4.8)[21]         | 9 (3.1) [14]      |
| 血中クレアチニン増加<br>（Blood creatinine increased）                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 血圧上昇（Blood pressure increased）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 心拍数増加（Heart rate increased）                                       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                     | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                    | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                    | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                                        | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Alanine aminotransferase increased)               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase increased)           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿中細菌 (Bacteria urine)                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 血中アルカリホスファターゼ増加<br>(Blood alkaline phosphatase increased)                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 血中ブドウ糖異常 (Blood glucose abnormal)                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 血中ブドウ糖減少 (Blood glucose decreased)                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 血圧低下 (Blood pressure decreased)                                           | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 体温上昇 (Body temperature increased)                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| グリコヘモグロビン増加<br>(Glycosylated haemoglobin increased)                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 眼圧検査 (Intraocular pressure test)                                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿検査異常 (Urine analysis abnormal)                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [2]          | 1 (0.3) [2]       |
| 体重減少 (Weight decreased)                                                   | 4 (1.3) [4]       | 4 (1.3) [4]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 体重増加 (Weight increased)                                                   | 4 (1.3) [5]       | 3 (1.0) [3]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿中白血球 (White blood cells urine)                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 血中コレステロール増加<br>(Blood cholesterol increased)                              | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 薬物スクリーニング陽性 (Drug screen positive)                                        | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 肝酵素上昇 (Hepatic enzyme increased)                                          | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>代謝および栄養障害</u><br>(Metabolism and nutrition disorders)                  | 13 (4.3)[13]      | 13 (4.3) [13]     | 9 (3.1) [10]         | 8 (2.7) [8]       |
| 食欲不振 (Anorexia)                                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 5 (1.7) [5]          | 4 (1.4) [4]       |
| 食欲減退 (Decreased appetite)                                                 | 9 (3.0) [9]       | 9 (3.0) [9]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 体液貯留 (Fluid retention)                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 低カリウム血症 (Hypokalaemia)                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 食欲亢進 (Increased appetite)                                                 | 4 (1.3) [4]       | 4 (1.3) [4]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 28 (9.4)[48]      | 12 (4.0) [26]     | 29 (9.9)[41]         | 16 (5.4) [23]     |
| 背部痛 (Back pain)                                                           | 6 (2.0) [8]       | 3 (1.0) [5]       | 8 (2.7) [8]          | 3 (1.0) [3]       |
| 筋肉痛 (Myalgia)                                                             | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 4 (1.4) [4]          | 1 (0.3) [1]       |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                       | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 0 (0.0) [0]       |

(添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                   | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                                                                         | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                                                  | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                                                                      | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 筋緊張（Muscle tightness）                                                                                   | 4 (1.3) [8]       | 4 (1.3) [8]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 頸部痛（Neck pain）                                                                                          | 2 (0.7) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [4]          | 3 (1.0) [4]       |
| 関節痛（Arthralgia）                                                                                         | 6 (2.0) [7]       | 4 (1.3) [5]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 筋骨格系胸痛（Musculoskeletal chest pain）                                                                      | 3 (1.0) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [4]          | 1 (0.3) [3]       |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                                                                  | 5 (1.7) [6]       | 2 (0.7) [3]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 肩痛（Shoulder pain）                                                                                       | 4 (1.3) [4]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [3]          | 1 (0.3) [1]       |
| 鼠径部痛（Groin pain）                                                                                        | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 椎間板変性症（Intervertebral disc degeneration）                                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                                                                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 筋炎（Myositis）                                                                                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 頸部腫瘍（Neck mass）                                                                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                                                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 顎痛（Pain in jaw）                                                                                         | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 開口障害（Trismus）                                                                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 側腹部痛（Flank pain）                                                                                        | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                        | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 骨粗鬆症（Osteoporosis）                                                                                      | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 卵巣癌（Ovarian cancer）                                                                                     | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                                                         | 94(31.4)[132]     | 82(27.4)[112]     | 147(50.0)[260]       | 136(46.3)[237]    |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                         | 11 (3.7)[13]      | 11 (3.7) [13]     | 71(24.1)[79]         | 71 (24.1) [79]    |
| 頭痛（Headache）                                                                                            | 45(15.1)[55]      | 36 (12.0) [43]    | 57(19.4)[88]         | 49 (16.7) [78]    |
| 傾眠（Somnolence）                                                                                          | 22 (7.4)[23]      | 22 (7.4) [23]     | 31(10.5)[33]         | 29 (9.9) [31]     |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                       | 14 (4.7)[14]      | 14 (4.7) [14]     | 19 (6.5)[23]         | 17 (5.8) [21]     |
| 鎮静（Sedation）                                                                                            | 6 (2.0) [7]       | 6 (2.0) [7]       | 7 (2.4) [7]          | 7 (2.4) [7]       |
| 錯感覚（Paraesthesia）                                                                                       | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 5 (1.7) [5]          | 3 (1.0) [3]       |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                                                         | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.0) [4]          | 1 (0.3) [1]       |
| 嗜眠（Lethargy）                                                                                            | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 記憶障害（Memory impairment）                                                                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛（Sinus headache）                                                                               | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 3 (1.0) [3]          | 1 (0.3) [1]       |
| 振戦（Tremor）                                                                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                    | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 健忘（Amnesia）                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 失語症（Aphasia）                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 平衡障害（Balance disorder）                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 体位性めまい（Dizziness postural）            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                    | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 企図振戦（Intention tremor）                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 意識消失（Loss of consciousness）           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 片頭痛（Migraine）                         | 2 (0.7) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 神経圧迫（Nerve compression）               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 失神（Syncope）                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 手根管症候群（Carpal tunnel syndrome）        | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 感覚鈍麻（Hypoesthesia）                    | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| ニューロパチー（Neuropathy）                   | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 下肢静止不能症候群（Restless legs syndrome）     | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 感覚障害（Sensory disturbance）             | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 緊張性頭痛（Tension headache）               | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 44(14.7)[60]      | 37 (12.4)[51]     | 40(13.6)[56]         | 38 (12.9)[52]     |
| リビドー減退（Libido decreased）              | 8 (2.7) [9]       | 7 (2.3) [8]       | 16 (5.4)[17]         | 16 (5.4) [17]     |
| 歯ぎしり（Bruxism）                         | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 4 (1.4) [4]          | 4 (1.4) [4]       |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                   | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 不安（Anxiety）                           | 11 (3.7)[11]      | 8 (2.7) [8]       | 3 (1.0) [3]          | 1 (0.3) [1]       |
| 悪夢（Nightmare）                         | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                 | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 3 (1.0) [4]          | 2 (0.7) [3]       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                 | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| うつ病（Depression）                       | 6 (2.0) [6]       | 5 (1.7) [5]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 幻覚（Hallucination）                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 易刺激性（Irritability）                    | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| リビドー消失（Loss of libido）                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 神経過敏（Nervousness）                     | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| パニック発作（Panic attack）                  | 3 (1.0) [3]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 無感情（Apathy）                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 情動鈍麻（Blunted affect）                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 現実感消失（Derealisation）                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 中期不眠症（Middle insomnia）                | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                          | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                   | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                       | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 病的思考（Morbid thoughts）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 妄想症（Paranoia）                                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 睡眠時遊行症（Sleep walking）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 社会恐怖症（Social phobia）                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 激越（Agitation）                                            | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| アルコール離脱症候群<br>（Alcohol withdrawal syndrome）              | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                                    | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 抑うつ症状（Depressive symptom）                                | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 解離性障害（Dissociative disorder）                             | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 感情の平板化（Flat affect）                                      | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 錯覚（Illusion）                                             | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 不眠症（Insomnia）                                            | 6 (2.0) [6]       | 6 (2.0) [6]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| オルガズム異常（Orgasm abnormal）                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| パニック障害（Panic disorder）                                   | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）                    | 6 (2.0) [7]       | 6 (2.0) [7]       | 2 (0.7) [3]          | 2 (0.7) [3]       |
| 血尿（Haematuria）                                           | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿閉（Urinary retention）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 尿異常（Urine abnormality）                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 排尿困難（Dysuria）                                            | 2 (0.7) [3]       | 2 (0.7) [3]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 頻尿（Pollakiuria）                                          | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 排尿躊躇（Urinary hesitation）                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders） | 9 (3.0) [10]      | 6 (2.0) [7]       | 9 (3.1) [10]         | 6 (2.0) [6]       |
| 勃起不全（Erectile dysfunction）                               | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 射精遅延（Ejaculation delayed）                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 射精障害（Ejaculation disorder）                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 陰囊痛（Scrotal pain）                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 精巣痛（Testicular pain）                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 月経困難症（Dysmenorrhoea）                                     | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [2]          | 0 (0.0) [0]       |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia）                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 膺分泌物（Vaginal discharge）                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 乳房痛（Breast pain）                                         | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                              | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                                                                    | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                             | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                                                 | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 多嚢胞性卵巣（Polycystic ovaries）                                         | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 性機能不全（Sexual dysfunction）                                          | 3 (1.0) [4]       | 3 (1.0) [4]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 膣出血（Vaginal haemorrhage）                                           | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 25 (8.4)[29]      | 13 (4.3) [14]     | 29 (9.9)[36]         | 14 (4.8) [15]     |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                      | 7 (2.3) [7]       | 3 (1.0) [3]       | 13 (4.4)[13]         | 6 (2.0) [6]       |
| 副鼻腔うっ血（Sinus congestion）                                           | 5 (1.7) [6]       | 1 (0.3) [1]       | 5 (1.7) [6]          | 2 (0.7) [2]       |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 8 (2.7) [8]       | 5 (1.7) [5]       | 4 (1.4) [5]          | 1 (0.3) [1]       |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [3]          | 1 (0.3) [1]       |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                     | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| あくび（Yawning）                                                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 2 (0.7) [2]       |
| 喘息（Asthma）                                                         | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                     | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 低換気（Hypoventilation）                                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 上気道分泌増加<br>（Increased upper airway secretion）                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻漏（Rhinorrhoea）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| アレルギー性副鼻腔炎（Allergic sinusitis）                                     | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                   | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻乾燥（Nasal dryness）                                                 | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔分泌過多（Paranasal sinus hypersecretion）                            | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| アレルギー性鼻炎（Rhinitis allergic）                                        | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 16 (5.4)[18]      | 8 (2.7) [9]       | 18 (6.1)[20]         | 13 (4.4) [15]     |
| 寝汗（Night sweats）                                                   | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 4 (1.4) [5]          | 4 (1.4) [5]       |
| そう痒症（Pruritus）                                                     | 1 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [3]          | 3 (1.0) [3]       |
| 発疹（Rash）                                                           | 5 (1.7) [5]       | 3 (1.0) [3]       | 3 (1.0) [3]          | 2 (0.7) [2]       |
| ざ瘡（Acne）                                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.7) [2]          | 1 (0.3) [1]       |
| 脱毛症（Alopecia）                                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 冷汗（Cold sweat）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                                 | 2 (0.7) [2]       | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |
| 爪の障害（Nail disorder）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 丘疹（Rash papular）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 1 (0.3) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-111 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>       | プラセボ+<br>エシタロプラム群 |                   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |                   |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                      | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象                 | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                      | 299               |                   | 294                  |                   |
| 合計                                          | 203(67.9)[675]    | 162(54.2)[460]    | 228(77.6)[813]       | 192(65.3)[587]    |
| 皮膚変色（Skin discolouration）                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.3) [1]          | 0 (0.0) [0]       |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                  | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 雀卵斑（Ephelides）                              | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 挫傷発生の増加傾向<br>（Increased tendency to bruise） | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）          | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚刺激（Skin irritation）                       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 顔面腫脹（Swelling face）                         | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 蕁麻疹（Urticaria）                              | 2 (0.7) [2]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| <u>血管障害（Vascular disorders）</u>             | 3 (1.0) [3]       | 2 (0.7) [2]       | 7 (2.4) [8]          | 3 (1.0) [4]       |
| 高血圧（Hypertension）                           | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 4 (1.4) [4]          | 0 (0.0) [0]       |
| ほてり（Hot flush）                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.0) [4]          | 3 (1.0) [4]       |
| 低血圧（Hypotension）                            | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |
| 創傷出血（Wound haemorrhage）                     | 1 (0.3) [1]       | 1 (0.3) [1]       | 0 (0.0) [0]          | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため、副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 重症度                                     | プラセボ+<br>エスシタロプラム群                  | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群                |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                         | 299                                 | 294                                  |
| 合計                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 65 (21.7)<br>99 (33.1)<br>39 (13.0) | 74 (25.2)<br>124 (42.2)<br>30 (10.2) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 2 (0.7)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0)        |
| 貧血（Anaemia）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)        |
| リンパ節症<br>(Lymphadenopathy)                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 血小板減少症<br>(Thrombocytopenia)                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)        |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7)<br>2 (0.7)<br>1 (0.3)       | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)        |
| 動悸（Palpitations）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)       | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)        |
| 心粗動（Cardiac flutter）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 頻脈（Tachycardia）                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| <u>耳および迷路障害</u><br>(Ear and labyrinth disorders)             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (2.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       | 3 (1.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)        |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 3 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 耳痛（Ear pain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)        |
| 耳不快感（Ear discomfort）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 回転性めまい（Vertigo）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼障害（Eye disorders）                        | 軽度（Mild）      | 9 (3.0)            | 6 (2.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)            | 5 (1.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 霧視（Vision blurred）                        | 軽度（Mild）      | 4 (1.3)            | 4 (1.4)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 流涙増加<br>（Lacrimation increased）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼精疲労（Asthenopia）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 複視（Diplopia）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 視覚障害<br>（Visual disturbance）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                       | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼乾燥（Dry eye）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 散瞳（Mydriasis）                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 視力低下<br>（Visual acuity reduced）           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）      | 軽度（Mild）      | 57 (19.1)          | 61 (20.7)             |
|                                           | 中等度（Moderate） | 34 (11.4)          | 35 (11.9)             |
|                                           | 高度（Severe）    | 10 (3.3)           | 5 (1.7)               |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 軽度（Mild）      | 20 (6.7)           | 28 (9.5)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 8 (2.7)            | 16 (5.4)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 悪心（Nausea）                                | 軽度（Mild）      | 31 (10.4)          | 22 (7.5)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 10 (3.3)           | 7 (2.4)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 3 (1.0)            | 1 (0.3)               |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 軽度（Mild）      | 13 (4.3)           | 15 (5.1)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.7)            | 7 (2.4)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 嘔吐（Vomiting）                              | 軽度（Mild）      | 4 (1.3)            | 5 (1.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.7)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）            | 軽度（Mild）      | 10 (3.3)           | 3 (1.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.7)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 1 (0.3)               |
| 胃不快感<br>（Stomach discomfort）              | 軽度（Mild）      | 5 (1.7)            | 4 (1.4)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 便秘（Constipation）                          | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 6 (2.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 消化不良（Dyspepsia）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 腹部不快感<br>（Abdominal discomfort）           | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼓腸（Flatulence）                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）            | 軽度（Mild）      | 3 (1.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯痛（Toothache）                             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 下腹部痛<br>（Abdominal pain lower）            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 腹部圧痛<br>（Abdominal tenderness）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                                     |               | 299               | 294                  |
| 変色便（Faeces discoloured）                                                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 食中毒（Food poisoning）                                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 腹痛（Abdominal pain）                                                         | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 腹水（Ascites）                                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 胃炎（Gastritis）                                                              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux<br>disease）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 歯肉潰瘍<br>（Gingival ulceration）                                              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 軽度（Mild）      | 16 (5.4)          | 22 (7.5)             |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 15 (5.0)          | 15 (5.1)             |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 4 (1.4)              |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 軽度（Mild）      | 8 (2.7)           | 9 (3.1)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)           | 9 (3.1)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
| 疼痛（Pain）                                                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 4 (1.4)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）                                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 2 (0.7)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 5 (1.7)           | 2 (0.7)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| びくびく感（Feeling jittery）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 3 (1.0)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 胸部不快感<br>（Chest discomfort）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 悪寒（Chills）                                | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 異常感（Feeling abnormal）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 非心臓性胸痛<br>（Non-cardiac chest pain）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 発熱（Pyrexia）                               | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 歩行障害（Gait disturbance）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 倦怠感（Malaise）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 血流感覚<br>（Sensation of blood flow）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 不活発（Sluggishness）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 口渇（Thirst）                                | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 胆石症（Cholelithiasis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                          |               | 299               | 294                  |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 免疫系障害<br>（Immune system disorders）              | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 2 (0.7)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 節足動物咬傷アレルギー<br>（Allergy to arthropod bite）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 薬物過敏症<br>（Drug hypersensitivity）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 過敏症（Hypersensitivity）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 動物アレルギー<br>（Allergy to animal）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 季節性アレルギー<br>（Seasonal allergy）                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 感染症および寄生虫症<br>（Infections and infestations）     | 軽度（Mild）      | 37 (12.4)         | 40 (13.6)            |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 36 (12.0)         | 43 (14.6)            |
|                                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 2 (0.7)              |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                           | 軽度（Mild）      | 16 (5.4)          | 19 (6.5)             |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 13 (4.3)          | 8 (2.7)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
| 上気道感染<br>（Upper respiratory tract<br>infection） | 軽度（Mild）      | 10 (3.3)          | 15 (5.1)             |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)           | 4 (1.4)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| インフルエンザ（Influenza）                              | 軽度（Mild）      | 3 (1.0)           | 4 (1.4)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 8 (2.7)           | 5 (1.7)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| ウイルス性胃腸炎<br>（Gastroenteritis viral）             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 4 (1.4)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)           | 4 (1.4)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 気管支炎（Bronchitis）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯感染（Tooth infection）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膣感染（Vaginal infection） <sup>b)</sup>      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膣真菌症<br>（Vaginal mycosis） <sup>b)</sup>   | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)            | 1 (0.5)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 急性気管支炎<br>（Bronchitis acute）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 癰（Carbuncle）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 憩室炎（Diverticulitis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 耳感染（Ear infection）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感染（Infection）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>               | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|---------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                  |               | 299               | 294                  |
| 喉頭炎（Laryngitis）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 気道感染<br>（Respiratory tract infection）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 鼻炎（Rhinitis）                                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 唾液腺炎（Sialoadenitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）                             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| ウイルス性迷路炎<br>（Viral labyrinthitis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| ウイルス性上気道感染<br>（Viral upper respiratory tract infection） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 無症候性細菌尿<br>（Asymptomatic bacteriuria）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 下気道感染（Lower<br>respiratory tract infection）             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| レンサ球菌性咽頭炎<br>（Pharyngitis streptococcal）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 皮膚感染（Skin infection）                                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | 重症度            | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                               |                | 299                | 294                   |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>(Injury, poisoning and<br>procedural complications) | 軽度 (Mild)      | 2 (0.7)            | 7 (2.4)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 3 (1.0)            | 7 (2.4)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 4 (1.3)            | 1 (0.3)               |
| 転倒 (Fall)                                                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 関節捻挫 (Joint sprain)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 四肢損傷 (Limb injury)                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋挫傷 (Muscle strain)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 動物咬傷 (Animal bite)                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 背部損傷 (Back injury)                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 脳振盪 (Concussion)                                                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 挫傷 (Contusion)                                                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 擦過傷 (Excoriation)                                                    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 顔面骨骨折<br>(Facial bones fracture)                                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 多発性骨折<br>(Multiple fractures)                                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯牙損傷 (Tooth injury)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                             |               | 299               | 294                  |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 関節損傷（Joint injury）                                                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 靱帯損傷（Ligament injury）                                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 過量投与（Overdose）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 処置後痛<br>（Post procedural pain）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 臨床検査（Investigations）                                               | 軽度（Mild）      | 4 (1.3)           | 5 (1.7)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 8 (2.7)           | 5 (1.7)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 4 (1.4)              |
| 血中クレアチニン増加<br>（Blood creatinine increased）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
| 血圧上昇<br>（Blood pressure increased）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 心拍数増加<br>（Heart rate increased）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| アラニン・アミノトランスフ<br>ェラーゼ増加（Alanine<br>aminotransferase increased）     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| アスパラギン酸アミノトラン<br>スフェラーゼ増加（Aspartate<br>aminotransferase increased） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 尿中細菌（Bacteria urine）                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 重症度                                     | プラセボ+<br>エシタロプラム群             | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群          |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                         | 299                           | 294                           |
| 血中アルカリホスファターゼ<br>増加（Blood alkaline<br>phosphatase increased） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖異常<br>（Blood glucose abnormal）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 血中ブドウ糖減少<br>（Blood glucose decreased）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 血圧低下<br>（Blood pressure decreased）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 体温上昇<br>（Body temperature<br>increased）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| グリコヘモグロビン増加<br>（Glycosylated haemoglobin<br>increased）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 眼圧検査<br>（Intraocular pressure test）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 尿検査異常<br>（Urine analysis abnormal）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 体重減少<br>（Weight decreased）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>4 (1.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 体重増加（Weight increased）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 尿中白血球<br>（White blood cells urine）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 血中コレステロール増加<br>（Blood cholesterol increased）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 薬物スクリーニング陽性<br>（Drug screen positive）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度            | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                             |                | 299                | 294                   |
| 肝酵素上昇<br>(Hepatic enzyme increased)                                | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders)                  | 軽度 (Mild)      | 10 (3.3)           | 4 (1.4)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 3 (1.0)            | 5 (1.7)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食欲不振 (Anorexia)                                                    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 3 (1.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食欲減退<br>(Decreased appetite)                                       | 軽度 (Mild)      | 7 (2.3)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 2 (0.7)            | 1 (0.3)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 体液貯留 (Fluid retention)                                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 低カリウム血症<br>(Hypokalaemia)                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食欲亢進<br>(Increased appetite)                                       | 軽度 (Mild)      | 3 (1.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 軽度 (Mild)      | 10 (3.3)           | 14 (4.8)              |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 16 (5.4)           | 15 (5.1)              |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
| 背部痛 (Back pain)                                                    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 5 (1.7)            | 6 (2.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 筋肉痛 (Myalgia)                                                      | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 3 (1.0)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋緊張 (Muscle tightness)                                             | 軽度 (Mild)      | 3 (1.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                    | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                    | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                    | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>       | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                          |               | 299               | 294                  |
| 関節痛（Arthralgia）                                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 筋骨格系胸痛<br>（Musculoskeletal chest pain）          | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 四肢痛（Pain in extremity）                          | 軽度（Mild）      | 3 (1.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 肩痛（Shoulder pain）                               | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
| 鼠径部痛（Groin pain）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 椎間板変性症<br>（Intervertebral disc<br>degeneration） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 筋炎（Myositis）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 頸部腫瘍（Neck mass）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 顎痛（Pain in jaw）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 開口障害（Trismus）                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 側腹部痛（Flank pain）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                 | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                         | 重症度            | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                                                                            |                | 299               | 294                  |
| 筋骨格硬直<br>(Musculoskeletal stiffness)                                                                              | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 2 (0.7)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 骨粗鬆症 (Osteoporosis)                                                                                               | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 良性、悪性および詳細不明の<br>新生物（嚢胞およびポリープ<br>を含む）〔Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl<br>cysts and polyps)〕 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 卵巣癌 (Ovarian cancer) <sup>b)</sup>                                                                                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)                                                                               | 軽度 (Mild)      | 48 (16.1)         | 74 (25.2)            |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 37 (12.4)         | 60 (20.4)            |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 9 (3.0)           | 13 (4.4)             |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                                                                                                  | 軽度 (Mild)      | 10 (3.3)          | 44 (15.0)            |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)           | 25 (8.5)             |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
| 頭痛 (Headache)                                                                                                     | 軽度 (Mild)      | 20 (6.7)          | 27 (9.2)             |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 21 (7.0)          | 24 (8.2)             |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 4 (1.3)           | 6 (2.0)              |
| 傾眠 (Somnolence)                                                                                                   | 軽度 (Mild)      | 9 (3.0)           | 17 (5.8)             |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 11 (3.7)          | 14 (4.8)             |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 2 (0.7)           | 0 (0.0)              |
| 浮動性めまい (Dizziness)                                                                                                | 軽度 (Mild)      | 10 (3.3)          | 9 (3.1)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 4 (1.3)           | 8 (2.7)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
| 鎮静 (Sedation)                                                                                                     | 軽度 (Mild)      | 2 (0.7)           | 2 (0.7)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 4 (1.3)           | 4 (1.4)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
| 錯感覚 (Paraesthesia)                                                                                                | 軽度 (Mild)      | 2 (0.7)           | 5 (1.7)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 注意力障害<br>(Disturbance in attention)                                                                               | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                                                                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                                                                                                   | 高度 (Severe)    | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 嗜眠（Lethargy）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛<br>（Sinus headache）             | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 振戦（Tremor）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 健忘（Amnesia）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 失語症（Aphasia）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 平衡障害（Balance disorder）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 体位性めまい<br>（Dizziness postural）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 企図振戦（Intention tremor）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 意識消失<br>（Loss of consciousness）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 片頭痛（Migraine）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 神経圧迫<br>（Nerve compression）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299                | 294                   |
| 失神（Syncope）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 手根管症候群<br>（Carpal tunnel syndrome）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                       | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ニューロパチー<br>（Neuropathy）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 下肢静止不能症候群<br>（Restless legs syndrome）     | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感覚障害<br>（Sensory disturbance）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 緊張性頭痛<br>（Tension headache）               | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 軽度（Mild）      | 11 (3.7)           | 14 (4.8)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 19 (6.4)           | 24 (8.2)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 14 (4.7)           | 2 (0.7)               |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）              | 軽度（Mild）      | 3 (1.0)            | 7 (2.4)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)            | 9 (3.1)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |
| 歯ぎしり（Bruxism）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 3 (1.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 無オルガズム症<br>（Anorgasmia）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 不安（Anxiety）                               | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 5 (1.7)            | 0 (0.0)               |
| 悪夢（Nightmare）                             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ+<br>エスシタロプラム群            | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                         | 299                           | 294                           |
| 落ち着きのなさ<br>（Restlessness）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| うつ病（Depression）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.7)<br>3 (1.0)<br>1 (0.3) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 幻覚（Hallucination）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 易刺激性（Irritability）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| リビド消失（Loss of libido）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| パニック発作（Panic attack）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>2 (0.7) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 無感情（Apathy）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 情動鈍麻（Blunted affect）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 現実感消失（Derealisation）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 中期不眠症<br>（Middle insomnia）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 病的思考（Morbid thoughts）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                         |               | 299                | 294                   |
| 妄想症（Paranoia）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 睡眠時遊行症<br>（Sleep walking）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 社会恐怖症（Social phobia）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 激越（Agitation）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| アルコール離脱症候群<br>（Alcohol withdrawal<br>syndrome） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 抑うつ気分<br>（Depressed mood）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 抑うつ症状<br>（Depressive symptom）                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 解離性障害<br>（Dissociative disorder）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感情の平板化（Flat affect）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 錯覚（Illusion）                                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 不眠症（Insomnia）                                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 4 (1.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| オルガズム異常<br>（Orgasm abnormal）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| パニック障害<br>（Panic disorder）                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                   | 重症度            | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                      |                | 299                | 294                   |
| 腎および尿路障害<br>(Renal and urinary disorders)                   | 軽度 (Mild)      | 3 (1.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 3 (1.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 血尿 (Haematuria)                                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿閉 (Urinary retention)                                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿異常 (Urine abnormality)                                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 排尿困難 (Dysuria)                                              | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頻尿 (Pollakiuria)                                            | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 排尿躊躇<br>(Urinary hesitation)                                | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and<br>breast disorders) | 軽度 (Mild)      | 2 (0.7)            | 5 (1.7)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 6 (2.0)            | 4 (1.4)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 勃起不全<br>(Erectile dysfunction) <sup>b)</sup>                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 1 (1.0)            | 0 (0.0)               |
| 射精遅延<br>(Ejaculation delayed) <sup>b)</sup>                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 射精障害<br>(Ejaculation disorder) <sup>b)</sup>                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 陰囊痛 (Scrotal pain) <sup>b)</sup>                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                |               | 299                | 294                   |
| 精巣痛（Testicular pain） <sup>b)</sup>                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (1.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhoea） <sup>b)</sup>                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 2 (1.0)            | 1 (0.5)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 不正子宮出血<br>（Metrorrhagia） <sup>b)</sup>                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膺分泌物<br>（Vaginal discharge） <sup>b)</sup>                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>b)</sup>                                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 多嚢胞性卵巣<br>（Polycystic ovaries） <sup>b)</sup>                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 性機能不全<br>（Sexual dysfunction）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膺出血<br>（Vaginal haemorrhage） <sup>b)</sup>                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 軽度（Mild）      | 13 (4.3)           | 15 (5.1)              |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 10 (3.3)           | 11 (3.7)              |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 2 (0.7)            | 3 (1.0)               |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                     | 軽度（Mild）      | 5 (1.7)            | 6 (2.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)            | 6 (2.0)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 副鼻腔うっ血<br>（Sinus congestion）                                          | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)            | 3 (1.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 2 (0.7)            | 2 (0.7)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 咳嗽（Cough）                                                             | 軽度（Mild）      | 5 (1.7)            | 3 (1.0)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.7)               |
|                                                                       | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                  | 重症度           | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                     |               | 299                | 294                   |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 2 (0.7)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| あくび（Yawning）                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 喘息（Asthma）                                                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼻出血（Epistaxis）                                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 低換気（Hypoventilation）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 上気道分泌増加<br>（Increased upper airway<br>secretion）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼻漏（Rhinorrhoea）                                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アレルギー性副鼻腔炎<br>（Allergic sinusitis）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼻乾燥（Nasal dryness）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 副鼻腔分泌過多<br>（Paranasal sinus<br>hypersecretion）             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アレルギー性鼻炎<br>（Rhinitis allergic）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders） | 軽度（Mild）      | 9 (3.0)            | 6 (2.0)               |
|                                                            | 中等度（Moderate） | 7 (2.3)            | 11 (3.7)              |
|                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>エシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 299               | 294                  |
| 寝汗（Night sweats）                          | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 2 (0.7)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
| そう痒症（Pruritus）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 2 (0.7)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 発疹（Rash）                                  | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (1.0)           | 2 (0.7)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| ざ瘡（Acne）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 脱毛症（Alopecia）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 冷汗（Cold sweat）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 皮膚炎（Dermatitis）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                        | 軽度（Mild）      | 2 (0.7)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 爪の障害（Nail disorder）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 丘疹（Rash papular）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 皮膚変色<br>（Skin discolouration）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 1 (0.3)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 接触性皮膚炎<br>（Dermatitis contact）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
| 雀卵斑（Ephelides）                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)           | 0 (0.0)              |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-112 重症度別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | 重症度                                        | プラセボ+<br>エシタロプラム群             | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群          |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                         |                                            | 299                           | 294                           |
| 挫傷発生の増加傾向<br>(Increased tendency to<br>bruise) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 光線過敏性反応<br>(Photosensitivity reaction)         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚刺激 (Skin irritation)                         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 顔面腫脹 (Swelling face)                           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 蕁麻疹 (Urticaria)                                | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血管障害<br>(Vascular disorders)                   | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>4 (1.4)<br>2 (0.7) |
| 高血圧 (Hypertension)                             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>3 (1.0)<br>1 (0.3) |
| ほてり (Hot flush)                                | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3) |
| 低血圧 (Hypotension)                              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 創傷出血<br>(Wound haemorrhage)                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群       | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                                 | 299                     | 294                     |
| 合計                                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 162 (54.2)<br>41 (13.7) | 192 (65.3)<br>36 (12.2) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>4 (1.4)      |
| 貧血（Anaemia）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>2 (0.7)      |
| リンパ節症<br>（Lymphadenopathy）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>1 (0.3)      |
| 血小板減少症<br>（Thrombocytopenia）                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>1 (0.3)      |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 4 (1.3)<br>1 (0.3)      | 1 (0.3)<br>1 (0.3)      |
| 動悸（Palpitations）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.3)<br>1 (0.3)      |
| 心粗動（Cardiac flutter）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 頻脈（Tachycardia）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| <u>耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）</u>                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>1 (0.3)      | 4 (1.4)<br>0 (0.0)      |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)      | 3 (1.0)<br>0 (0.0)      |
| 耳痛（Ear pain）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3)      | 1 (0.3)<br>0 (0.0)      |
| 耳不快感（Ear discomfort）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 回転性めまい（Vertigo）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 11 (3.7)<br>1 (0.3)     | 8 (2.7)<br>3 (1.0)      |
| 霧視（Vision blurred）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>0 (0.0)      | 5 (1.7)<br>1 (0.3)      |
| 流涙増加<br>（Lacrimation increased）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>2 (0.7)      |
| 眼精疲労（Asthenopia）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 1 (0.3)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群    | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |                                                 | 299                   | 294                   |
| 複視（Diplopia）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 視覚障害（Visual disturbance）                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 眼乾燥（Dry eye）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 散瞳（Mydriasis）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 視力低下<br>（Visual acuity reduced）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 87 (29.1)<br>14 (4.7) | 83 (28.2)<br>18 (6.1) |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 28 (9.4)<br>0 (0.0)   | 43 (14.6)<br>3 (1.0)  |
| 悪心（Nausea）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 43 (14.4)<br>1 (0.3)  | 25 (8.5)<br>5 (1.7)   |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 11 (3.7)<br>8 (2.7)   | 17 (5.8)<br>5 (1.7)   |
| 嘔吐（Vomiting）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 8 (2.7)<br>3 (1.0)    | 6 (2.0)<br>2 (0.7)    |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 12 (4.0)<br>5 (1.7)   | 6 (2.0)<br>1 (0.3)    |
| 胃不快感（Stomach discomfort）                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>1 (0.3)    | 5 (1.7)<br>1 (0.3)    |
| 便秘（Constipation）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 7 (2.3)<br>2 (0.7)    | 4 (1.4)<br>0 (0.0)    |
| 消化不良（Dyspepsia）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    | 3 (1.0)<br>1 (0.3)    |
| 腹部不快感<br>（Abdominal discomfort）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3)    | 1 (0.3)<br>2 (0.7)    |
| 鼓腸（Flatulence）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>1 (0.3)    | 2 (0.7)<br>1 (0.3)    |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3)    | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群   | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                                 | 299                  | 294                   |
| 歯痛（Toothache）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>5 (1.7)   | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |
| 下腹部痛<br>（Abdominal pain lower）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 腹部圧痛<br>（Abdominal tenderness）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 変色便（Faeces discoloured）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 食中毒（Food poisoning）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 腹痛（Abdominal pain）                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 腹水（Ascites）                                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胃炎（Gastritis）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux<br>disease）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 歯肉潰瘍（Gingival ulceration）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 22 (7.4)<br>10 (3.3) | 34 (11.6)<br>7 (2.4)  |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 11 (3.7)<br>1 (0.3)  | 16 (5.4)<br>4 (1.4)   |
| 疼痛（Pain）                                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>2 (0.7)    |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>3 (1.0)   | 3 (1.0)<br>1 (0.3)    |
| びくびく感（Feeling jittery）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 悪寒（Chills）                                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                     |                                                 | 299                | 294                   |
| 異常感（Feeling abnormal）                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    |
| 非心臓性胸痛<br>（Non-cardiac chest pain）         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    |
| 発熱（Pyrexia）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>4 (1.3) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |
| 歩行障害（Gait disturbance）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 倦怠感（Malaise）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 血流感覚<br>（Sensation of blood flow）          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 不活発（Sluggishness）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 口渇（Thirst）                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 胆石症（Cholelithiasis）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 免疫系障害<br>（Immune system disorders）         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>2 (0.7) | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    |
| 節足動物咬傷アレルギー<br>（Allergy to arthropod bite） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 薬物過敏症<br>（Drug hypersensitivity）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 過敏症（Hypersensitivity）                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 動物アレルギー<br>（Allergy to animal）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 季節性アレルギー<br>（Seasonal allergy）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群     | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                      |                                                 | 299                   | 294                   |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 16 (5.4)<br>58 (19.4) | 22 (7.5)<br>63 (21.4) |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 10 (3.3)<br>19 (6.4)  | 7 (2.4)<br>21 (7.1)   |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>10 (3.3)   | 7 (2.4)<br>12 (4.1)   |
| インフルエンザ（Influenza）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>11 (3.7)   | 0 (0.0)<br>9 (3.1)    |
| ウイルス性胃腸炎<br>(Gastroenteritis viral)         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    | 1 (0.3)<br>4 (1.4)    |
| 尿路感染<br>(Urinary tract infection)           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    | 1 (0.3)<br>3 (1.0)    |
| 気管支炎（Bronchitis）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>2 (0.7)    |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>5 (1.7)    | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    |
| 単純ヘルペス<br>(Herpes simplex)                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |
| 歯感染（Tooth infection）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |
| 膣感染（Vaginal infection） <sup>c)</sup>        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 膣真菌症（Vaginal mycosis） <sup>c)</sup>         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 急性気管支炎<br>(Bronchitis acute)                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 癰（Carbuncle）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 憩室炎（Diverticulitis）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 耳感染（Ear infection）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                               |                                                 | 299                | 294                   |
| 感染（Infection）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 喉頭炎（Laryngitis）                                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 気道感染<br>（Respiratory tract infection）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 唾液腺炎（Sialoadenitis）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| ウイルス感染（Viral infection）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| ウイルス性迷路炎<br>（Viral labyrinthitis）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| ウイルス性上気道感染<br>（Viral upper respiratory tract<br>infection）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 無症候性細菌尿<br>（Asymptomatic bacteriuria）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 下気道感染（Lower respiratory<br>tract infection）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| レンサ球菌性咽頭炎<br>（Pharyngitis streptococcal）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 皮膚感染（Skin infection）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural<br>complications） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>8 (2.7) | 4 (1.4)<br>11 (3.7)   |
| 転倒（Fall）                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>  | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群   | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                     |                                                 | 299                 | 294                  |
| 筋挫傷（Muscle strain）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>2 (0.7)   |
| 動物咬傷（Animal bite）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 背部損傷（Back injury）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 脳振盪（Concussion）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 挫傷（Contusion）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 擦過傷（Excoriation）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 顔面骨骨折<br>（Facial bones fracture）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 多発性骨折<br>（Multiple fractures）              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 歯牙損傷（Tooth injury）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 関節損傷（Joint injury）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 靱帯損傷（Ligament injury）                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 過量投与（Overdose）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 処置後痛<br>（Post procedural pain）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 臨床検査（Investigations）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 10 (3.3)<br>2 (0.7) | 9 (3.1)<br>5 (1.7)   |
| 血中クレアチニン増加<br>（Blood creatinine increased） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   |
| 血圧上昇<br>（Blood pressure increased）         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                   | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                      |                                                 | 299                | 294                   |
| 心拍数増加<br>(Heart rate increased)                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Alanine aminotransferase increased）     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Aspartate aminotransferase increased） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 尿中細菌（Bacteria urine）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 血中アルカリホスファターゼ増加（Blood alkaline phosphatase increased）       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 血中ブドウ糖異常<br>(Blood glucose abnormal)                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 血中ブドウ糖減少<br>(Blood glucose decreased)                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 血圧低下<br>(Blood pressure decreased)                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 体温上昇<br>(Body temperature increased)                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| グリコヘモグロビン増加<br>(Glycosylated haemoglobin increased)         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 眼圧検査<br>(Intraocular pressure test)                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 尿検査異常<br>(Urine analysis abnormal)                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 体重減少（Weight decreased）                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 4 (1.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 体重増加（Weight increased）                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 尿中白血球<br>(White blood cells urine)                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 血中コレステロール増加<br>(Blood cholesterol increased)                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 薬物スクリーニング陽性<br>(Drug screen positive)                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群   | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                             |                                                 | 299                  | 294                   |
| 肝酵素上昇<br>(Hepatic enzyme increased)                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders)                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 13 (4.3)<br>0 (0.0)  | 8 (2.7)<br>1 (0.3)    |
| 食欲不振（Anorexia）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 4 (1.4)<br>1 (0.3)    |
| 食欲減退（Decreased appetite）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 9 (3.0)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 体液貯留（Fluid retention）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 低カリウム血症<br>(Hypokalaemia)                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 食欲亢進（Increased appetite）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 4 (1.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 12 (4.0)<br>16 (5.4) | 16 (5.4)<br>13 (4.4)  |
| 背部痛（Back pain）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>3 (1.0)   | 3 (1.0)<br>5 (1.7)    |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 1 (0.3)<br>3 (1.0)    |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>3 (1.0)    |
| 筋緊張（Muscle tightness）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 4 (1.3)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 頸部痛（Neck pain）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 関節痛（Arthralgia）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 4 (1.3)<br>2 (0.7)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 筋骨格系胸痛<br>(Musculoskeletal chest pain)                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>2 (0.7)   | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>3 (1.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 肩痛（Shoulder pain）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>4 (1.3)   | 1 (0.3)<br>1 (0.3)    |
| 鼠径部痛（Groin pain）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                               | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群     | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| 解析対象例数                                                                                                  |                                                 | 299                   | 294                    |
| 椎間板変性症（Intervertebral disc degeneration）                                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.3)     |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                                                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)     |
| 筋炎（Myositis）                                                                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.3)     |
| 頸部腫瘍（Neck mass）                                                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)     |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                                                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.3)     |
| 顎痛（Pain in jaw）                                                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)     |
| 開口障害（Trismus）                                                                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>0 (0.0)     |
| 側腹部痛（Flank pain）                                                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (0.7)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 骨粗鬆症（Osteoporosis）                                                                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>〔Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)〕 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 卵巣癌（Ovarian cancer） <sup>c)</sup>                                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 神経系障害<br>（Nervous system disorders）                                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 82 (27.4)<br>12 (4.0) | 136 (46.3)<br>11 (3.7) |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 11 (3.7)<br>0 (0.0)   | 71 (24.1)<br>0 (0.0)   |
| 頭痛（Headache）                                                                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 36 (12.0)<br>9 (3.0)  | 49 (16.7)<br>8 (2.7)   |
| 傾眠（Somnolence）                                                                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 22 (7.4)<br>0 (0.0)   | 29 (9.9)<br>2 (0.7)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 14 (4.7)<br>0 (0.0)   | 17 (5.8)<br>2 (0.7)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |                                                 | 299                | 294                   |
| 鎮静（Sedation）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>0 (0.0) | 7 (2.4)<br>0 (0.0)    |
| 錯感覚（Paraesthesia）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 3 (1.0)<br>2 (0.7)    |
| 注意力障害<br>（Disturbance in attention）       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>2 (0.7)    |
| 嗜眠（Lethargy）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 3 (1.0)<br>0 (0.0)    |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛<br>（Sinus headache）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>2 (0.7)    |
| 振戦（Tremor）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 健忘（Amnesia）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 失語症（Aphasia）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 平衡障害（Balance disorder）                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 体位性めまい<br>（Dizziness postural）            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 企図振戦（Intention tremor）                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 意識消失<br>（Loss of consciousness）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 片頭痛（Migraine）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 神経圧迫（Nerve compression）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 失神（Syncope）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 手根管症候群<br>（Carpal tunnel syndrome）        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群    | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                    |                                                 | 299                  | 294                  |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| ニューロパチー（Neuropathy）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 下肢静止不能症候群<br>（Restless legs syndrome）     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感覚障害（Sensory disturbance）                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 緊張性頭痛<br>（Tension headache）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 37 (12.4)<br>7 (2.3) | 38 (12.9)<br>2 (0.7) |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 7 (2.3)<br>1 (0.3)   | 16 (5.4)<br>0 (0.0)  |
| 歯ぎしり（Bruxism）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 4 (1.4)<br>0 (0.0)   |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 不安（Anxiety）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 8 (2.7)<br>3 (1.0)   | 1 (0.3)<br>2 (0.7)   |
| 悪夢（Nightmare）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>1 (0.3)   |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| うつ病（Depression）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 5 (1.7)<br>1 (0.3)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| 幻覚（Hallucination）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| 易刺激性（Irritability）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| リビドー消失（Loss of libido）                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| パニック発作（Panic attack）                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>2 (0.7)   | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群 | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                         |                                                 | 299                | 294                   |
| 無感情（Apathy）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 情動鈍麻（Blunted affect）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 現実感消失（Derealisation）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 中期不眠症（Middle insomnia）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 病的思考（Morbid thoughts）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 妄想症（Paranoia）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 睡眠時遊行症（Sleep walking）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 社会恐怖症（Social phobia）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 激越（Agitation）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| アルコール離脱症候群<br>（Alcohol withdrawal<br>syndrome） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 抑うつ症状<br>（Depressive symptom）                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 解離性障害<br>（Dissociative disorder）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 感情の平板化（Flat affect）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 錯覚（Illusion）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 不眠症（Insomnia）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| オルガズム異常<br>（Orgasm abnormal）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| パニック障害（Panic disorder）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群  | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                   |                                                 | 299                | 294                  |
| 腎および尿路障害<br>(Renal and urinary disorders)                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.7)<br>0 (0.0)   |
| 血尿（Haematuria）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 尿閉（Urinary retention）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 尿異常（Urine abnormality）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 排尿困難（Dysuria）                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 頻尿（Pollakiuria）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 排尿躊躇（Urinary hesitation）                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and breast disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 6 (2.0)<br>3 (1.0) | 6 (2.0)<br>3 (1.0)   |
| 勃起不全<br>(Erectile dysfunction) <sup>c)</sup>             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (1.0)<br>0 (0.0) | 2 (2.0)<br>0 (0.0)   |
| 射精遅延<br>(Ejaculation delayed) <sup>c)</sup>              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 射精障害<br>(Ejaculation disorder) <sup>c)</sup>             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (1.0)   |
| 陰囊痛（Scrotal pain） <sup>c)</sup>                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (1.0)   |
| 精巣痛（Testicular pain） <sup>c)</sup>                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 月経困難症（Dysmenorrhoea） <sup>c)</sup>                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>c)</sup>                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)   |
| 膣分泌物（Vaginal discharge） <sup>c)</sup>                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)   |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>c)</sup>                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 多嚢胞性卵巣<br>(Polycystic ovaries) <sup>c)</sup>             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エスシタロプラム群   | エスゾピクロン+<br>エスシタロプラム群 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                                 | 299                  | 294                   |
| 性機能不全<br>（Sexual dysfunction）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 膣出血（Vaginal haemorrhage） <sup>c)</sup>                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 13 (4.3)<br>12 (4.0) | 14 (4.8)<br>15 (5.1)  |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>4 (1.3)   | 6 (2.0)<br>7 (2.4)    |
| 副鼻腔うっ血<br>（Sinus congestion）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>4 (1.3)   | 2 (0.7)<br>3 (1.0)    |
| 咳嗽（Cough）                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 5 (1.7)<br>3 (1.0)   | 1 (0.3)<br>3 (1.0)    |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.3)<br>2 (0.7)    |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| あくび（Yawning）                                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.7)<br>0 (0.0)    |
| 喘息（Asthma）                                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 低換気（Hypoventilation）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 上気道分泌増加（Increased<br>upper airway secretion）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| 鼻漏（Rhinorrhoea）                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)    |
| アレルギー性副鼻腔炎<br>（Allergic sinusitis）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 鼻乾燥（Nasal dryness）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 副鼻腔分泌過多（Paranasal sinus<br>hypersecretion）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>               | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群  | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                                  |                                                 | 299                | 294                  |
| アレルギー性鼻炎<br>(Rhinitis allergic)                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚および皮下組織障害<br>(Skin and subcutaneous tissue disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 8 (2.7)<br>8 (2.7) | 13 (4.4)<br>5 (1.7)  |
| 寝汗（Night sweats）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 4 (1.4)<br>0 (0.0)   |
| そう痒症（Pruritus）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 発疹（Rash）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.0)<br>2 (0.7) | 2 (0.7)<br>1 (0.3)   |
| ざ瘡（Acne）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)   |
| 脱毛症（Alopecia）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 冷汗（Cold sweat）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 爪の障害（Nail disorder）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 丘疹（Rash papular）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚変色（Skin discolouration）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)   |
| 接触性皮膚炎<br>(Dermatitis contact)                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 雀卵斑（Ephelides）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 挫傷発生の増加傾向<br>(Increased tendency to bruise)             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 光線過敏性反応<br>(Photosensitivity reaction)                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 皮膚刺激（Skin irritation）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-113 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-902 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ+<br>エシタロプラム群  | エスゾピクロン+<br>エシタロプラム群 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                    |                                                 | 299                | 294                  |
| 顔面腫脹（Swelling face）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 蕁麻疹（Urticaria）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 血管障害（Vascular disorders）                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (0.7)<br>1 (0.3) | 3 (1.0)<br>4 (1.4)   |
| 高血圧（Hypertension）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>4 (1.4)   |
| ほてり（Hot flush）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (1.0)<br>0 (0.0)   |
| 低血圧（Hypotension）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 創傷出血<br>（Wound haemorrhage）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.13 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-114 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-060 試験）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                          | プラセボ群        |                   | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用                                                                       | 有害事象         | 副作用 <sup>b)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>b)</sup> |
| 解析対象例数                                                                         | 31           |                   | 31                |                   |
| 合計                                                                             | 7 (22.6)[10] | 4 (12.9) [5]      | 16 (51.6)[27]     | 14 (45.2)[25]     |
| <u>胃腸障害（Gastrointestinal disorders）</u>                                        | 1 (3.2) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 8 (25.8) [8]      | 8 (25.8) [8]      |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 7 (22.6) [7]      | 7 (22.6) [7]      |
| 悪心（Nausea）                                                                     | 1 (3.2) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>全身障害および投与局所様態（General disorders<br/>and administration site conditions）</u> | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 5 (16.1) [6]      | 5 (16.1) [6]      |
| 疲労（Fatigue）                                                                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 4 (12.9) [5]      | 4 (12.9) [5]      |
| 嗜眠（Lethargy）                                                                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness）                                             | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>神経系障害（Nervous system disorders）</u>                                         | 2 (6.5) [2]  | 2 (6.5) [2]       | 5 (16.1) [7]      | 4 (12.9) [6]      |
| 健忘（Amnesia）                                                                    | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 協調運動異常（Coordination abnormal）                                                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 頭痛（Headache）                                                                   | 2 (6.5) [2]  | 2 (6.5) [2]       | 2 (6.5) [2]       | 1 (3.2) [1]       |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 回転性めまい（Vertigo）                                                                | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| <u>精神障害（Psychiatric disorders）</u>                                             | 1 (3.2) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 3 (9.7) [3]       | 3 (9.7) [3]       |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 錯覚（Illusion）                                                                   | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 傾眠（Somnolence）                                                                 | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 易刺激性（Irritability）                                                             | 1 (3.2) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>呼吸器、胸郭および縦隔障害<br/>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）</u>     | 2 (6.5) [2]  | 1 (3.2) [1]       | 2 (6.5) [2]       | 2 (6.5) [2]       |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                               | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                                  | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 1 (3.2) [1]       |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                           | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| あくび（Yawning）                                                                   | 1 (3.2) [1]  | 1 (3.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>皮膚および皮下組織障害<br/>（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u>                | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚刺激（Skin irritation）                                                          | 0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]       | 1 (3.2) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                                | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>免疫系障害（Immune system disorders）</u>                                          | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）                                                     | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning<br/>and procedural complications）</u>       | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 節足動物刺傷（Arthropod sting）                                                        | 1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.4.7 の表 4、表 6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「関連あり（yes）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-115 重症度別の有害事象発現率（外国 190-060 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 重症度                       | プラセボ群                       | エスゾピクロン<br>3 mg 群             |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                           | 31                          | 31                            |
| 合計                                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 7 (22.6) [9]<br>1 (3.2) [1] | 16 (51.6) [25]<br>2 (6.5) [2] |
| 胃腸障害<br>(Gastrointestinal disorders)                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 6 (19.4) [6]<br>2 (6.5) [2]   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 5 (16.1) [5]<br>2 (6.5) [2]   |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and<br>administration site conditions) | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>1 (3.2) [1]  | 5 (19.4) [6]<br>0 (0.0) [0]   |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 4 (16.1) [5]<br>0 (0.0) [0]   |
| 嗜眠（Lethargy）                                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| インフルエンザ様疾患<br>(Influenza like illness)                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>1 (3.2) [1]  | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]    |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 2 (6.5) [2]<br>0 (0.0) [0]  | 5 (22.6) [7]<br>0 (0.0) [0]   |
| 健忘（Amnesia）                                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 協調運動異常<br>(Coordination abnormal)                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 注意力障害<br>(Disturbance in attention)                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 頭痛（Headache）                                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 2 (6.5) [2]<br>0 (0.0) [0]  | 2 (6.5) [2]<br>0 (0.0) [0]    |
| 落ち着きのなさ<br>(Restlessness)                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 回転性めまい（Vertigo）                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 精神障害<br>(Psychiatric disorders)                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]  | 3 (9.7) [3]<br>0 (0.0) [0]    |
| 抑うつ気分<br>(Depressed mood)                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |
| 錯覚（Illusion）                                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0]  | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0]    |

（添付資料 5.3.5.4.7 の表 5 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-115 重症度別の有害事象発現率（外国 190-060 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 重症度                       | プラセボ群                      | エスゾピクロン<br>3 mg 群          |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                           | 31                         | 31                         |
| 傾眠（Somnolence）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 易刺激性（Irritability）                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 2 (6.5) [2]<br>0 (0.0) [0] | 2 (6.5) [2]<br>0 (0.0) [0] |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| あくび（Yawning）                                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚刺激（Skin irritation）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 免疫系障害<br>（Immune system disorders）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 季節性アレルギー<br>（Seasonal allergy）                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and<br>procedural complications）  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |
| 節足動物刺傷<br>（Arthropod sting）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate） | 1 (3.2) [1]<br>0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0]<br>0 (0.0) [0] |

（添付資料 5.3.5.4.7 の表 5 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.8.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                        | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                              | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                       | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                           | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 貧血 (Anaemia)                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy)                                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>心臓障害 (Cardiac disorders)</u>                              | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 動悸 (Palpitations)                                            | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 心房細動 (Atrial fibrillation)                                   | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)</u>                | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (2.1) [4]       | 2 (1.0) [2]       |
| 回転性めまい (Vertigo)                                             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 耳痛 (Ear pain)                                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 耳鳴 (Tinnitus)                                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| <u>眼障害 (Eye disorders)</u>                                   | 2 (1.0) [3]     | 0 (0.0) [0]       | 5 (2.6) [6]       | 5 (2.6) [6]       |
| 霧視 (Vision blurred)                                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 眼瞼痙攣 (Blepharospasm)                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 白内障 (Cataract)                                               | 1 (0.5) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 複視 (Diplopia)                                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼乾燥 (Dry eye)                                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 眼刺激 (Eye irritation)                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 眼そう痒症 (Eye pruritus)                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                     | 17 (8.8) [35]   | 12 (6.2) [26]     | 29 (14.9) [42]    | 19 (9.8) [27]     |
| 下痢 (Diarrhoea)                                               | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 9 (4.6) [13]      | 7 (3.6) [11]      |
| 胃不快感 (Stomach discomfort)                                    | 3 (1.5) [7]     | 3 (1.5) [6]       | 6 (3.1) [7]       | 4 (2.1) [5]       |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                                             | 4 (2.1) [4]     | 3 (1.5) [3]       | 4 (2.1) [5]       | 4 (2.1) [5]       |
| 悪心 (Nausea)                                                  | 3 (1.5) [6]     | 3 (1.5) [5]       | 4 (2.1) [4]       | 3 (1.5) [3]       |
| 腹痛 (Abdominal pain)                                          | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 消化不良 (Dyspepsia)                                             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [4]       | 2 (1.0) [2]       |
| 胃食道逆流性疾患<br>(Gastroesophageal reflux disease)                | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 嘔吐 (Vomiting)                                                | 2 (1.0) [5]     | 2 (1.0) [4]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腹部不快感 (Abdominal discomfort)                                 | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 上腹部痛 (Abdominal pain upper)                                  | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 便秘 (Constipation)                                            | 2 (1.0) [3]     | 1 (0.5) [2]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腹部膨満 (Abdominal distension)                                  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腹部ヘルニア (Abdominal hernia)                                    | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |

(添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「おそらく関連なし (unlikely)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため, 副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                 | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                 | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                     | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 穿孔性虫垂炎（Appendicitis perforated）                                        | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 鼓腸（Flatulence）                                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯肉痛（Gingival pain）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 口腔内痛（Oral pain）                                                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯痛（Toothache）                                                          | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders<br>and administration site conditions） | 10 (5.2) [11]   | 9 (4.6) [9]       | 15 (7.7) [22]     | 8 (4.1) [14]      |
| 疲労（Fatigue）                                                            | 3 (1.5) [3]     | 3 (1.5) [3]       | 5 (2.6) [5]       | 4 (2.1) [4]       |
| 疼痛（Pain）                                                               | 3 (1.5) [4]     | 2 (1.0) [2]       | 4 (2.1) [5]       | 2 (1.0) [3]       |
| 非心臓性胸痛（Non-cardiac chest pain）                                         | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                               | 2 (1.0) [2]     | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 発熱（Pyrexia）                                                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 無力症（Asthenia）                                                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness）                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 易刺激性（Irritability）                                                     | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 不活発（Sluggishness）                                                      | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [2]       | 1 (0.5) [2]       |
| 腫脹（Swelling）                                                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）                                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [3]       | 1 (0.5) [2]       |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 胆石症（Cholelithiasis）                                                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 免疫系障害（Immune system disorders）                                         | 4 (2.1) [4]     | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 過敏症（Hypersensitivity）                                                  | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 季節性アレルギー（Seasonal allergy）                                             | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 節足動物刺傷アレルギー<br>（Allergy to arthropod sting）                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 植物アレルギー（Allergy to plants）                                             | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感染症および寄生虫症<br>（Infections and infestations）                            | 35 (18.0) [39]  | 18 (9.3) [19]     | 30 (15.5) [33]    | 12 (6.2) [12]     |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                                  | 12 (6.2) [13]   | 8 (4.1) [8]       | 11 (5.7) [11]     | 6 (3.1) [6]       |
| インフルエンザ（Influenza）                                                     | 5 (2.6) [5]     | 4 (2.1) [4]       | 4 (2.1) [4]       | 2 (1.0) [2]       |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                               | 3 (1.5) [4]     | 3 (1.5) [4]       | 4 (2.1) [4]       | 0 (0.0) [0]       |
| 耳感染（Ear infection）                                                     | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                           | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                          | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                          | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                              | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                                                   | 3 (1.5) [3]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                                                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                                            | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                                                             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 下気道感染（Lower respiratory tract infection）                                        | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 肺炎（Pneumonia）                                                                   | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻炎（Rhinitis）                                                                    | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                                                 | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| ウイルス感染（Viral infection）                                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼感染（Eye infection）                                                              | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 真菌感染（Fungal infection）                                                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| ウイルス性胃腸炎（Gastroenteritis viral）                                                 | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                                          | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 腎感染（Kidney infection）                                                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 限局性感染（Localised infection）                                                      | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 歯感染（Tooth infection）                                                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>傷害、中毒および処置合併症</u><br><u>(Injury, poisoning and procedural complications)</u> | 6 (3.1) [7]     | 5 (2.6) [6]       | 7 (3.6) [8]       | 1 (0.5) [2]       |
| 転倒（Fall）                                                                        | 1 (0.5) [2]     | 1 (0.5) [2]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                                           | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 背部損傷（Back injury）                                                               | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 足骨折（Foot fracture）                                                              | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼内異物（Foreign body in eye）                                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 手骨折（Hand fracture）                                                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                              | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                              | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 上肢骨折（Upper limb fracture）                                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>臨床検査（Investigations）</u>                                                     | 3 (1.5) [6]     | 1 (0.5) [4]       | 9 (4.6) [15]      | 6 (3.1) [7]       |
| 血中クレアチニン増加<br>(Blood creatinine increased)                                      | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                              | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                             | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                             | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                 | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 血中ブドウ糖増加（Blood glucose increased）                                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 血中尿素増加（Blood urea increased）                                       | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 心拍数増加（Heart rate increased）                                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 白血球数増加（White blood cell count increased）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）        | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Aspartate aminotransferase increased）    | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 好塩基球数増加（Basophil count increased）                                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血中ビリルビン増加（Blood bilirubin increased）                               | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血中リン増加（Blood phosphorus increased）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 好酸球数増加（Eosinophil count increased）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| リンパ球数増加（Lymphocyte count increased）                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 好中球数増加（Neutrophil count increased）                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 体重減少（Weight decreased）                                             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 白血球数減少（White blood cell count decreased）                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 代謝および栄養障害<br>（Metabolism and nutrition disorders）                  | 3 (1.5) [3]     | 1 (0.5) [1]       | 4 (2.1) [5]       | 2 (1.0) [3]       |
| 痛風（Gout）                                                           | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 食欲不振（Anorexia）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                                             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 高血糖（Hyperglycaemia）                                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 低カルシウム血症（Hypocalcaemia）                                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低血糖症（Hypoglycaemia）                                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低カリウム血症（Hypokalaemia）                                              | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>（Musculoskeletal and connective tissue disorders） | 25 (12.9) [29]  | 10 (5.2) [13]     | 18 (9.3) [25]     | 11 (5.7) [13]     |
| 背部痛（Back pain）                                                     | 8 (4.1) [8]     | 4 (2.1) [4]       | 3 (1.5) [3]       | 1 (0.5) [1]       |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                       | 5 (2.6) [6]     | 3 (1.5) [4]       | 2 (1.0) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 関節痛（Arthralgia）                                                    | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (2.1) [6]       | 2 (1.0) [2]       |
| 筋痙攣（Muscle spasms）                                                 | 3 (1.5) [3]     | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [3]       | 2 (1.0) [3]       |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                             | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 頸部痛（Neck pain）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 2 (1.0) [2]       |
| 筋骨格痛（Musculoskeletal pain）                                         | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                   | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                                                  | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                                                                  | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                                                      | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 筋骨格硬直（Musculoskeletal stiffness）                                                                        | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 滑液嚢腫（Synovial cyst）                                                                                     | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 滑液包炎（Bursitis）                                                                                          | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節硬直（Joint stiffness）                                                                                   | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節腫脹（Joint swelling）                                                                                    | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                                                                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                                                                                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 骨減少症（Osteopenia）                                                                                        | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 足底筋膜炎（Plantar fasciitis）                                                                                | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 多発性関節炎（Polyarthritis）                                                                                   | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 眼球内黒色腫（Intraocular melanoma）                                                                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                                                         | 33 (17.0) [62]  | 26 (13.4) [51]    | 60 (30.9) [117]   | 58 (29.9) [108]   |
| 頭痛（Headache）                                                                                            | 24 (12.4) [45]  | 21 (10.8) [39]    | 27 (13.9) [51]    | 25 (12.9) [43]    |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                         | 3 (1.5) [4]     | 3 (1.5) [4]       | 24 (12.4) [35]    | 24 (12.4) [35]    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                       | 3 (1.5) [3]     | 2 (1.0) [2]       | 8 (4.1) [16]      | 8 (4.1) [15]      |
| 傾眠（Somnolence）                                                                                          | 4 (2.1) [5]     | 3 (1.5) [4]       | 5 (2.6) [5]       | 5 (2.6) [5]       |
| 嗜眠（Lethargy）                                                                                            | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [3]       | 2 (1.0) [3]       |
| 記憶障害（Memory impairment）                                                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 錯感覚（Paraesthesia）                                                                                       | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [2]       | 1 (0.5) [2]       |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛（Sinus headache）                                                                               | 2 (1.0) [2]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 失認症（Agnosia）                                                                                            | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 本態性振戦（Essential tremor）                                                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                                                                                         | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 精神障害（Psychiatric disorders）                                                                             | 5 (2.6) [7]     | 3 (1.5) [4]       | 10 (5.2) [18]     | 8 (4.1) [16]      |
| 不安（Anxiety）                                                                                             | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 4 (2.1) [6]       | 4 (2.1) [6]       |
| 神経過敏（Nervousness）                                                                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 3 (1.5) [3]       | 3 (1.5) [3]       |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                                                                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| うつ病（Depression）                                                                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 不眠症（Insomnia）                                                                                           | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                                                                                   | 1 (0.5) [2]     | 1 (0.5) [2]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 自殺既遂（Completed suicide）                                                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                              | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                             | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                                             | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                                                 | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                                              | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 幻覚（Hallucination）                                                  | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 気分変化（Mood altered）                                                 | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 悪夢（Nightmare）                                                      | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）                              | 3 (1.5) [4]     | 1 (0.5) [1]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 膀胱痛（Bladder pain）                                                  | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血尿（Haematuria）                                                     | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 頻尿（Pollakiuria）                                                    | 1 (0.5) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腹圧性尿失禁（Stress urinary incontinence）                                | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿臭異常（Urine odour abnormal）                                         | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders）           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 乳房痛（Breast pain）                                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 直腸瘤（Rectocele）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 11 (5.7) [15]   | 5 (2.6) [5]       | 14 (7.2) [17]     | 9 (4.6) [11]      |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 5 (2.6) [5]     | 2 (1.0) [2]       | 5 (2.6) [5]       | 4 (2.1) [4]       |
| 咽喉頭疼痛（Pharyngolaryngeal pain）                                      | 4 (2.1) [4]     | 1 (0.5) [1]       | 5 (2.6) [5]       | 3 (1.5) [3]       |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 咽喉刺激感（Throat irritation）                                           | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 発声障害（Dysphonia）                                                    | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                     | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 喀血（Haemoptysis）                                                    | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔分泌過多（Paranasal sinus hypersecretion）                            | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 後鼻漏（Postnasal drip）                                                | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔うっ血（Sinus congestion）                                           | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 喘鳴（Wheezing）                                                       | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders）            | 6 (3.1) [7]     | 4 (2.1) [5]       | 7 (3.6) [8]       | 3 (1.5) [4]       |
| 発疹（Rash）                                                           | 4 (2.1) [5]     | 3 (1.5) [4]       | 2 (1.0) [2]       | 1 (0.5) [1]       |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                                 | 1 (0.5) [1]     | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| そう痒症（Pruritus）                                                     | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                                   | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-116 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>          | プラセボ群           |                   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |                   |
|------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                | 有害事象            | 副作用 <sup>c)</sup> | 有害事象              | 副作用 <sup>c)</sup> |
| 解析対象例数                                         | 194             |                   | 194               |                   |
| 合計                                             | 98 (50.5) [239] | 59 (30.4) [148]   | 115 (59.3) [336]  | 88 (45.4) [233]   |
| 寝汗（Night sweats）                               | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 光線過敏性反応（Photosensitivity reaction）             | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 丘疹（Rash papular）                               | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 外科および内科処置<br>（Surgical and medical procedures） | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 白内障手術（Cataract operation）                      | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 血管障害（Vascular disorders）                       | 2 (1.0) [2]     | 0 (0.0) [0]       | 2 (1.0) [2]       | 2 (1.0) [2]       |
| 高血圧（Hypertension）                              | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 動脈硬化症（Arteriosclerosis）                        | 0 (0.0) [0]     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.5) [1]       | 1 (0.5) [1]       |
| 血腫（Haematoma）                                  | 1 (0.5) [1]     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.1 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)本試験の治験総括報告書には副作用の集計は含まれていないため，副作用の再集計を行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 重症度                                     | プラセボ群                             | エスゾピクロン<br>2 mg 群                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                         | 194                               | 194                                |
| 合計                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 32 (16.5)<br>60 (30.9)<br>6 (3.1) | 48 (24.7)<br>51 (26.3)<br>16 (8.2) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 貧血（Anaemia）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| リンパ節症<br>(Lymphadenopathy)                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 動悸（Palpitations）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 心房細動（Atrial fibrillation）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| <u>耳および迷路障害</u><br>(Ear and labyrinth disorders)             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0)      |
| 回転性めまい（Vertigo）                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)      |
| 耳痛（Ear pain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)      |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)      |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)     | 3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)      |
| 霧視（Vision blurred）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>2 mg 群              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                         | 194                            | 194                            |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 白内障（Cataract）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 複視（Diplopia）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 眼乾燥（Dry eye）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 眼刺激（Eye irritation）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 眼そう痒症（Eye pruritus）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 12 (6.2)<br>4 (2.1)<br>1 (0.5) | 19 (9.8)<br>9 (4.6)<br>1 (0.5) |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 6 (3.1)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5)  |
| 胃不快感<br>（Stomach discomfort）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 5 (2.6)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 口内乾燥（Dry mouth）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 悪心（Nausea）                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 2 (1.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0)  |
| 腹痛（Abdominal pain）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 消化不良（Dyspepsia）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>        | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                                         | 194                           | 194                           |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux<br>disease） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 嘔吐（Vomiting）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腹部不快感<br>（Abdominal discomfort）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 便秘（Constipation）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腹部ヘルニア<br>（Abdominal hernia）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 穿孔性虫垂炎<br>（Appendicitis perforated）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼓腸（Flatulence）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 歯肉痛（Gingival pain）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口腔内痛（Oral pain）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 歯痛（Toothache）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                                                     |               | 194     | 194               |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 軽度（Mild）      | 7 (3.6) | 11 (5.7)          |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 2 (1.0) | 2 (1.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.5) | 2 (1.0)           |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 軽度（Mild）      | 2 (1.0) | 2 (1.0)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 2 (1.0)           |
| 疼痛（Pain）                                                                   | 軽度（Mild）      | 2 (1.0) | 4 (2.1)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 非心臓性胸痛<br>（Non-cardiac chest pain）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）                                               | 軽度（Mild）      | 2 (1.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 発熱（Pyrexia）                                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 2 (1.0)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胸部不快感<br>（Chest discomfort）                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 易刺激性（Irritability）                                                         | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 不活発（Sluggishness）                                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 腫脹（Swelling）                                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                            | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                            | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 重症度            | プラセボ群     | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------------|----------------|-----------|-------------------|
| 解析対象例数                                       |                | 194       | 194               |
| 肝胆道系障害<br>(Hepatobiliary disorders)          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 胆嚢炎 (Cholecystitis)                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
| 胆石症 (Cholelithiasis)                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 免疫系障害<br>(Immune system disorders)           | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 3 (1.5)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 過敏症 (Hypersensitivity)                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 2 (1.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 季節性アレルギー<br>(Seasonal allergy)               | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 節足動物刺傷アレルギー<br>(Allergy to arthropod sting)  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 植物アレルギー<br>(Allergy to plants)               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations)  | 軽度 (Mild)      | 13 (6.7)  | 13 (6.7)          |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 21 (10.8) | 17 (8.8)          |
|                                              | 高度 (Severe)    | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)                       | 軽度 (Mild)      | 7 (3.6)   | 7 (3.6)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 5 (2.6)   | 4 (2.1)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| インフルエンザ (Influenza)                          | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 4 (2.1)   | 4 (2.1)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 上気道感染<br>(Upper respiratory tract infection) | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 4 (2.1)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 3 (1.5)   | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |
| 耳感染 (Ear infection)                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5)   | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)   | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------------|----------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                       |                | 194     | 194               |
| 尿路感染<br>(Urinary tract infection)            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 3 (1.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 気管支炎 (Bronchitis)                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 胃腸炎 (Gastroenteritis)                        | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 帯状疱疹 (Herpes zoster)                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 1 (0.5)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 下気道感染<br>(Lower respiratory tract infection) | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 肺炎 (Pneumonia)                               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
| 鼻炎 (Rhinitis)                                | 軽度 (Mild)      | 2 (1.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 副鼻腔炎 (Sinusitis)                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 2 (1.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| ウイルス感染<br>(Viral infection)                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 2 (1.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 蜂巣炎 (Cellulitis)                             | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 眼感染 (Eye infection)                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 真菌感染 (Fungal infection)                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| ウイルス性胃腸炎<br>(Gastroenteritis viral)          | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                    | 重症度            | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                                                                       |                | 194     | 194               |
| 単純ヘルペス<br>(Herpes simplex)                                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 腎感染 (Kidney infection)                                                                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 限局性感染<br>(Localised infection)                                                               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 歯膿瘍 (Tooth abscess)                                                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 歯感染 (Tooth infection)                                                                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| <u>傷害, 中毒および処置合併症</u><br>( <u>Injury, poisoning and</u><br><u>procedural complications</u> ) | 軽度 (Mild)      | 3 (1.5) | 2 (1.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 3 (1.5) | 5 (2.6)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 転倒 (Fall)                                                                                    | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) | 2 (1.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 皮膚裂傷 (Skin laceration)                                                                       | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 背部損傷 (Back injury)                                                                           | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 足骨折 (Foot fracture)                                                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 眼内異物<br>(Foreign body in eye)                                                                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 手骨折 (Hand fracture)                                                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 関節捻挫 (Joint sprain)                                                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                                                              | 高度 (Severe)    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                             |                                         | 194                           | 194                           |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 上肢骨折<br>（Upper limb fracture）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 臨床検査（Investigations）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0) | 6 (3.1)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5) |
| 血中クレアチニン増加<br>（Blood creatinine increased）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中尿素増加<br>（Blood urea increased）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心拍数増加<br>（Heart rate increased）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 白血球数増加<br>（White blood cell count<br>increased）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| アラニン・アミノトランスフ<br>ェラーゼ増加（Alanine<br>aminotransferase increased）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトラン<br>スフェラーゼ増加（Aspartate<br>aminotransferase increased） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 好塩基球数増加（Basophil<br>count increased）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>            | 重症度                                        | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                               |                                            | 194                           | 194                           |
| 血中ビリルビン増加<br>(Blood bilirubin increased)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中リン増加<br>(Blood phosphorus<br>increased)            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 好酸球数増加 (Eosinophil<br>count increased)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| リンパ球数増加 (Lymphocyte<br>count increased)              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 好中球数増加 (Neutrophil<br>count increased)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 体重減少 (Weight<br>decreased)                           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 白血球数減少 (White blood<br>cell count decreased)         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition<br>disorders) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 痛風 (Gout)                                            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 食欲不振 (Anorexia)                                      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 高血糖 (Hyperglycaemia)                                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低カルシウム血症<br>(Hypocalcaemia)                          | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 重症度                                     | プラセボ群                          | エスゾピクロン<br>2 mg 群              |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                         | 194                            | 194                            |
| 低血糖症（Hypoglycaemia）                                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 低カリウム血症<br>（Hypokalaemia）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>（Musculoskeletal and<br>connective tissue disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 16 (8.2)<br>9 (4.6)<br>0 (0.0) | 7 (3.6)<br>10 (5.2)<br>1 (0.5) |
| 背部痛（Back pain）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0)  | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 関節痛（Arthralgia）                                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>1 (0.5)  |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0)  |
| 頸部痛（Neck pain）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格痛<br>（Musculoskeletal pain）                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格硬直<br>（Musculoskeletal stiffness）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 滑液嚢腫（Synovial cyst）                                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 滑液包炎（Bursitis）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                                       | 重症度                                     | プラセボ群                           | エスゾピクロン<br>2 mg 群                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                                                                                                          |                                         | 194                             | 194                              |
| 関節硬直（Joint stiffness）                                                                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 関節腫脹（Joint swelling）                                                                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                                                                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)    |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                                                                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 骨減少症（Osteopenia）                                                                                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 足底筋膜炎<br>（Plantar fasciitis）                                                                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 多発性関節炎（Polyarthritis）                                                                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 良性、悪性および詳細不明の<br>新生物（ <u>嚢胞およびポリープ<br/>を含む</u> ）<br>〔Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl<br>cysts and polyps)〕 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)    |
| 眼球内黒色腫<br>（Intraocular melanoma）                                                                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)    |
| 神経系障害（Nervous system<br>disorders）                                                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 13 (6.7)<br>17 (8.8)<br>3 (1.5) | 37 (19.1)<br>14 (7.2)<br>9 (4.6) |
| 頭痛（Headache）                                                                                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 9 (4.6)<br>12 (6.2)<br>3 (1.5)  | 11 (5.7)<br>10 (5.2)<br>6 (3.1)  |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)   | 18 (9.3)<br>3 (1.5)<br>3 (1.5)   |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                         | 194                           | 194                           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (2.6)<br>2 (1.0)<br>1 (0.5) |
| 傾眠（Somnolence）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (2.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 嗜眠（Lethargy）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 錯感覚（Paraesthesia）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛<br>（Sinus headache）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 失認症（Agnosia）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 注意力障害（Disturbance in<br>attention）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 本態性振戦<br>（Essential tremor）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 6 (3.1)<br>3 (1.5)<br>1 (0.5) |
| 不安（Anxiety）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                         | 194                           | 194                           |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| うつ病（Depression）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 落ち着きのなさ<br>（Restlessness）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 自殺既遂<br>（Completed suicide）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 抑うつ気分<br>（Depressed mood）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 幻覚（Hallucination）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 気分変化（Mood altered）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 悪夢（Nightmare）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎および尿路障害（Renal and<br>urinary disorders）  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 膀胱痛（Bladder pain）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血尿（Haematuria）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Pollakiuria）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                             |                                         | 194                           | 194                           |
| 腹圧性尿失禁（Stress urinary incontinence）                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 尿臭異常<br>（Urine odour abnormal）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>b)</sup>                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0) |
| 直腸瘤（Rectocele）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 8 (4.1)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0) | 7 (3.6)<br>7 (3.6)<br>0 (0.0) |
| 咳嗽（Cough）                                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>4 (2.1)<br>0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0) |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽喉刺激感<br>（Throat irritation）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発声障害（Dysphonia）                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                  | 重症度                                     | プラセボ群                         | エスゾピクロン<br>2 mg 群             |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                     |                                         | 194                           | 194                           |
| 咯血（Haemoptysis）                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔分泌過多（Paranasal<br>sinus hypersecretion）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 後鼻漏（Postnasal drip）                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔うっ血<br>（Sinus congestion）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 喘鳴（Wheezing）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (2.1)<br>2 (1.0)<br>0 (0.0) | 4 (2.1)<br>3 (1.5)<br>0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (1.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 寝汗（Night sweats）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 丘疹（Rash papular）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-117 重症度別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 重症度           | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------------------------|---------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                            |               | 194     | 194               |
| 外科および内科処置<br>（Surgical and medical<br>procedures） | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 白内障手術<br>（Cataract operation）                     | 軽度（Mild）      | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 血管障害<br>（Vascular disorders）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 2 (1.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
| 高血圧（Hypertension）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
| 動脈硬化症<br>（Arteriosclerosis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
| 血腫（Haematoma）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 中等度（Moderate） | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 高度（Severe）    | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群                  | エスゾピクロン<br>2 mg 群      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                                 | 194                    | 194                    |
| 合計                                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 26 (13.4)<br>72 (37.1) | 54 (27.8)<br>61 (31.4) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>3 (1.5)     |
| 貧血（Anaemia）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>2 (1.0)     |
| リンパ節症<br>(Lymphadenopathy)                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     |
| 動悸（Palpitations）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     |
| 心房細動（Atrial fibrillation）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| <u>耳および迷路障害</u><br>(Ear and labyrinth disorders)             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)     | 1 (0.5)<br>3 (1.5)     |
| 回転性めまい（Vertigo）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>2 (1.0)     |
| 耳痛（Ear pain）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)     |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)     | 4 (2.1)<br>1 (0.5)     |
| 霧視（Vision blurred）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 2 (1.0)<br>0 (0.0)     |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)     |
| 白内障（Cataract）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 複視（Diplopia）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 眼乾燥（Dry eye）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 1 (0.5)<br>0 (0.0)     |
| 眼刺激（Eye irritation）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)     | 0 (0.0)<br>1 (0.5)     |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群               | エスズピクロン<br>2 mg 群    |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                           |                                                 | 194                 | 194                  |
| 眼そう痒症（Eye pruritus）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 5 (2.6)<br>12 (6.2) | 4 (2.1)<br>25 (12.9) |
| 下痢（Diarrhoea）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>9 (4.6)   |
| 胃不快感（Stomach discomfort）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>2 (1.0)  | 1 (0.5)<br>5 (2.6)   |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>2 (1.0)  | 3 (1.5)<br>1 (0.5)   |
| 悪心（Nausea）                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>4 (2.1)   |
| 腹痛（Abdominal pain）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>3 (1.5)   |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux<br>disease） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   |
| 嘔吐（Vomiting）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 腹部不快感<br>（Abdominal discomfort）                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 便秘（Constipation）                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 腹部ヘルニア<br>（Abdominal hernia）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 穿孔性虫垂炎<br>（Appendicitis perforated）              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 鼓腸（Flatulence）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 歯肉痛（Gingival pain）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群   |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                                 | 194                | 194                 |
| 口腔内痛（Oral pain）                                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 歯痛（Toothache）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 5 (2.6)<br>5 (2.6) | 4 (2.1)<br>11 (5.7) |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>4 (2.1)  |
| 疼痛（Pain）                                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>2 (1.0) | 1 (0.5)<br>3 (1.5)  |
| 非心臓性胸痛<br>（Non-cardiac chest pain）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>1 (0.5)  |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 発熱（Pyrexia）                                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 易刺激性（Irritability）                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 不活発（Sluggishness）                                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 腫脹（Swelling）                                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 胆石症（Cholelithiasis）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群                | エスゾピクロン<br>2 mg 群    |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 解析対象例数                                      |                                                 | 194                  | 194                  |
| 免疫系障害<br>(Immune system disorders)          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>4 (2.1)   | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   |
| 過敏症（Hypersensitivity）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 季節性アレルギー<br>(Seasonal allergy)              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 節足動物刺傷アレルギー<br>(Allergy to arthropod sting) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 植物アレルギー<br>(Allergy to plants)              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>33 (17.0) | 2 (1.0)<br>28 (14.4) |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>11 (5.7)  | 1 (0.5)<br>10 (5.2)  |
| インフルエンザ（Influenza）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>4 (2.1)   | 0 (0.0)<br>4 (2.1)   |
| 上気道感染（Upper respiratory<br>tract infection） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>3 (1.5)   | 0 (0.0)<br>4 (2.1)   |
| 耳感染（Ear infection）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   |
| 尿路感染<br>(Urinary tract infection)           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>3 (1.5)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 気管支炎（Bronchitis）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 帯状疱疹（Herpes zoster）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 下気道感染（Lower respiratory<br>tract infection） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 肺炎（Pneumonia）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   |
| 鼻炎（Rhinitis）                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群  |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 解析対象例数                                                               |                                                 | 194                | 194                |
| ウイルス感染（Viral infection）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| 蜂巣炎（Cellulitis）                                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 眼感染（Eye infection）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 真菌感染（Fungal infection）                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| ウイルス性胃腸炎<br>（Gastroenteritis viral）                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 腎感染（Kidney infection）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 限局性感染<br>（Localised infection）                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 歯感染（Tooth infection）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural<br>complications） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>5 (2.6) | 0 (0.0)<br>7 (3.6) |
| 転倒（Fall）                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| 皮膚裂傷（Skin laceration）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 背部損傷（Back injury）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 足骨折（Foot fracture）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 眼内異物（Foreign body in eye）                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 手骨折（Hand fracture）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群  |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 解析対象例数                                                             |                                                 | 194                | 194                |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肋骨骨折（Rib fracture）                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 上肢骨折（Upper limb fracture）                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 臨床検査（Investigations）                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>2 (1.0) | 2 (1.0)<br>7 (3.6) |
| 血中クレアチニン増加<br>（Blood creatinine increased）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| 血中尿素増加<br>（Blood urea increased）                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心拍数増加<br>（Heart rate increased）                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| 白血球数増加（White blood cell<br>count increased）                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| アラニン・アミノトランスフェ<br>ラーゼ増加（Alanine<br>aminotransferase increased）     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランス<br>フェラーゼ増加（Aspartate<br>aminotransferase increased） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 好塩基球数増加<br>（Basophil count increased）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 血中ビリルビン増加<br>（Blood bilirubin increased）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中リン増加<br>（Blood phosphorus increased）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 好酸球数増加<br>（Eosinophil count increased）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| リンパ球数増加<br>（Lymphocyte count increased）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群                | エスゾピクロン<br>2 mg 群   |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                                 | 194                  | 194                 |
| 好中球数増加<br>(Neutrophil count increased)                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 体重減少（Weight decreased）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 白血球数減少（White blood cell<br>count decreased）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition<br>disorders)                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>3 (1.5)   | 1 (0.5)<br>3 (1.5)  |
| 痛風（Gout）                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 食欲不振（Anorexia）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 糖尿病（Diabetes mellitus）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 高血糖（Hyperglycaemia）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 低カルシウム血症<br>(Hypocalcaemia)                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 低血糖症（Hypoglycaemia）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 低カリウム血症<br>(Hypokalaemia)                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective<br>tissue disorders) | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 5 (2.6)<br>20 (10.3) | 1 (0.5)<br>17 (8.8) |
| 背部痛（Back pain）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>8 (4.1)   | 0 (0.0)<br>3 (1.5)  |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>3 (1.5)   | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 関節痛（Arthralgia）                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>4 (2.1)  |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)   | 1 (0.5)<br>1 (0.5)  |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                                | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)   | 0 (0.0)<br>3 (1.5)  |
| 頸部痛（Neck pain）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>3 (1.5)  |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                         | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群                 | エスゾピクロン<br>2 mg 群     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                                                            |                                                 | 194                   | 194                   |
| 筋骨格痛<br>（Musculoskeletal pain）                                                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 筋骨格硬直<br>（Musculoskeletal stiffness）                                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 滑液嚢腫（Synovial cyst）                                                                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 滑液包炎（Bursitis）                                                                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 関節硬直（Joint stiffness）                                                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 関節腫脹（Joint swelling）                                                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 筋攣縮（Muscle twitching）                                                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 骨関節炎（Osteoarthritis）                                                                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 骨減少症（Osteopenia）                                                                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 足底筋膜炎（Plantar fasciitis）                                                                                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 多発性関節炎（Polyarthritis）                                                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 良性、悪性および詳細不明の新<br>生物（嚢胞およびポリープを含<br>む）〔Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl<br>cysts and polyps)〕 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 眼球内黒色腫<br>（Intraocular melanoma）                                                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.5)    |
| 神経系障害<br>（Nervous system disorders）                                                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 13 (6.7)<br>20 (10.3) | 43 (22.2)<br>17 (8.8) |
| 頭痛（Headache）                                                                                                      | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 9 (4.6)<br>15 (7.7)   | 11 (5.7)<br>16 (8.2)  |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.5)<br>0 (0.0)    | 24 (12.4)<br>0 (0.0)  |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 2 (1.0)<br>1 (0.5)    | 7 (3.6)<br>1 (0.5)    |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 解析対象例数                                    |                                                 | 194                | 194                |
| 傾眠（Somnolence）                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.5)<br>1 (0.5) | 5 (2.6)<br>0 (0.0) |
| 嗜眠（Lethargy）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 錯感覚（Paraesthesia）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛<br>（Sinus headache）             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 失認症（Agnosia）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 注意力障害<br>（Disturbance in attention）       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 本態性振戦（Essential tremor）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.5)<br>2 (1.0) | 4 (2.1)<br>6 (3.1) |
| 不安（Anxiety）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>2 (1.0) | 1 (0.5)<br>3 (1.5) |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>2 (1.0) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| うつ病（Depression）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (1.0) |
| 不眠症（Insomnia）                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 自殺既遂（Completed suicide）                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群               | エスゾピクロン<br>2 mg 群   |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                                 | 194                 | 194                 |
| 幻覚（Hallucination）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 気分変化（Mood altered）                                                    | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 悪夢（Nightmare）                                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 腎および尿路障害（Renal and<br>urinary disorders）                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>3 (1.5)  | 1 (0.5)<br>1 (0.5)  |
| 膀胱痛（Bladder pain）                                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 血尿（Haematuria）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 頻尿（Pollakiuria）                                                       | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 腹圧性尿失禁<br>（Stress urinary incontinence）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 尿臭異常<br>（Urine odour abnormal）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>0 (0.0)  |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast<br>disorders）           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 乳房痛（Breast pain） <sup>c)</sup>                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.8)  |
| 直腸瘤（Rectocele）                                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>10 (5.2) | 2 (1.0)<br>12 (6.2) |
| 咳嗽（Cough）                                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>5 (2.6)  | 0 (0.0)<br>5 (2.6)  |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>4 (2.1)  | 0 (0.0)<br>5 (2.6)  |
| 鼻閉（Nasal congestion）                                                  | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>2 (1.0)  |
| 咽喉刺激感（Throat irritation）                                              | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.5)<br>1 (0.5)  |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係                                       | プラセボ群              | エスゾピクロン<br>2 mg 群  |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 解析対象例数                                                     |                                                 | 194                | 194                |
| 発声障害（Dysphonia）                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 1 (0.5)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻出血（Epistaxis）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 咯血（Haemoptysis）                                            | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 副鼻腔分泌過多（Paranasal sinus<br>hypersecretion）                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 後鼻漏（Postnasal drip）                                        | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔うっ血<br>（Sinus congestion）                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 喘鳴（Wheezing）                                               | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders） | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.5)<br>3 (1.5) | 2 (1.0)<br>5 (2.6) |
| 発疹（Rash）                                                   | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 3 (1.5)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                         | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| そう痒症（Pruritus）                                             | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (1.0)<br>0 (0.0) |
| 斑状出血（Ecchymosis）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 寝汗（Night sweats）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 光線過敏性反応<br>（Photosensitivity reaction）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5) |
| 丘疹（Rash papular）                                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup><br>関連なし（Not Related） | 0 (0.0)<br>1 (0.5) | 0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-118 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-904 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 治験薬との因果関係                  | プラセボ群   | エスゾピクロン<br>2 mg 群 |
|---------------------------------------------------|----------------------------|---------|-------------------|
| 解析対象例数                                            |                            | 194     | 194               |
| 外科および内科処置<br>（Surgical and medical<br>procedures） | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
| 白内障手術<br>（Cataract operation）                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
| 血管障害（Vascular disorders）                          | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 2 (1.0) | 1 (0.5)           |
| 高血圧（Hypertension）                                 | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |
| 動脈硬化症（Arteriosclerosis）                           | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 0 (0.0) | 1 (0.5)           |
| 血腫（Haematoma）                                     | 副作用（Related） <sup>b)</sup> | 0 (0.0) | 0 (0.0)           |
|                                                   | 関連なし（Not Related）          | 1 (0.5) | 0 (0.0)           |

（添付資料 5.3.5.1.14 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.1 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「おそらく関連なし（unlikely）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                        | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                       | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                       | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                           | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 凝血異常 (Coagulopathy)                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| <u>心臓障害 (Cardiac disorders)</u>                              | 10 (3.0) [10]      | 9 (2.7)    | 11 (3.2) [12]         | 9 (2.6)    |
| 狭心症 (Angina pectoris)                                        | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 心血管障害 (Cardiovascular disorder)                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 動悸 (Palpitations)                                            | 6 (1.8) [6]        | 5 (1.5)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 頻脈 (Tachycardia)                                             | 4 (1.2) [4]        | 4 (1.2)    | 6 (1.8) [7]           | 5 (1.5)    |
| <u>耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)</u>                | 9 (2.7) [14]       | 9 (2.7)    | 22 (6.5) [28]         | 20 (5.9)   |
| 耳痛 (Ear pain)                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 聴覚過敏 (Hyperacusis)                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 乗物酔い (Motion sickness)                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 耳鳴 (Tinnitus)                                                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 5 (1.5) [5]           | 5 (1.5)    |
| 回転性めまい (Vertigo)                                             | 8 (2.4) [13]       | 8 (2.4)    | 15 (4.4) [17]         | 14 (4.1)   |
| <u>眼障害 (Eye disorders)</u>                                   | 7 (2.1) [7]        | 6 (1.8)    | 20 (5.9) [25]         | 18 (5.3)   |
| 眼の異常感 (Abnormal sensation in eye)                            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 調節障害 (Accommodation disorder)                                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 結膜炎 (Conjunctivitis)                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)                          | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 眼乾燥 (Dry eye)                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 眼痛 (Eye pain)                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 眼部腫脹 (Eye swelling)                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 流涙増加 (Lacrimation increased)                                 | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 黄斑変性 (Macular degeneration)                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 羞明 (Photophobia)                                             | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 固定瞳孔 (Pupil fixed)                                           | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 霧視 (Vision blurred)                                          | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 9 (2.6) [10]          | 8 (2.3)    |
| 視力低下 (Visual acuity reduced)                                 | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 視覚障害 (Visual disturbance)                                    | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| <u>胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)</u>                     | 116 (34.5)[223]    | 102 (30.4) | 110 (32.3)[198]       | 103 (30.2) |
| 腹部膨満 (Abdominal distension)                                  | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 腹痛 (Abdominal pain)                                          | 7 (2.1) [8]        | 3 (0.9)    | 6 (1.8) [6]           | 5 (1.5)    |
| 上腹部痛 (Abdominal pain upper)                                  | 10 (3.1) [14]      | 7 (2.1)    | 11 (3.2) [12]         | 9 (2.6)    |
| 腹部硬直 (Abdominal rigidity)                                    | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 空気嚥下 (Aerophagia)                                            | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| アフタ性口内炎 (Aphthous stomatitis)                                | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                 | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                                 | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                     | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 口唇炎（Cheilitis）                                                         | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 大腸炎（Colitis）                                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [2]           | 1 (0.3)    |
| 潰瘍性大腸炎（Colitis ulcerative）                                             | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 便秘（Constipation）                                                       | 14 (4.2) [16]      | 14 (4.2)   | 13 (3.8) [14]         | 12 (3.5)   |
| 歯不快感（Dental discomfort）                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [2]           | 1 (0.3)    |
| 下痢（Diarrhoea）                                                          | 22 (6.5) [28]      | 17 (5.1)   | 18 (5.3) [21]         | 16 (4.7)   |
| 血性下痢（Diarrhoea haemorrhagic）                                           | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                                        | 29 (8.6) [39]      | 29 (8.6)   | 28 (8.2) [38]         | 28 (8.2)   |
| 消化不良（Dyspepsia）                                                        | 6 (1.8) [6]        | 4 (1.2)    | 4 (1.2) [4]           | 4 (1.2)    |
| 糞塊（Faecaloma）                                                          | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 鼓腸（Flatulence）                                                         | 5 (1.5) [5]        | 4 (1.2)    | 5 (1.5) [5]           | 4 (1.2)    |
| 食中毒（Food poisoning）                                                    | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                                                     | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [2]           | 1 (0.3)    |
| 胃腸障害（Gastrointestinal disorder）                                        | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 胃腸出血（Gastrointestinal haemorrhage）                                     | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux disease）                          | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 歯肉出血（Gingival bleeding）                                                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 舌痛（Glossodynia）                                                        | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 痔核（Haemorrhoids）                                                       | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 悪心（Nausea）                                                             | 59 (17.6) [64]     | 54 (16.1)  | 63 (18.5) [69]        | 61 (17.9)  |
| 口腔そう痒症（Oral pruritus）                                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 直腸出血（Rectal haemorrhage）                                               | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 流涎過多（Salivary hypersecretion）                                          | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 歯痛（Toothache）                                                          | 5 (1.5) [7]        | 0 (0.0)    | 4 (1.2) [5]           | 1 (0.3)    |
| 嘔吐（Vomiting）                                                           | 15 (4.5) [17]      | 11 (3.3)   | 9 (2.6) [9]           | 7 (2.1)    |
| 全身障害および投与局所様態（General disorders<br>and administration site conditions） | 47 (14.0) [55]     | 42 (12.5)  | 66 (19.4) [90]        | 58 (17.0)  |
| 無力症（Asthenia）                                                          | 10 (3.0) [10]      | 10 (3.0)   | 15 (4.4) [16]         | 15 (4.4)   |
| 胸部不快感（Chest discomfort）                                                | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 胸痛（Chest pain）                                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 2 (0.6)    |
| 悪寒（Chills）                                                             | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 5 (1.5) [5]           | 5 (1.5)    |
| 嚢胞（Cyst）                                                               | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 薬物不耐性（Drug intolerance）                                                | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 薬剤離脱症候群（Drug withdrawal syndrome）                                      | 4 (1.2) [4]        | 4 (1.2)    | 5 (1.5) [5]           | 5 (1.5)    |
| 疲労（Fatigue）                                                            | 16 (4.8) [17]      | 14 (4.2)   | 20 (5.9) [21]         | 19 (5.6)   |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                     | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                    | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                    | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                        | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 異常感（Feeling abnormal）                                     | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 冷感（Feeling cold）                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 1 (0.3)    |
| 熱感（Feeling hot）                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 低体温（Hypothermia）                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| インフルエンザ様疾患（Influenza like illness）                        | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 易刺激性（Irritability）                                        | 8 (2.4) [8]        | 7 (2.1)    | 16 (4.7) [17]         | 16 (4.7)   |
| 倦怠感（Malaise）                                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                  | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 疼痛（Pain）                                                  | 1 (0.3) [2]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 末梢冷感（Peripheral coldness）                                 | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 発熱（Pyrexia）                                               | 5 (1.5) [5]        | 4 (1.2)    | 9 (2.6) [11]          | 4 (1.2)    |
| 温度変化不耐症（Temperature intolerance）                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 口渇（Thirst）                                                | 2 (0.6) [3]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| <u>肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）</u>                    | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 胆管結石（Bile duct stone）                                     | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 肝臓痛（Hepatic pain）                                         | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| <u>感染症および寄生虫症</u><br><u>（Infections and infestations）</u> | 67 (19.9)[96]      | 13 (3.9)   | 61 (17.9)[78]         | 13 (3.8)   |
| ダニ皮膚炎（Acarodermatitis）                                    | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 気管支炎（Bronchitis）                                          | 4 (1.2) [4]        | 0 (0.0)    | 4 (1.2)[4]            | 1 (0.3)    |
| 急性気管支炎（Bronchitis acute）                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 1 (0.3)    |
| 膀胱炎（Cystitis）                                             | 3 (0.9) [3]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 耳感染（Ear infection）                                        | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 感染性湿疹（Eczema infected）                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 皮膚真菌感染（Fungal skin infection）                             | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| せつ（Furuncle）                                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                                      | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |
| ウイルス性胃腸炎（Gastroenteritis viral）                           | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 消化管感染（Gastrointestinal infection）                         | 1 (0.3) [2]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| ヘリコバクター感染（Helicobacter infection）                         | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 単純ヘルペス（Herpes simplex）                                    | 3 (0.9) [4]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 感染（Infection）                                             | 2 (0.6) [2]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| インフルエンザ（Influenza）                                        | 8 (2.4) [8]        | 0 (0.0)    | 8 (2.3) [8]           | 1 (0.3)    |
| 細菌性角膜炎（Keratitis bacterial）                               | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                                     | 29 (8.6)[34]       | 3 (0.9)    | 18 (5.3)[20]          | 3 (0.9)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                            | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                            | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 中耳炎（Otitis media）                                                 | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 乳頭腫ウイルス感染（Papilloma viral infection）                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [2]           | 0 (0.0)    |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                                  | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 0 (0.0)    |
| 肺炎（Pneumonia）                                                     | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 気道感染（Respiratory tract infection）                                 | 2 (0.6) [4]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| ウイルス性気道感染<br>（Respiratory tract infection viral）                  | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 鼻炎（Rhinitis）                                                      | 5 (1.5) [5]        | 2 (0.6)    | 8 (2.3) [8]           | 3 (0.9)    |
| 卵管炎（Salpingitis） <sup>c)</sup>                                    | 1 (0.5) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                                   | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                                                  | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |
| 歯感染（Tooth infection）                                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |
| 気管炎（Tracheitis）                                                   | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                          | 4 (1.2) [7]        | 1 (0.3)    | 6 (1.8) [7]           | 0 (0.0)    |
| 尿道炎（Urethritis）                                                   | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                                     | 3 (0.9) [3]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |
| 膣感染（Vaginal infection） <sup>c)</sup>                              | 1 (0.5) [1]        | 1 (0.5)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| ウイルス感染（Viral infection）                                           | 3 (0.9) [3]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural complications） | 10 (3.0)[12]       | 2 (0.6)    | 7 (2.1) [8]           | 1 (0.3)    |
| 転倒（Fall）                                                          | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 足骨折（Foot fracture）                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 骨折（Fracture）                                                      | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 手骨折（Hand fracture）                                                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 頭部損傷（Head injury）                                                 | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                                           | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 関節損傷（Joint injury）                                                | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 裂傷（Laceration）                                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                 | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                | 3 (0.9) [4]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 処置後出血（Post procedural haemorrhage）                                | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 臨床検査（Investigations）                                              | 14 (4.2) [18]      | 11 (3.3)   | 15 (4.4) [16]         | 10 (2.9)   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加<br>（Alanine aminotransferase increased）       | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                     | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                    | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                                    | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                        | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加<br>(Aspartate aminotransferase increased)           | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 血中ブドウ糖増加 (Blood glucose increased)                                        | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 血中鉄減少 (Blood iron decreased)                                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 血圧上昇 (Blood pressure increased)                                           | 2 (0.6) [2]        | 0 (0.0)    | 5 (1.5) [5]           | 2 (0.6)    |
| 体温上昇 (Body temperature increased)                                         | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present)                                          | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 心拍数増加 (Heart rate increased)                                              | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 肝酵素異常 (Hepatic enzyme abnormal)                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| トランスアミナーゼ上昇<br>(Transaminases increased)                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 体重減少 (Weight decreased)                                                   | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |
| 体重増加 (Weight increased)                                                   | 4 (1.2) [4]        | 3 (0.9)    | 5 (1.5) [5]           | 5 (1.5)    |
| <u>代謝および栄養障害</u><br>(Metabolism and nutrition disorders)                  | 8 (2.4) [8]        | 8 (2.4)    | 25 (7.3) [35]         | 21 (6.2)   |
| 食欲不振 (Anorexia)                                                           | 4 (1.2) [4]        | 4 (1.2)    | 6 (1.8) [7]           | 6 (1.8)    |
| 食欲減退 (Decreased appetite)                                                 | 3 (0.9) [3]        | 3 (0.9)    | 13 (3.8) [13]         | 11 (3.2)   |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                                                   | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 食物渴望 (Food craving)                                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 食欲亢進 (Increased appetite)                                                 | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 7 (2.1) [12]          | 7 (2.1)    |
| ビタミン D 欠乏 (Vitamin D deficiency)                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br>(Musculoskeletal and connective tissue disorders) | 38 (11.3)[49]      | 23 (6.8)   | 26 (7.6)[32]          | 15 (4.4)   |
| 関節痛 (Arthralgia)                                                          | 4 (1.2) [5]        | 2 (0.6)    | 3 (0.9) [4]           | 2 (0.6)    |
| 背部痛 (Back pain)                                                           | 18 (5.4) [21]      | 10 (3.0)   | 11 (3.2) [12]         | 3 (0.9)    |
| 側腹部痛 (Flank pain)                                                         | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 椎間板突出 (Intervertebral disc protrusion)                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 顎障害 (Jaw disorder)                                                        | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 関節硬直 (Joint stiffness)                                                    | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 筋拘縮 (Muscle contracture)                                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 筋固縮 (Muscle rigidity)                                                     | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 筋力低下 (Muscle weakness)                                                    | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 筋肉痛 (Myalgia)                                                             | 2 (0.6) [2]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [4]           | 3 (0.9)    |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                           | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 3 (0.9) [3]           | 0 (0.0)    |
| 四肢痛 (Pain in extremity)                                                   | 4 (1.2) [5]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用: 治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                   | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                                                  | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                                                                  | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                                                      | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 顎痛（Pain in jaw）                                                                                         | 1 (0.3) [2]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 肩痛（Shoulder pain）                                                                                       | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 斜頸（Torticollis）                                                                                         | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 開口障害（Trismus）                                                                                           | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>[Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)] | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 乳腺線維腺腫（Fibroadenoma of breast） <sup>c)</sup>                                                            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.5) [1]           | 1 (0.5)    |
| 神経系障害（Nervous system disorders）                                                                         | 121 (36.0)[234]    | 107 (31.8) | 157 (46.0)[330]       | 150 (44.0) |
| 灼熱感（Burning sensation）                                                                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 痙攣（Convulsion）                                                                                          | 1 (0.3) [2]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 注意力障害（Disturbance in attention）                                                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 7 (2.1) [7]           | 7 (2.1)    |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                                                                       | 33 (9.8) [42]      | 33 (9.8)   | 54 (15.8) [60]        | 51 (15.0)  |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                                                                         | 10 (3.0) [10]      | 10 (3.0)   | 44 (12.9) [66]        | 43 (12.6)  |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                                                                                      | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 頭部不快感（Head discomfort）                                                                                  | 3 (0.9) [3]        | 3 (0.9)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 頭痛（Headache）                                                                                            | 88 (26.2) [133]    | 72 (21.4)  | 80 (23.5) [123]       | 72 (21.1)  |
| 過眠症（Hypersomnia）                                                                                        | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 感覚鈍麻（Hypoesthesia）                                                                                      | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 運動低下（Hypokinesia）                                                                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 記憶障害（Memory impairment）                                                                                 | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 4 (1.2) [4]           | 4 (1.2)    |
| 精神遅滞，程度不明<br>（Mental retardation severity unspecified）                                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 片頭痛（Migraine）                                                                                           | 6 (1.8) [8]        | 3 (0.9)    | 4 (1.2) [4]           | 3 (0.9)    |
| 錯感覚（Paraesthesia）                                                                                       | 4 (1.2) [4]        | 4 (1.2)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 睡眠の質低下（Poor quality sleep）                                                                              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 神経根炎（Radiculitis）                                                                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 下肢静止不能症候群（Restless legs syndrome）                                                                       | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 坐骨神経麻痺（Sciatic nerve palsy）                                                                             | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                                                                                         | 2 (0.6) [4]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [5]           | 1 (0.3)    |
| 鎮静（Sedation）                                                                                            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 感覚障害（Sensory disturbance）                                                                               | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| セロトニン症候群（Serotonin syndrome）                                                                            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 傾眠（Somnolence）                                                                                          | 11 (3.3) [11]      | 11 (3.3)   | 20 (5.9) [22]         | 20 (5.9)   |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|---------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                    | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 遅発性ジスキネジー（Tardive dyskinesia）         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 振戦（Tremor）                            | 9 (2.7) [10]       | 9 (2.7)    | 12 (3.5) [13]         | 11 (3.2)   |
| 視野欠損（Visual field defect）             | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 精神障害（Psychiatric disorders）           | 58 (17.3)[78]      | 45 (13.4)  | 50 (14.7)[80]         | 37 (10.9)  |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                 | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 感情不安定（Affect lability）                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 激越（Agitation）                         | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| アルコール症（Alcoholism）                    | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 怒り（Anger）                             | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 無オルガズム症（Anorgasmia）                   | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 不安（Anxiety）                           | 16 (4.8) [16]      | 13 (3.9)   | 17 (5.0) [18]         | 14 (4.1)   |
| 双極Ⅰ型障害（Bipolar I disorder）            | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 錯乱状態（Confusional state）               | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 転換性障害（Conversion disorder）            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 泣き（Crying）                            | 3 (0.9) [3]        | 3 (0.9)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 離人症（Depersonalisation）                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 抑うつ気分（Depressed mood）                 | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| うつ病（Depression）                       | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [3]           | 0 (0.0)    |
| 現実感消失（Derealisation）                  | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 易興奮性（Excitability）                    | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 恐怖（Fear）                              | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 軽躁（Hypomania）                         | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 錯覚（Illusion）                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 不眠症（Insomnia）                         | 18 (5.4) [23]      | 13 (3.9)   | 11 (3.2) [13]         | 9 (2.6)    |
| リビドー減退（Libido decreased）              | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| リビドー消失（Loss of libido）                | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 大うつ病（Major depression）                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 精神障害（Mental disorder）                 | 2 (0.6) [2]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 気分変化（Mood altered）                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 気分動揺（Mood swings）                     | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 神経過敏（Nervousness）                     | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 神経症（Neurosis）                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 悪夢（Nightmare）                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 5 (1.5) [5]           | 5 (1.5)    |
| オルガズム異常（Orgasm abnormal）              | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| パニック発作（Panic attack）                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|----------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                   | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                   | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                       | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                                    | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 自傷行動（Self injurious behaviour）                           | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                                     | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 昏眠（Sopor）                                                | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 自殺念慮（Suicidal ideation）                                  | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 自殺企図（Suicide attempt）                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 涙ぐむ（Tearfulness）                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 緊張（Tension）                                              | 2 (0.6) [4]        | 2 (0.6)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）                    | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 11 (3.2)[11]          | 9 (2.6)    |
| 尿路結石（Calculus urinary）                                   | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 排尿困難（Dysuria）                                            | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 3 (0.9) [3]           | 3 (0.9)    |
| 糖尿（Glycosuria）                                           | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 乏尿（Oliguria）                                             | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 頻尿（Pollakiuria）                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 蛋白尿（Proteinuria）                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 腎臓痛（Renal pain）                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 尿路障害（Urinary tract disorder）                             | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders） | 15 (4.5) [21]      | 13 (3.9)   | 13 (3.8) [16]         | 11 (3.2)   |
| 月経困難症（Dysmenorrhoea） <sup>c)</sup>                       | 2 (0.9) [2]        | 1 (0.5)    | 1 (0.5) [1]           | 1 (0.5)    |
| 性交困難（Dyspareunia）                                        | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 1 (0.3)    |
| 射精遅延（Ejaculation delayed） <sup>c)</sup>                  | 1 (0.9) [1]        | 1 (0.9)    | 1 (0.8) [1]           | 1 (0.8)    |
| 射精障害（Ejaculation disorder） <sup>c)</sup>                 | 1 (0.9) [1]        | 1 (0.9)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 射精不能（Ejaculation failure） <sup>c)</sup>                  | 1 (0.9) [1]        | 1 (0.9)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 勃起不全（Erectile dysfunction） <sup>c)</sup>                 | 1 (0.9) [1]        | 1 (0.9)    | 3 (2.5) [3]           | 3 (2.5)    |
| 卵管嚢胞（Fallopian tube cyst） <sup>c)</sup>                  | 1 (0.5) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 生殖器痛（Genital pain）                                       | 1 (0.3) [2]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 性器発疹（Genital rash）                                       | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 不正子宮出血（Metrorrhagia） <sup>c)</sup>                       | 1 (0.5) [1]        | 1 (0.5)    | 1 (0.5) [1]           | 0 (0.0)    |
| 希発月経（Oligomenorrhoea） <sup>c)</sup>                      | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.5) [1]           | 1 (0.5)    |
| 陰茎痛（Penile pain） <sup>c)</sup>                           | 1 (0.9) [2]        | 1 (0.9)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 頻発過多月経（Polymenorrhagia） <sup>c)</sup>                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.5) [2]           | 1 (0.5)    |
| 前立腺炎（Prostatitis） <sup>c)</sup>                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.8) [1]           | 0 (0.0)    |
| 性機能不全（Sexual dysfunction）                                | 4 (1.2) [5]        | 4 (1.2)    | 4 (1.2) [4]           | 4 (1.2)    |
| 子宮出血（Uterine haemorrhage） <sup>c)</sup>                  | 2 (0.9) [3]        | 2 (0.9)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                     | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| 有害事象・副作用 <sup>b)</sup>                                                    | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                                                    | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                                                        | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| <u>呼吸器、胸郭および縦隔障害</u><br>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | 19 (5.7) [21]      | 9 (2.7)    | 16 (4.7) [18]         | 8 (2.3)    |
| 急性呼吸窮迫症候群<br>(Acute respiratory distress syndrome)                        | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 喘息 (Asthma)                                                               | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 咳嗽 (Cough)                                                                | 3 (0.9) [3]        | 2 (0.6)    | 4 (1.2) [4]           | 1 (0.3)    |
| 咽喉乾燥 (Dry throat)                                                         | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 発声障害 (Dysphonia)                                                          | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 呼吸困難 (Dyspnoea)                                                           | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 間質性肺疾患 (Interstitial lung disease)                                        | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 肺障害 (Lung disorder)                                                       | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 咽喉頭疼痛 (Pharyngolaryngeal pain)                                            | 9 (2.7) [9]        | 3 (0.9)    | 5 (1.5) [6]           | 2 (0.6)    |
| 胸膜炎 (Pleurisy)                                                            | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| アレルギー性鼻炎 (Rhinitis allergic)                                              | 2 (0.6) [2]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 鼻漏 (Rhinorrhoea)                                                          | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| あくび (Yawning)                                                             | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| <u>皮膚および皮下組織障害</u><br>(Skin and subcutaneous tissue disorders)            | 25 (7.4)[27]       | 24 (7.1)   | 35 (10.3) [42]        | 31 (9.1)   |
| ざ瘡 (Acne)                                                                 | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 脱毛症 (Alopecia)                                                            | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| アレルギー性皮膚炎 (Dermatitis allergic)                                           | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 皮膚乾燥 (Dry skin)                                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 多汗症 (Hyperhidrosis)                                                       | 15 (5.4) [19]      | 18 (5.4)   | 27 (7.9) [32]         | 25 (7.3)   |
| 寝汗 (Night sweats)                                                         | 3 (0.9) [3]        | 3 (0.9)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| そう痒症 (Pruritus)                                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 膿疱性乾癬 (Pustular psoriasis)                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| そう痒性皮疹 (Rash pruritic)                                                    | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 皮膚異常臭 (Skin odour abnormal)                                               | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 皮下結節 (Subcutaneous nodule)                                                | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 蕁麻疹 (Urticaria)                                                           | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| <u>血管障害 (Vascular disorders)</u>                                          | 15 (4.5) [17]      | 11 (3.3)   | 19 (5.6) [19]         | 14 (4.1)   |
| 動脈硬化症 (Arteriosclerosis)                                                  | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 0 (0.0)    |
| 潮紅 (Flushing)                                                             | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 血腫 (Haematoma)                                                            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| ほてり (Hot flush)                                                           | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 4 (1.2) [4]           | 2 (0.6)    |
| 高血圧 (Hypertension)                                                        | 8 (2.4) [9]        | 4 (1.2)    | 9 (2.6) [9]           | 7 (2.1)    |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%), [ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語 (PT) への読み替えを行った。

b) 副作用：治験薬との因果関係が「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-119 有害事象及び副作用の発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | プラセボ＋<br>ベンラファキシン群 |            | エスゾピクロン＋<br>ベンラファキシン群 |            |
|---------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                                       | 有害事象               | 副作用        | 有害事象                  | 副作用        |
| 解析対象例数                                | 336                |            | 341                   |            |
| 合計                                    | 225 (67.0)[894]    | 192 (57.1) | 250(73.3)[1040]       | 220 (64.5) |
| 低血圧（Hypotension）                      | 2 (0.6) [2]        | 2 (0.6)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |
| 起立性低血圧（Orthostatic hypotension）       | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 2 (0.6) [2]           | 2 (0.6)    |
| 蒼白（Pallor）                            | 1 (0.3) [1]        | 1 (0.3)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 静脈瘤（Varicose vein）                    | 1 (0.3) [1]        | 0 (0.0)    | 0 (0.0) [0]           | 0 (0.0)    |
| 静脈不全（Venous insufficiency）            | 0 (0.0) [0]        | 0 (0.0)    | 1 (0.3) [1]           | 1 (0.3)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.1.1, 表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）, [ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                    | 重症度                                     | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                  | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群               |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 解析対象例数                                                       |                                         | 336                                 | 341                                 |
| 合計                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 66 (19.6)<br>133 (39.6)<br>26 (7.7) | 83 (24.3)<br>150 (44.0)<br>17 (5.0) |
| <u>血液およびリンパ系障害</u><br>(Blood and lymphatic system disorders) | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 凝血異常（Coagulopathy）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.9)<br>7 (2.1)<br>0 (0.0)       | 4 (1.2)<br>7 (2.1)<br>0 (0.0)       |
| 狭心症（Angina pectoris）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 心血管障害<br>(Cardiovascular disorder)                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 動悸（Palpitations）                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.9)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)       | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 頻脈（Tachycardia）                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)       | 2 (0.6)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)       |
| <u>耳および迷路障害</u><br>(Ear and labyrinth disorders)             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3)       | 16 (4.7)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0)      |
| 耳痛（Ear pain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 聴覚過敏（Hyperacusis）                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 乗物酔い（Motion sickness）                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       |
| 耳鳴（Tinnitus）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 5 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 回転性めまい（Vertigo）                           | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 11 (3.2)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.5)            | 4 (1.2)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 眼障害（Eye disorders）                        | 軽度（Mild）      | 6 (1.8)            | 19 (5.6)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼の異常感<br>（Abnormal sensation in eye）      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 調節障害<br>（Accommodation disorder）          | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アレルギー性結膜炎<br>（Conjunctivitis allergic）    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼乾燥（Dry eye）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼痛（Eye pain）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 眼部腫脹（Eye swelling）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 流涙増加<br>（Lacrimation increased）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 黄斑変性<br>（Macular degeneration）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 羞明（Photophobia）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 固定瞳孔（Pupil fixed）                         | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 霧視（Vision blurred）                        | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 9 (2.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 視力低下<br>（Visual acuity reduced）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 視覚障害<br>（Visual disturbance）              | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）      | 軽度（Mild）      | 60 (17.9)          | 58 (17.0)             |
|                                           | 中等度（Moderate） | 55 (16.4)          | 50 (14.7)             |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 腹痛（Abdominal pain）                        | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）            | 軽度（Mild）      | 3 (0.9)            | 8 (2.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 7 (2.1)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 腹部硬直<br>（Abdominal rigidity）              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 空気嚥下（Aerophagia）                          | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アフタ性口内炎<br>（Aphthous stomatitis）          | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 口唇炎（Cheilitis）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 大腸炎（Colitis）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 潰瘍性大腸炎<br>（Colitis ulcerative）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>        | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|--------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                           |               | 336                | 341                   |
| 便秘（Constipation）                                 | 軽度（Mild）      | 9 (2.7)            | 8 (2.3)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 5 (1.5)            | 5 (1.5)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯不快感<br>（Dental discomfort）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 下痢（Diarrhoea）                                    | 軽度（Mild）      | 14 (4.2)           | 12 (3.5)              |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 8 (2.4)            | 6 (1.8)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 血性下痢<br>（Diarrhoea haemorrhagic）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                  | 軽度（Mild）      | 21 (6.3)           | 21 (6.2)              |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 8 (2.4)            | 7 (2.1)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 消化不良（Dyspepsia）                                  | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 2 (0.6)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 糞塊（Faecaloma）                                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼓腸（Flatulence）                                   | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 5 (1.5)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食中毒（Food poisoning）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胃潰瘍（Gastric ulcer）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorder）              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胃腸出血<br>（Gastrointestinal<br>haemorrhage）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux<br>disease） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                  | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 重症度            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                | 336                | 341                   |
| 歯肉出血<br>(Gingival bleeding)                                                | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 舌痛 (Glossodynia)                                                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 痔核 (Haemorrhoids)                                                          | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 悪心 (Nausea)                                                                | 軽度 (Mild)      | 36 (10.7)          | 33 (9.7)              |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 23 (6.8)           | 29 (8.5)              |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 口腔そう痒症<br>(Oral pruritus)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 直腸出血<br>(Rectal haemorrhage)                                               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 流涎過多<br>(Salivary hypersecretion)                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯痛 (Toothache)                                                             | 軽度 (Mild)      | 3 (0.9)            | 3 (0.9)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 嘔吐 (Vomiting)                                                              | 軽度 (Mild)      | 7 (2.1)            | 2 (0.6)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 8 (2.4)            | 7 (2.1)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 全身障害および投与局所様態<br>(General disorders and<br>administration site conditions) | 軽度 (Mild)      | 23 (6.8)           | 28 (8.2)              |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 20 (6.0)           | 35 (10.3)             |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 4 (1.2)            | 3 (0.9)               |
| 無力症 (Asthenia)                                                             | 軽度 (Mild)      | 4 (1.2)            | 5 (1.5)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 5 (1.5)            | 9 (2.6)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 胸部不快感<br>(Chest discomfort)                                                | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胸痛 (Chest pain)                                                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | プラセボ+<br>ベンラファキシン群             | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群          |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                         | 336                            | 341                            |
| 悪寒（Chills）                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 5 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 嚢胞（Cyst）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 薬物不耐性<br>（Drug intolerance）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 薬剤離脱症候群<br>（Drug withdrawal syndrome）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)  | 0 (0.0)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)  |
| 疲労（Fatigue）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 10 (3.0)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3) | 12 (3.5)<br>7 (2.1)<br>1 (0.3) |
| 異常感（Feeling abnormal）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 冷感（Feeling cold）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)  |
| 熱感（Feeling hot）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 歩行障害（Gait disturbance）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 低体温（Hypothermia）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 易刺激性（Irritability）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)  | 10 (2.9)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0) |
| 倦怠感（Malaise）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>   | 重症度                                     | プラセボ+<br>ベンラファキシン群               | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                                      |                                         | 336                              | 341                             |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 疼痛（Pain）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 末梢冷感<br>（Peripheral coldness）               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 発熱（Pyrexia）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (1.2)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 4 (1.2)<br>4 (1.2)<br>1 (0.3)   |
| 温度変化不耐症<br>（Temperature intolerance）        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 口渇（Thirst）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胆管結石（Bile duct stone）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 肝臓痛（Hepatic pain）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感染症および寄生虫症<br>（Infections and infestations） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 29 (8.6)<br>34 (10.1)<br>4 (1.2) | 30 (8.8)<br>31 (9.1)<br>0 (0.0) |
| ダニ皮膚炎<br>（Acarodermatitis）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 気管支炎（Bronchitis）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)    | 2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)   |
| 急性気管支炎<br>（Bronchitis acute）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 膀胱炎（Cystitis）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 耳感染（Ear infection）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感染性湿疹<br>（Eczema infected）                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 皮膚真菌感染<br>（Fungal skin infection）         | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| せつ（Furuncle）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ウイルス性胃腸炎<br>（Gastroenteritis viral）       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 消化管感染<br>（Gastrointestinal infection）     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ヘリコバクター感染<br>（Helicobacter infection）     | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）                | 軽度（Mild）      | 3 (0.9)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感染（Infection）                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| インフルエンザ（Influenza）                        | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 4 (1.2)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 4 (1.2)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 細菌性角膜炎<br>（Keratitis bacterial）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>           | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                              |               | 336                | 341                   |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                               | 軽度（Mild）      | 18 (5.4)           | 13 (3.8)              |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 10 (3.0)           | 5 (1.5)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 中耳炎（Otitis media）                                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 乳頭腫ウイルス感染<br>（Papilloma viral infection）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 肺炎（Pneumonia）                                       | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 気道感染<br>（Respiratory tract infection）               | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ウイルス性気道感染<br>（Respiratory tract infection<br>viral） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 鼻炎（Rhinitis）                                        | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 2 (0.6)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 6 (1.8)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 卵管炎（Salpingitis） <sup>b)</sup>                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 歯感染（Tooth infection）                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                     | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|----------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                               |               | 336                | 341                   |
| 気管炎（Tracheitis）                                                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 上気道感染<br>（Upper respiratory tract<br>infection）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 4 (1.2)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿道炎（Urethritis）                                                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）                                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膣感染（Vaginal infection） <sup>b)</sup>                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）                                          | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and<br>procedural complications） | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 7 (2.1)            | 5 (1.5)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 転倒（Fall）                                                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 足骨折（Foot fracture）                                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 骨折（Fracture）                                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 手骨折（Hand fracture）                                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 頭部損傷（Head injury）                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                      | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                      | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                          | 重症度                                     | プラセボ+<br>ベンラファキシン群            | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                             |                                         | 336                           | 341                           |
| 関節損傷（Joint injury）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節捻挫（Joint sprain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 裂傷（Laceration）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 四肢損傷（Limb injury）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 処置後出血（Post procedural<br>haemorrhage）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 臨床検査（Investigations）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 6 (1.8)<br>7 (2.1)<br>1 (0.3) | 7 (2.1)<br>8 (2.3)<br>0 (0.0) |
| アラニン・アミノトランスフ<br>ェラーゼ増加（Alanine<br>aminotransferase increased）     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトラン<br>スフェラーゼ増加（Aspartate<br>aminotransferase increased） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 血中铁減少<br>（Blood iron decreased）                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血圧上昇<br>（Blood pressure increased）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0) |
| 体温上昇<br>（Body temperature<br>increased）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 重症度            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|---------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                            |                | 336                | 341                   |
| 尿中ブドウ糖陽性<br>(Glucose urine present)               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 心拍数増加<br>(Heart rate increased)                   | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 肝酵素異常<br>(Hepatic enzyme abnormal)                | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| トランスアミナーゼ上昇<br>(Transaminases increased)          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 体重減少<br>(Weight decreased)                        | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 体重増加 (Weight increased)                           | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 3 (0.9)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders) | 軽度 (Mild)      | 6 (1.8)            | 17 (5.0)              |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 8 (2.3)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 食欲不振 (Anorexia)                                   | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 4 (1.2)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 食欲減退<br>(Decreased appetite)                      | 軽度 (Mild)      | 3 (0.9)            | 10 (2.9)              |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食物渴望 (Food craving)                               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 食欲亢進<br>(Increased appetite)                      | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 5 (1.5)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ビタミン D 欠乏<br>(Vitamin D deficiency)               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                   | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                   | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                  | 重症度            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                                     |                | 336                | 341                   |
| <u>筋骨格系および結合組織障害</u><br><u>(Musculoskeletal and</u><br><u>connective tissue disorders)</u> | 軽度 (Mild)      | 22 (6.5)           | 10 (2.9)              |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 14 (4.2)           | 15 (4.4)              |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
| 関節痛 (Arthralgia)                                                                           | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 3 (0.9)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 背部痛 (Back pain)                                                                            | 軽度 (Mild)      | 9 (2.7)            | 4 (1.2)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 7 (2.1)            | 6 (1.8)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
| 側腹部痛 (Flank pain)                                                                          | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 椎間板突出 (Intervertebral<br>disc protrusion)                                                  | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 顎障害 (Jaw disorder)                                                                         | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 関節硬直 (Joint stiffness)                                                                     | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋拘縮 (Muscle contracture)                                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋固縮 (Muscle rigidity)                                                                      | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋力低下 (Muscle weakness)                                                                     | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 筋肉痛 (Myalgia)                                                                              | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頸部痛 (Neck pain)                                                                            | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                            | 中等度 (Moderate) | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                                                            | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                          | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                                                             |               | 336                | 341                   |
| 四肢痛（Pain in extremity）                                                                                             | 軽度（Mild）      | 3 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 顎痛（Pain in jaw）                                                                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                                                                                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 肩痛（Shoulder pain）                                                                                                  | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 斜頸（Torticollis）                                                                                                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 開口障害（Trismus）                                                                                                      | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 良性、悪性および詳細不明の<br>新生物（嚢胞およびポリープ<br>を含む） [Neoplasms benign,<br>malignant and unspecified (incl<br>cysts and polyps)] | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 乳腺線維腺腫<br>（Fibroadenoma of breast） <sup>b)</sup>                                                                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 神経系障害<br>（Nervous system disorders）                                                                                | 軽度（Mild）      | 54 (16.1)          | 75 (22.0)             |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 62 (18.5)          | 77 (22.6)             |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 5 (1.5)            | 5 (1.5)               |
| 灼熱感（Burning sensation）                                                                                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 痙攣（Convulsion）                                                                                                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 注意力障害<br>（Disturbance in attention）                                                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 4 (1.2)               |
|                                                                                                                    | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                                                                                                    | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                 | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-----------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                    |               | 336                | 341                   |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                         | 軽度（Mild）      | 17 (5.1)           | 33 (9.7)              |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 16 (4.8)           | 19 (5.6)              |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                           | 軽度（Mild）      | 7 (2.1)            | 27 (7.9)              |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 16 (4.7)              |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頭部不快感<br>（Head discomfort）                                | 軽度（Mild）      | 3 (0.9)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頭痛（Headache）                                              | 軽度（Mild）      | 40 (11.9)          | 34 (10.0)             |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 45 (13.4)          | 45 (13.2)             |
|                                                           | 高度（Severe）    | 3 (0.9)            | 1 (0.3)               |
| 過眠症（Hypersomnia）                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感覚鈍麻（Hypoesthesia）                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 運動低下（Hypokinesia）                                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）                               | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 3 (0.9)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 精神遅滞，程度不明<br>（Mental retardation severity<br>unspecified） | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 片頭痛（Migraine）                                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 錯感覚（Paraesthesia）                                         | 軽度（Mild）      | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 睡眠の質低下<br>（Poor quality sleep）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 神経根炎（Radiculitis）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 下肢静止不能症候群<br>（Restless legs syndrome）     | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 坐骨神経麻痺<br>（Sciatic nerve palsy）           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 鎮静（Sedation）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感覚障害<br>（Sensory disturbance）             | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| セロトニン症候群<br>（Serotonin syndrome）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 傾眠（Somnolence）                            | 軽度（Mild）      | 5 (1.5)            | 13 (3.8)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.5)            | 7 (2.1)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 遅発性ジスキネジー<br>（Tardive dyskinesia）         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 振戦（Tremor）                                | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 9 (2.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 5 (1.5)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 視野欠損<br>（Visual field defect）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 軽度（Mild）      | 17 (5.1)           | 21 (6.2)              |
|                                           | 中等度（Moderate） | 34 (10.1)          | 23 (6.7)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 7 (2.1)            | 6 (1.8)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 感情不安定（Affect lability）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 激越（Agitation）                             | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アルコール症（Alcoholism）                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 怒り（Anger）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 無オルガズム症<br>（Anorgasmia）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 不安（Anxiety）                               | 軽度（Mild）      | 5 (1.5)            | 9 (2.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 11 (3.3)           | 8 (2.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 双極 1 型障害<br>（Bipolar I disorder）          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 錯乱状態（Confusional state）                   | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 転換性障害<br>（Conversion disorder）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 泣き（Crying）                                | 軽度（Mild）      | 2 (0.6)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 離人症（Depersonalisation）                    | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 抑うつ気分<br>（Depressed mood）                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| うつ病（Depression）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 現実感消失（Derealisation）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 易興奮性（Excitability）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 恐怖（Fear）                                  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 軽躁（Hypomania）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 錯覚（Illusion）                              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 不眠症（Insomnia）                             | 軽度（Mild）      | 7 (2.1)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 9 (2.7)            | 7 (2.1)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| リビドー消失（Loss of libido）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 大うつ病（Major depression）                    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 精神障害（Mental disorder）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 気分変化（Mood altered）                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 気分動揺（Mood swings）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 神経症（Neurosis）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 悪夢（Nightmare）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| オルガズム異常<br>（Orgasm abnormal）              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| パニック発作（Panic attack）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 落ち着きのなさ<br>（Restlessness）                 | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 自傷行動<br>（Self injurious behaviour）        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 昏眠（Sopor）                                 | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 自殺念慮（Suicidal ideation）                   | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 自殺企図（Suicide attempt）                     | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
| 涙ぐむ（Tearfulness）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 緊張（Tension）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                   | 重症度            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                      |                | 336                | 341                   |
| 腎および尿路障害<br>(Renal and urinary disorders)                   | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 5 (1.5)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 6 (1.8)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿路結石 (Calculus urinary)                                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 排尿困難 (Dysuria)                                              | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 糖尿 (Glycosuria)                                             | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 乏尿 (Oliguria)                                               | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頻尿 (Pollakiuria)                                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 蛋白尿 (Proteinuria)                                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 腎臓痛 (Renal pain)                                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 尿路障害<br>(Urinary tract disorder)                            | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 生殖系および乳房障害<br>(Reproductive system and<br>breast disorders) | 軽度 (Mild)      | 6 (1.8)            | 3 (0.9)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 8 (2.4)            | 9 (2.6)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 月経困難症<br>(Dysmenorrhoea) <sup>b)</sup>                      | 軽度 (Mild)      | 1 (0.5)            | 1 (0.5)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 性交困難 (Dyspareunia)                                          | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 射精遅延<br>(Ejaculation delayed) <sup>b)</sup>                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.8)               |
|                                                             | 中等度 (Moderate) | 1 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                                             | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|----------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                       |               | 336                | 341                   |
| 射精障害<br>（Ejaculation disorder） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 1 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 射精不能<br>（Ejaculation failure） <sup>b)</sup>  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 1 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 勃起不全<br>（Erectile dysfunction） <sup>b)</sup> | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (1.6)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 1 (0.9)            | 1 (0.8)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 卵管嚢胞<br>（Fallopian tube cyst） <sup>b)</sup>  | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 生殖器痛（Genital pain）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 性器発疹（Genital rash）                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 不正子宮出血<br>（Metrorrhagia） <sup>b)</sup>       | 軽度（Mild）      | 1 (0.5)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 希発月経<br>（Oligomenorrhoea） <sup>b)</sup>      | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 陰茎痛（Penile pain） <sup>b)</sup>               | 軽度（Mild）      | 1 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 頻発過多月経<br>（Polymenorrhagia） <sup>b)</sup>    | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.5)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 前立腺炎（Prostatitis） <sup>b)</sup>              | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.8)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 性機能不全<br>（Sexual dysfunction）                | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                              | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 4 (1.2)               |
|                                              | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 重症度            | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                                |                | 336                | 341                   |
| 子宮出血<br>(Uterine haemorrhage) <sup>b)</sup>                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 2 (0.9)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>(Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders) | 軽度 (Mild)      | 9 (2.7)            | 7 (2.1)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 10 (3.0)           | 9 (2.6)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 急性呼吸窮迫症候群<br>(Acute respiratory distress<br>syndrome)                 | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 喘息 (Asthma)                                                           | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 咳嗽 (Cough)                                                            | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 3 (0.9)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 咽喉乾燥 (Dry throat)                                                     | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 発声障害 (Dysphonia)                                                      | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 呼吸困難 (Dyspnoea)                                                       | 軽度 (Mild)      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 間質性肺疾患<br>(Interstitial lung disease)                                 | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 肺障害 (Lung disorder)                                                   | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 咽喉頭疼痛<br>(Pharyngolaryngeal pain)                                     | 軽度 (Mild)      | 3 (0.9)            | 2 (0.6)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 6 (1.8)            | 3 (0.9)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 胸膜炎 (Pleurisy)                                                        | 軽度 (Mild)      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アレルギー性鼻炎<br>(Rhinitis allergic)                                       | 軽度 (Mild)      | 2 (0.6)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 中等度 (Moderate) | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                                       | 高度 (Severe)    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>               | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                                  |               | 336                | 341                   |
| 鼻漏（Rhinorrhoea）                                         | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| あくび（Yawning）                                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue disorders） | 軽度（Mild）      | 8 (2.4)            | 22 (6.5)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 16 (4.8)           | 11 (3.2)              |
|                                                         | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
| ざ瘡（Acne）                                                | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 脱毛症（Alopecia）                                           | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| アレルギー性皮膚炎<br>（Dermatitis allergic）                      | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                      | 軽度（Mild）      | 6 (1.8)            | 17 (5.0)              |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 11 (3.3)           | 9 (2.6)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
| 寝汗（Night sweats）                                        | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 3 (0.9)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| そう痒症（Pruritus）                                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 膿疱性乾癬<br>（Pustular psoriasis）                           | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| そう痒性皮疹<br>（Rash pruritic）                               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 皮膚異常臭<br>（Skin odour abnormal）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 中等度（Moderate） | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                                         | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-120 重症度別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 重症度           | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスズピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |               | 336                | 341                   |
| 皮下結節<br>（Subcutaneous nodule）             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 蕁麻疹（Urticaria）                            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
| 血管障害<br>（Vascular disorders）              | 軽度（Mild）      | 8 (2.4)            | 6 (1.8)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 6 (1.8)            | 13 (3.8)              |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 動脈硬化症<br>（Arteriosclerosis）               | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 潮紅（Flushing）                              | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 血腫（Haematoma）                             | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| ほてり（Hot flush）                            | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 2 (0.6)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
| 高血圧（Hypertension）                         | 軽度（Mild）      | 4 (1.2)            | 3 (0.9)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 4 (1.2)            | 6 (1.8)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 低血圧（Hypotension）                          | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 2 (0.6)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 起立性低血圧<br>（Orthostatic hypotension）       | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 蒼白（Pallor）                                | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 静脈瘤（Varicose vein）                        | 軽度（Mild）      | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 静脈不全<br>（Venous insufficiency）            | 軽度（Mild）      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 中等度（Moderate） | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 高度（Severe）    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.2 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>             | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                         | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 336                                                        | 341                                                        |
| 合計                                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 33 (9.8)<br>21 (6.3)<br>90 (26.8)<br>70 (20.8)<br>11 (3.3) | 30 (8.8)<br>17 (5.0)<br>95 (27.9)<br>92 (27.0)<br>16 (4.7) |
| 血液およびリンパ系障害<br>(Blood and lymphatic system disorders) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 凝血異常 (Coagulopathy)                                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 心臓障害 (Cardiac disorders)                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>4 (1.2)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)        | 2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>4 (1.2)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)        |
| 狭心症 (Angina pectoris)                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 心血管障害<br>(Cardiovascular disorder)                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 動悸 (Palpitations)                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)        | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)        |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「関連なし (Not Related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」 と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 頻脈（Tachycardia）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| 耳および迷路障害<br>(Ear and labyrinth disorders) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>7 (2.1)<br>7 (2.1)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3) |
| 耳痛（Ear pain）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 聴覚過敏（Hyperacusis）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乗物酔い（Motion sickness）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 耳鳴（Tinnitus）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 回転性めまい（Vertigo）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                  |
| 眼障害（Eye disorders）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>7 (2.1)<br>10 (2.9)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 眼の異常感<br>（Abnormal sensation in eye）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 調節障害<br>（Accommodation disorder）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 結膜炎（Conjunctivitis）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| アレルギー性結膜炎<br>（Conjunctivitis allergic）    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 眼乾燥（Dry eye）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 眼痛（Eye pain）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 眼部腫脹（Eye swelling）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 流涙増加<br>（Lacrimation increased）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 黄斑変性<br>（Macular degeneration）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 羞明（Photophobia）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 固定瞳孔（Pupil fixed）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 霧視（Vision blurred）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 視力低下<br>（Visual acuity reduced）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                        | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                    |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                       | 341                                                      |
| 視覚障害<br>（Visual disturbance）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 胃腸障害<br>（Gastrointestinal disorders）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 14 (4.2)<br>10 (3.0)<br>45 (13.4)<br>43 (12.8)<br>4 (1.2) | 7 (2.1)<br>10 (2.9)<br>43 (12.6)<br>46 (13.5)<br>4 (1.2) |
| 腹部膨満<br>（Abdominal distension）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 腹痛（Abdominal pain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.2)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 上腹部痛<br>（Abdominal pain upper）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>3 (0.9)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)      |
| 腹部硬直<br>（Abdominal rigidity）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |
| 空気嚥下（Aerophagia）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                  | 341                                                  |
| アフタ性口内炎<br>（Aphthous stomatitis）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 口唇炎（Cheilitis）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 大腸炎（Colitis）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 潰瘍性大腸炎<br>（Colitis ulcerative）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 便秘（Constipation）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>10 (3.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>8 (2.3)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)  |
| 歯不快感<br>（Dental discomfort）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 下痢（Diarrhoea）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.5)<br>5 (1.5)<br>8 (2.4)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)  | 2 (0.6)<br>4 (1.2)<br>10 (2.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                  | 341                                                   |
| 血性下痢<br>(Diarrhoea haemorrhagic)          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>8 (2.4)<br>19 (5.7)<br>2 (0.6) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>12 (3.5)<br>14 (4.1)<br>2 (0.6) |
| 消化不良 (Dyspepsia)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 糞塊 (Faecaloma)                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 鼓腸 (Flatulence)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)   |
| 食中毒 (Food poisoning)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胃潰瘍 (Gastric ulcer)                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし (Not Related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」 と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                    | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                 |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                         |                                              | 336                                                   | 341                                                   |
| 胃腸障害<br>(Gastrointestinal disorder)            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胃腸出血<br>(Gastrointestinal haemorrhage)         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胃食道逆流性疾患<br>(Gastrooesophageal reflux disease) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 歯肉出血<br>(Gingival bleeding)                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 舌痛（Glossodynia）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 痔核（Haemorrhoids）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>26 (7.7)<br>23 (6.8)<br>3 (0.9) | 2 (0.6)<br>4 (1.2)<br>22 (6.5)<br>33 (9.7)<br>2 (0.6) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                    | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                 |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                              | 336                                                   | 341                                                   |
| 口腔そう痒症<br>（Oral pruritus）                                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 直腸出血<br>（Rectal haemorrhage）                                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 流涎過多<br>（Salivary hypersecretion）                                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 歯痛（Toothache）                                                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 嘔吐（Vomiting）                                                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.2)<br>1 (0.3)<br>6 (1.8)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)   | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)   |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.5)<br>8 (2.4)<br>15 (4.5)<br>13 (3.9)<br>6 (1.8) | 8 (2.3)<br>9 (2.6)<br>28 (8.2)<br>18 (5.3)<br>3 (0.9) |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>6 (1.8)<br>6 (1.8)<br>1 (0.3)   |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                  |
| 胸部不快感<br>（Chest discomfort）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 胸痛（Chest pain）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 悪寒（Chills）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 嚢胞（Cyst）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 薬物不耐性<br>（Drug intolerance）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 薬剤離脱症候群<br>（Drug withdrawal syndrome）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>3 (0.9) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>1 (0.3)  |
| 疲労（Fatigue）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>7 (2.1)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>10 (2.9)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 異常感（Feeling abnormal）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 冷感（Feeling cold）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 熱感（Feeling hot）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 歩行障害（Gait disturbance）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低体温（Hypothermia）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| インフルエンザ様疾患<br>（Influenza like illness）    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 易刺激性（Irritability）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>8 (2.3)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 倦怠感（Malaise）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 末梢性浮腫<br>（Oedema peripheral）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 疼痛（Pain）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 末梢冷感<br>（Peripheral coldness）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発熱（Pyrexia）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 温度変化不耐症<br>（Temperature intolerance）      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口渇（Thirst）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                    | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                 |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                      |                                              | 336                                                   | 341                                                   |
| 肝胆道系障害<br>(Hepatobiliary disorders)         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胆管結石 (Bile duct stone)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 肝臓痛 (Hepatic pain)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 54 (16.1)<br>6 (1.8)<br>7 (2.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 48 (14.1)<br>8 (2.3)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| ダニ皮膚炎<br>(Acarodermatitis)                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 気管支炎 (Bronchitis)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.2)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)   |
| 急性気管支炎<br>(Bronchitis acute)                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 膀胱炎（Cystitis）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 耳感染（Ear infection）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染性湿疹<br>（Eczema infected）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 皮膚真菌感染<br>（Fungal skin infection）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| せつ（Furuncle）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胃腸炎（Gastroenteritis）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎<br>（Gastroenteritis viral）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                  | 341                                                  |
| 消化管感染<br>（Gastrointestinal infection）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| ヘリコバクター感染<br>（Helicobacter infection）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 単純ヘルペス<br>（Herpes simplex）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 感染（Infection）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| インフルエンザ（Influenza）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (2.4)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 7 (2.1)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 細菌性角膜炎<br>（Keratitis bacterial）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 26 (7.7)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 15 (4.4)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>        | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 中耳炎（Otitis media）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乳頭腫ウイルス感染<br>（Papilloma viral infection）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽頭炎（Pharyngitis）                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肺炎（Pneumonia）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 気道感染<br>（Respiratory tract infection）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ウイルス性気道感染<br>（Respiratory tract infection viral） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 鼻炎（Rhinitis）                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                       |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 卵管炎（Salpingitis） <sup>c)</sup>               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 扁桃炎（Tonsillitis）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 歯感染（Tooth infection）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 気管炎（Tracheitis）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 上気道感染<br>（Upper respiratory tract infection） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                            | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                               |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 尿道炎（Urethritis）                                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）                                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 膣感染（Vaginal infection） <sup>c)</sup>                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ウイルス感染<br>（Viral infection）                                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural<br>complications） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (2.4)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 6 (1.8)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 転倒（Fall）                                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 足骨折（Foot fracture）                                                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 骨折（Fracture）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 手骨折（Hand fracture）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頭部損傷（Head injury）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節脱臼（Joint dislocation）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節損傷（Joint injury）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節捻挫（Joint sprain）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 裂傷（Laceration）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                   | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                      |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 四肢損傷（Limb injury）                                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋挫傷（Muscle strain）                                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 処置後出血<br>（Post procedural haemorrhage）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 臨床検査（Investigations）                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>4 (1.2)<br>5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 5 (1.5)<br>3 (0.9)<br>6 (1.8)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Alanine aminotransferase increased）     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Aspartate aminotransferase increased） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 血中鉄減少<br>(Blood iron decreased)           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血圧上昇<br>(Blood pressure increased)        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 体温上昇<br>(Body temperature increased)      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿中ブドウ糖陽性<br>(Glucose urine present)       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 心拍数増加<br>(Heart rate increased)           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肝酵素異常<br>(Hepatic enzyme abnormal)        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| トランスアミナーゼ上昇<br>(Transaminases increased)  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                            |                                              | 336                                                 | 341                                                  |
| 体重減少<br>(Weight decreased)                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 体重増加 (Weight increased)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition disorders) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0) | 4 (1.2)<br>2 (0.6)<br>10 (2.9)<br>9 (2.6)<br>0 (0.0) |
| 食欲不振 (Anorexia)                                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 食欲減退<br>(Decreased appetite)                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)  |
| 糖尿病 (Diabetes mellitus)                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 食物渴望 (Food craving)                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし (Not Related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                              | 336                                                  | 341                                                  |
| 食欲亢進<br>(Increased appetite)                                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)  |
| ビタミン D 欠乏<br>(Vitamin D deficiency)                                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective<br>tissue disorders) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 15 (4.5)<br>8 (2.4)<br>9 (2.7)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3) | 11 (3.2)<br>9 (2.6)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 関節痛 (Arthralgia)                                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 背部痛 (Back pain)                                                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 8 (2.4)<br>4 (1.2)<br>3 (0.9)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)  | 8 (2.3)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 側腹部痛 (Flank pain)                                                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 椎間板突出<br>(Intervertebral disc protrusion)                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし (Not Related)」「不明 (unknown)」「関連あるかもしれない (possible)」「おそらく関連あり (probable)」「関連あり (definite)」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 顎障害（Jaw disorder）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節硬直（Joint stiffness）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋拘縮（Muscle contracture）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋固縮（Muscle rigidity）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋力低下（Muscle weakness）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋肉痛（Myalgia）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 頸部痛（Neck pain）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 四肢痛（Pain in extremity）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 顎痛（Pain in jaw）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節周囲炎（Periarthritis）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肩痛（Shoulder pain）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 斜頸（Torticollis）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 開口障害（Trismus）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                                                      | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                        | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                                                                         |                                              | 336                                                       | 341                                                       |
| 良性、悪性および詳細不明の新生<br>物（嚢胞およびポリープを含む）<br>[Neoplasms benign, malignant and<br>unspecified (incl cysts and polyps)] | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 乳腺線維腺腫<br>(Fibroadenoma of breast) <sup>c)</sup>                                                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)                                                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 14 (4.2)<br>17 (5.1)<br>47 (14.0)<br>41 (12.2)<br>2 (0.6) | 7 (2.1)<br>11 (3.2)<br>71 (20.8)<br>58 (17.0)<br>10 (2.9) |
| 灼熱感 (Burning sensation)                                                                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 痙攣 (Convulsion)                                                                                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       |
| 注意力障害<br>(Disturbance in attention)                                                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)       | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>4 (1.2)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)       |
| 浮動性めまい (Dizziness)                                                                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>11 (3.3)<br>19 (5.7)<br>1 (0.3)     | 3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>23 (6.7)<br>21 (6.2)<br>2 (0.6)     |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c)性別に特有な有害事象について，発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                       | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                   |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                      | 341                                                     |
| 味覚異常（Dysgeusia）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>6 (1.8)<br>1 (0.3)      | 1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>17 (5.0)<br>19 (5.6)<br>5 (1.5)   |
| ジスキネジー（Dyskinesia）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)     |
| 頭部不快感<br>（Head discomfort）                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)     |
| 頭痛（Headache）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 16 (4.8)<br>23 (6.8)<br>36 (10.7)<br>13 (3.9)<br>0 (0.0) | 8 (2.3)<br>10 (2.9)<br>38 (11.1)<br>22 (6.5)<br>2 (0.6) |
| 過眠症（Hypersomnia）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)     |
| 感覚鈍麻（Hypoaesthesia）                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |
| 運動低下（Hypokinesia）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)      | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)     |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                 | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 記憶障害<br>(Memory impairment)                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 精神遅滞，程度不明<br>(Mental retardation severity<br>unspecified) | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 片頭痛（Migraine）                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 錯感覚（Paraesthesia）                                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 睡眠の質低下<br>(Poor quality sleep)                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 神経根炎（Radiculitis）                                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 下肢静止不能症候群<br>(Restless legs syndrome)                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                  | 341                                                  |
| 坐骨神経麻痺<br>（Sciatic nerve palsy）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 坐骨神経痛（Sciatica）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 鎮静（Sedation）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 感覚障害<br>（Sensory disturbance）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| セロトニン症候群<br>（Serotonin syndrome）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 傾眠（Somnolence）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>10 (3.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>9 (2.6)<br>10 (2.9)<br>1 (0.3) |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                     | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                    | 341                                                    |
| 遅発性ジスキネジー<br>（Tardive dyskinesia）         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 振戦（Tremor）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>7 (2.1)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>4 (1.2)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0)    |
| 視野欠損<br>（Visual field defect）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 13 (3.9)<br>3 (0.9)<br>27 (8.0)<br>14 (4.2)<br>1 (0.3) | 13 (3.8)<br>3 (0.9)<br>16 (4.7)<br>17 (5.0)<br>1 (0.3) |
| 異常な夢<br>（Abnormal dreams）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    |
| 感情不安定（Affect lability）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 激越（Agitation）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| アルコール症（Alcoholism）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 怒り（Anger）                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 無オルガズム症<br>（Anorgasmia）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>9 (2.7)<br>3 (0.9)<br>1 (0.3) | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>5 (1.5)<br>8 (2.3)<br>0 (0.0) |
| 双極 1 型障害<br>（Bipolar I disorder）          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 錯乱状態（Confusional state）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 転換性障害<br>（Conversion disorder）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 泣き（Crying）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 離人症（Depersonalisation）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 抑うつ気分<br>（Depressed mood）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| うつ病（Depression）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 現実感消失（Derealisation）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| 易興奮性（Excitability）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 恐怖（Fear）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 軽躁（Hypomania）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 錯覚（Illusion）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 不眠症（Insomnia）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 5 (1.5)<br>1 (0.3)<br>9 (2.7)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>4 (1.2)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0) |
| リビドー減退<br>（Libido decreased）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| リビドー消失（Loss of libido）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 大うつ病（Major depression）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 精神障害（Mental disorder）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 気分変化（Mood altered）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 気分動揺（Mood swings）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経過敏（Nervousness）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 神経症（Neurosis）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 悪夢（Nightmare）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| オルガズム異常<br>（Orgasm abnormal）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| パニック発作（Panic attack）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 自傷行動<br>（Self injurious behaviour）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 昏眠（Sopor）                                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 自殺念慮（Suicidal ideation）                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 自殺企図（Suicide attempt）                     | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 涙ぐむ（Tearfulness）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 緊張（Tension）                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 腎および尿路障害<br>（Renal and urinary disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>4 (1.2)<br>3 (0.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| 尿路結石（Calculus urinary）                    | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 排尿困難（Dysuria）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 糖尿（Glycosuria）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 乏尿（Oliguria）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Pollakiuria）                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                   |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 蛋白尿（Proteinuria）                                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 腎臓痛（Renal pain）                                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿路障害<br>（Urinary tract disorder）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害<br>（Reproductive system and breast disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 2 (0.6)<br>3 (0.9)<br>4 (1.2)<br>5 (1.5)<br>1 (0.3) | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>6 (1.8)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0) |
| 月経困難症<br>（Dysmenorrhoea） <sup>c)</sup>                   | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 性交困難（Dyspareunia）                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 射精遅延<br>（Ejaculation delayed） <sup>c)</sup>              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.9)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>    | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                       |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 射精障害<br>(Ejaculation disorder) <sup>c)</sup> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 射精不能<br>(Ejaculation failure) <sup>c)</sup>  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.9)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 勃起不全<br>(Erectile dysfunction) <sup>c)</sup> | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (1.6)<br>1 (0.8)<br>0 (0.0) |
| 卵管嚢胞<br>(Fallopian tube cyst) <sup>c)</sup>  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 生殖器痛 (Genital pain)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 性器発疹 (Genital rash)                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不正子宮出血<br>(Metrorrhagia) <sup>c)</sup>       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

(添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変)

数値は例数, ( ) 内は解析対象例数 (ITT) に対する発現率 (%)

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし (Not Related)」 「不明 (unknown)」 「関連あるかもしれない (possible)」 「おそらく関連あり (probable)」 「関連あり (definite)」 と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                              | 336                                                  | 341                                                 |
| 希発月経<br>（Oligomenorrhoea） <sup>c)</sup>                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 陰茎痛（Penile pain） <sup>c)</sup>                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.9)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻発過多月経<br>（Polymenorrhagia） <sup>c)</sup>                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 前立腺炎（Prostatitis） <sup>c)</sup>                                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 1 (0.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 性機能不全<br>（Sexual dysfunction）                                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>3 (0.9)<br>0 (0.0) |
| 子宮出血<br>（Uterine haemorrhage） <sup>c)</sup>                           | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)<br>0 (0.0)<br>1 (0.5)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 10 (3.0)<br>4 (1.2)<br>5 (1.5)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 8 (2.3)<br>3 (0.9)<br>4 (1.2)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

c) 性別に特有な有害事象について、発現率は該当する性別及び投与群の解析対象例数に基づいて算出した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>             | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 急性呼吸窮迫症候群<br>（Acute respiratory distress<br>syndrome） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 喘息（Asthma）                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咳嗽（Cough）                                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                      | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3) |
| 発声障害（Dysphonia）                                       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 間質性肺疾患<br>（Interstitial lung disease）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                  | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                   | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                                     |                                              | 336                                                  | 341                                                  |
| 肺障害（Lung disorder）                                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 6 (1.8)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 3 (0.9)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 胸膜炎（Pleurisy）                                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| アレルギー性鼻炎<br>（Rhinitis allergic）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 鼻漏（Rhinorrhoea）                                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| あくび（Yawning）                                               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚および皮下組織障害<br>（Skin and subcutaneous tissue<br>disorders） | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>6 (1.8)<br>6 (1.8)<br>10 (3.0)<br>2 (0.6) | 4 (1.2)<br>5 (1.5)<br>19 (5.6)<br>6 (1.8)<br>1 (0.3) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                  |
| ざ瘡（Acne）                                  | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 脱毛症（Alopecia）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| アレルギー性皮膚炎<br>（Dermatitis allergic）        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚乾燥（Dry skin）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                        | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>3 (0.9)<br>5 (1.5)<br>8 (2.4)<br>2 (0.6) | 2 (0.6)<br>2 (0.6)<br>18 (5.3)<br>4 (1.2)<br>1 (0.3) |
| 寝汗（Night sweats）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| そう痒症（Pruritus）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                  |
| 膿疱性乾癬<br>（Pustular psoriasis）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| そう痒性皮疹<br>（Rash pruritic）                 | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚異常臭<br>（Skin odour abnormal）            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮下結節<br>（Subcutaneous nodule）             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 蕁麻疹（Urticaria）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)  |
| 血管障害<br>（Vascular disorders）              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.2)<br>2 (0.6)<br>7 (2.1)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) | 5 (1.5)<br>2 (0.6)<br>10 (2.9)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0) |
| 動脈硬化症<br>（Arteriosclerosis）               | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup>                      | プラセボ+<br>ベンラファキシン群                                  | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群                               |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 解析対象例数                                    |                                              | 336                                                 | 341                                                 |
| 潮紅（Flushing）                              | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 血腫（Haematoma）                             | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ほてり（Hot flush）                            | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 高血圧（Hypertension）                         | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 4 (1.2)<br>1 (0.3)<br>2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 2 (0.6)<br>1 (0.3)<br>6 (1.8)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低血圧（Hypotension）                          | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 起立性低血圧<br>（Orthostatic hypotension）       | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0) |
| 蒼白（Pallor）                                | 関連なし<br>不明<br>関連あるかもしれない<br>おそらく関連あり<br>関連あり | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.3)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b) 治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」  
「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-121 因果関係別の有害事象発現率（外国 190-062 試験；二重盲検期（続き））

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup> | 治験薬との因果関係 <sup>b)</sup> | プラセボ+<br>ベンラファキシン群 | エスゾピクロン+<br>ベンラファキシン群 |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| 解析対象例数                                    |                         | 336                | 341                   |
| 静脈瘤（Varicose vein）                        | 関連なし                    | 1 (0.3)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
| 静脈不全<br>（Venous insufficiency）            | 関連なし                    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 不明                      | 0 (0.0)            | 1 (0.3)               |
|                                           | 関連あるかもしれない              | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | おそらく関連あり                | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |
|                                           | 関連あり                    | 0 (0.0)            | 0 (0.0)               |

（添付資料 5.3.5.1.15 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（ITT）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.9.0 に基づき基本語への読み替えを行った。

b)治験薬との因果関係が「関連なし（Not Related）」「不明（unknown）」「関連あるかもしれない（possible）」「おそらく関連あり（probable）」「関連あり（definite）」と判断された有害事象

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>         | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                            | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                                | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| コード化されず <sup>a)</sup>                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                    | 1 (1.1) [1]       | 3 (0.4) [3]       | 2 (0.1) [2]       |
| 狭心症（Angina pectoris）                              | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 動悸（Palpitations）                                  | 1 (1.1) [1]       | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.1) [1]       |
| 頻脈（Tachycardia）                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| <u>耳および迷路障害<br/>（Ear and labyrinth disorders）</u> | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.2) [3]       |
| 耳痛（Ear pain）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 耳鳴（Tinnitus）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                         | 0 (0.0) [0]       | 6 (0.8) [6]       | 1 (0.1) [1]       |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 流涙増加（Lacrimation increased）                       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 霧視（Vision blurred）                                | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.4) [3]       | 1 (0.1) [1]       |
| 視覚障害（Visual disturbance）                          | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| <u>胃腸障害<br/>（Gastrointestinal disorders）</u>      | 0 (0.0) [0]       | 34 (4.3) [40]     | 71 (4.1) [80]     |
| 腹部不快感<br>（Abdominal discomfort）                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 腹痛（Abdominal pain）                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [4]       |
| 上腹部痛（Abdominal pain upper）                        | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 唾液欠乏（Aptyalism）                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 大腸炎（Colitis）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 便秘（Constipation）                                  | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 4 (0.2) [4]       |
| 下痢（Diarrhoea）                                     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 3 (0.2) [3]       |
| 口内乾燥（Dry mouth）                                   | 0 (0.0) [0]       | 8 (1.0) [8]       | 19 (1.1) [19]     |
| 消化不良（Dyspepsia）                                   | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [3]       | 3 (0.2) [3]       |
| 鼓腸（Flatulence）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 胃食道逆流性疾患<br>（Gastroesophageal reflux disease）     | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 4 (0.2) [4]       |
| 痔出血<br>（Haemorrhoidal haemorrhage）                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 過敏性腸症候群<br>（Irritable bowel syndrome）             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 軟便（Loose stools）                                  | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）                     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 悪心（Nausea）                                        | 0 (0.0) [0]       | 17 (2.1) [17]     | 26 (1.5) [26]     |
| 口腔内不快感（Oral discomfort）                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                                  | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                                     | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                                                         | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| 口腔粘膜水疱形成<br>（Oral mucosal blistering）                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 胃不快感（Stomach discomfort）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 嘔吐（Vomiting）                                                               | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.4) [3]       | 6 (0.3) [6]       |
| 全身障害および投与局所状態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 2 (2.3) [2]       | 6 (0.8) [6]       | 32 (1.9) [34]     |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 胸痛（Chest pain）                                                             | 1 (1.1) [1]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 悪寒（Chills）                                                                 | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 薬効低下（Drug effect decreased）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 薬効延長（Drug effect prolonged）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.2) [3]       |
| 疲労（Fatigue）                                                                | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 12 (0.7) [12]     |
| 酩酊感（Feeling drunk）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 熱感（Feeling hot）                                                            | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| びくびく感（Feeling jittery）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 歩行障害（Gait disturbance）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 宿酔（Hangover）                                                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 7 (0.4) [7]       |
| 倦怠感（Malaise）                                                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 末梢性浮腫（Oedema peripheral）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 疼痛増悪（Pain exacerbated）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 発熱（Pyrexia）                                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 口渇（Thirst）                                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 肝胆道系障害<br>（Hepatobiliary disorders）                                        | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 胆嚢炎（Cholecystitis）                                                         | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 感染症および寄生虫症<br>（Infections and infestations）                                | 1 (1.1) [1]       | 6 (0.8) [7]       | 11 (0.6) [11]     |
| 急性副鼻腔炎（Acute sinusitis）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 感染性関節炎（Arthritis infective）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 菌血症（Bacteraemia）                                                           | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 細菌感染（Bacterial infection）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 気管支炎（Bronchitis）                                                           | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 膀胱炎（Cystitis）                                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| ウイルス性胃腸炎<br>（Gastroenteritis viral）                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| C 型肝炎（Hepatitis C）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 喉頭炎（Laryngitis）                                                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 口腔カンジダ症（Oral candidiasis）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                                | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                                                    | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| 肺炎（Pneumonia）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                                       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.1) [1]       |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 上気道感染<br>（Upper respiratory tract infection）                          | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿路感染（Urinary tract infection）                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（Injury, poisoning and procedural<br>complications）  | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [2]       | 3 (0.2) [3]       |
| 挫傷（Contusion）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 関節損傷（Joint injury）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 裂傷（Laceration）                                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 交通事故（Road traffic accident）                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 臨床検査（Investigations）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 6 (0.3) [6]       |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 血圧上昇<br>（Blood pressure increased）                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 心拍数増加（Heart rate increased）                                           | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 肝機能検査異常<br>（Liver function test abnormal）                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 体重増加（Weight increased）                                                | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 代謝および栄養障害（Metabolism<br>and nutrition disorders）                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.2) [3]       |
| 食欲不振（Anorexia）                                                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 食欲減退（Decreased appetite）                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 食欲亢進（Increased appetite）                                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>（Musculoskeletal and connective<br>tissue disorders） | 0 (0.0) [0]       | 4 (0.5) [4]       | 6 (0.3) [7]       |
| 関節痛（Arthralgia）                                                       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 背部痛（Back pain）                                                        | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 3 (0.2) [4]       |
| 椎間板突出<br>（Intervertebral disc protrusion）                             | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 筋痙攣（Muscle cramp）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 筋痙縮（Muscle spasms）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 筋力低下（Muscle weakness）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 筋肉痛（Myalgia）                                                          | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>      | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                         | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                             | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| <u>神経系障害</u><br>(Nervous system disorders)     | 5 (5.7) [7]       | 128 (16.1) [145]  | 358 (20.8) [432]  |
| アカシジア (Akathisia)                              | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 健忘 (Amnesia)                                   | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.1) [2]       |
| 失語症 (Aphasia)                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 運動失調 (Ataxia)                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 平衡障害 (Balance disorder)                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 意識レベルの低下<br>(Depressed level of consciousness) | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 注意力障害<br>(Disturbance in attention)            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 浮動性めまい (Dizziness)                             | 0 (0.0) [0]       | 8 (1.0) [9]       | 17 (1.0) [17]     |
| よだれ (Drooling)                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 味覚異常 (Dysgeusia)                               | 4 (4.5) [4]       | 85 (10.7) [90]    | 256 (14.8) [263]  |
| 頭痛 (Headache)                                  | 2 (2.3) [2]       | 27 (3.4) [27]     | 71 (4.1) [74]     |
| 過眠症 (Hypersomnia)                              | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 嗜眠 (Lethargy)                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.3) [5]       |
| 記憶障害 (Memory impairment)                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 片頭痛 (Migraine)                                 | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 錯感覚 (Paraesthesia)                             | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 精神運動亢進<br>(Psychomotor hyperactivity)          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 鎮静 (Sedation)                                  | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 10 (0.6) [10]     |
| 睡眠時麻痺 (Sleep paralysis)                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 傾眠 (Somnolence)                                | 1 (1.1) [1]       | 12 (1.5) [12]     | 42 (2.4) [42]     |
| 振戦 (Tremor)                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.2) [3]       |
| <u>精神障害 (Psychiatric disorders)</u>            | 4 (4.5) [7]       | 14 (1.8) [18]     | 75 (4.4) [93]     |
| 異常な夢 (Abnormal dreams)                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 9 (0.5) [10]      |
| 感情不安定 (Affect lability)                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 激越 (Agitation)                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.3) [5]       |
| 怒り (Anger)                                     | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 不安 (Anxiety)                                   | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 6 (0.3) [6]       |
| 錯乱状態 (Confusional state)                       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 泣き (Crying)                                    | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 離人症 (Depersonalisation)                        | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| うつ病 (Depression)                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 5 (0.3) [5]       |
| 失見当識 (Disorientation)                          | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 不快気分 (Dysphoria)                               | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 易興奮性 (Excitability)                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（％），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                             | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                                | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                                                    | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| フラッシュバック（Flashback）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 幻覚（Hallucination）                                                     | 1 (1.1) [3]       | 1 (0.1) [1]       | 6 (0.3) [6]       |
| 幻聴（Hallucination, auditory）                                           | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.1) [2]       |
| 幻視（Hallucination, visual）                                             | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 不眠症（Insomnia）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.4) [3]       | 21 (1.2) [24]     |
| 故意の自傷行為<br>（Intentional self-injury）                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 易刺激性（Irritability）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 5 (0.3) [5]       |
| 中期不眠症（Middle insomnia）                                                | 0 (0.0) [0]       | 3 (0.4) [3]       | 2 (0.1) [2]       |
| 気分動揺（Mood swings）                                                     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 神経過敏（Nervousness）                                                     | 1 (1.1) [1]       | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.1) [1]       |
| 悪夢（Nightmare）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 10 (0.6) [10]     |
| パニック発作（Panic attack）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 落ち着きのなさ（Restlessness）                                                 | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                                                  | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 睡眠時遊行症（Sleep walking）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 自殺念慮（Suicidal ideation）                                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 思考異常（Thinking abnormal）                                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 腎および尿路障害<br>（Renal and urinary disorders）                             | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.1) [2]       |
| 排尿困難（Dysuria）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 頻尿（Pollakiuria）                                                       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿失禁（Urinary incontinence）                                             | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 尿閉（Urinary retention）                                                 | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 1 (1.1) [1]       | 7 (0.9) [11]      | 6 (0.3) [6]       |
| 咳嗽（Cough）                                                             | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                      | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                        | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 2 (0.1) [2]       |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                        | 1 (1.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       |
| 低酸素症（Hypoxia）                                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻部不快感（Nasal discomfort）                                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 鼻乾燥（Nasal dryness）                                                    | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                     | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 気道うっ血<br>（Respiratory tract congestion）                               | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       |
| 副鼻腔うっ血（Sinus congestion）                                              | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 0 (0.0) [0]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ]内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-122 有害事象の発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官別大分類（SOC）<br>／基本語（MedDRA） <sup>a)</sup>                  | エスゾピクロン<br>1 mg 群 | エスゾピクロン<br>2 mg 群 | エスゾピクロン<br>3 mg 群 |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 解析対象例数                                                     | 88                | 794               | 1724              |
| 合計                                                         | 11 (12.5) [20]    | 175 (22.0) [254]  | 454 (26.3) [696]  |
| 咽喉刺激感（Throat irritation）                                   | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 喘鳴（Wheezing）                                               | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| あくび（Yawning）                                               | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| <u>皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）</u> | 0 (0.0) [0]       | 9 (1.1) [9]       | 11 (0.6) [11]     |
| ざ瘡（Acne）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 接触性皮膚炎（Dermatitis contact）                                 | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                         | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| 寝汗（Night sweats）                                           | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 0 (0.0) [0]       |
| そう痒症（Pruritus）                                             | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 2 (0.1) [2]       |
| 発疹（Rash）                                                   | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       | 7 (0.4) [7]       |
| 蕁麻疹（Urticaria）                                             | 0 (0.0) [0]       | 2 (0.3) [2]       | 1 (0.1) [1]       |
| <u>血管障害（Vascular disorders）</u>                            | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |
| 高血圧（Hypertension）                                          | 0 (0.0) [0]       | 0 (0.0) [0]       | 1 (0.1) [1]       |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.6 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%），[ ] 内は発現件数

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                           |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 解析対象例数                                            |                                         | 2606                                 |
| 合計                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 286 (11.0)<br>246 (9.4)<br>107 (4.1) |
| コード化されず                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| <u>心臓障害（Cardiac disorders）</u>                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0)        |
| 狭心症（Angina pectoris）                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 動悸（Palpitations）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 頻脈（Tachycardia）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| <u>耳および迷路障害<br/>（Ear and labyrinth disorders）</u> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 耳痛（Ear pain）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 耳鳴（Tinnitus）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| <u>眼障害（Eye disorders）</u>                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (0.2)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0)        |
| 眼瞼痙攣（Blepharospasm）                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 流涙増加<br>（Lacrimation increased）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)        |
| 霧視（Vision blurred）                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)        |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>              | 重症度                                        | エスゾピクロン投与群                       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                           |                                            | 2606                             |
| 視覚障害<br>(Visual disturbance)                     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胃腸障害<br>(Gastrointestinal disorders)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 42 (1.6)<br>47 (1.8)<br>16 (0.6) |
| 腹部不快感<br>(Abdominal discomfort)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)    |
| 腹痛 (Abdominal pain)                              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 上腹部痛<br>(Abdominal pain upper)                   | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 唾液欠乏 (Aptyalism)                                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 大腸炎 (Colitis)                                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)    |
| 便秘 (Constipation)                                | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>2 (0.1)    |
| 下痢 (Diarrhoea)                                   | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>2 (0.1)    |
| 口内乾燥 (Dry mouth)                                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 13 (0.5)<br>12 (0.5)<br>2 (0.1)  |
| 消化不良 (Dyspepsia)                                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>2 (0.1)    |
| 鼓腸 (Flatulence)                                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 胃食道逆流性疾患<br>(Gastroesophageal reflux<br>disease) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.1)<br>3 (0.1)<br>1 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                        | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                      |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                         | 2606                            |
| 痔出血（Haemorrhoidal<br>haemorrhage）                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 過敏性腸症候群<br>（Irri 表 bowel syndrome）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)   |
| 軟便（Loose stools）                                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 口腔内潰瘍形成<br>（Mouth ulceration）                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 悪心（Nausea）                                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 19 (0.7)<br>18 (0.7)<br>6 (0.2) |
| 口腔内不快感<br>（Oral discomfort）                                                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)   |
| 口腔粘膜水疱形成<br>（Oral mucosal blistering）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胃不快感<br>（Stomach discomfort）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)   |
| 嘔吐（Vomiting）                                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>3 (0.1)<br>3 (0.1)   |
| 全身障害および投与局所様態<br>（General disorders and<br>administration site conditions） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 14 (0.5)<br>19 (0.7)<br>7 (0.3) |
| 無力症（Asthenia）                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 胸痛（Chest pain）                                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |
| 悪寒（Chills）                                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)   |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                        | エスゾピクロン投与群                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                            | 2606                          |
| 薬効低下<br>(Drug effect decreased)     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 薬効延長<br>(Drug effect prolonged)     | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0) |
| 疲労 (Fatigue)                        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 3 (0.1)<br>5 (0.2)<br>5 (0.2) |
| 酩酊感 (Feeling drunk)                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 熱感 (Feeling hot)                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| びくびく感 (Feeling jittery)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 歩行障害 (Gait disturbance)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 宿酔 (Hangover)                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 5 (0.2)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 倦怠感 (Malaise)                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 末梢性浮腫<br>(Oedema peripheral)        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 疼痛増悪 (Pain exacerbated)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発熱 (Pyrexia)                        | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 口渇 (Thirst)                         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>         | 重症度                                        | エスゾピクロン投与群                    |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                      |                                            | 2606                          |
| 肝胆道系障害<br>(Hepatobiliary disorders)         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 胆嚢炎 (Cholecystitis)                         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症<br>(Infections and infestations) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 8 (0.3)<br>8 (0.3)<br>2 (0.1) |
| 急性副鼻腔炎<br>(Acute sinusitis)                 | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 感染性関節炎<br>(Arthritis infective)             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 菌血症 (Bacteraemia)                           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 細菌感染<br>(Bacterial infection)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 気管支炎 (Bronchitis)                           | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 膀胱炎 (Cystitis)                              | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎<br>(Gastroenteritis viral)         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| C 型肝炎 (Hepatitis C)                         | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 喉頭炎 (Laryngitis)                            | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 口腔カンジダ症<br>(Oral candidiasis)               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                        | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                    |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                                     |                                         | 2606                          |
| 肺炎（Pneumonia）                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 副鼻腔炎（Sinusitis）                                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 歯膿瘍（Tooth abscess）                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 上気道感染（Upper respiratory tract infection）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿路感染<br>（Urinary tract infection）                                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>（ <u>Injury, poisoning and procedural complications</u> ） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 挫傷（Contusion）                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 関節損傷（Joint injury）                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 裂傷（Laceration）                                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 交通事故<br>（Road traffic accident）                                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 臨床検査（ <u>Investigations</u> ）                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (0.2)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加<br>（Blood glucose increased）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 血圧上昇<br>（Blood pressure increased）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                   | 重症度                                        | エスゾピクロン投与群                    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                            | 2606                          |
| 心拍数増加<br>(Heart rate increased)                                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 2 (0.1)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 肝機能検査異常 (Liver function<br>test abnormal)                             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 体重増加 (Weight increased)                                               | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害<br>(Metabolism and nutrition<br>disorders)                  | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 食欲不振 (Anorexia)                                                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 食欲減退<br>(Decreased appetite)                                          | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 食欲亢進 (Increased appetite)                                             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>(Musculoskeletal and connective<br>tissue disorders) | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 4 (0.2)<br>4 (0.2)<br>2 (0.1) |
| 関節痛 (Arthralgia)                                                      | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 背部痛 (Back pain)                                                       | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0) |
| 椎間板突出 (Intervertebral disc<br>protrusion)                             | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋痙攣 (Muscle cramp)                                                    | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 筋痙縮 (Muscle spasms)                                                   | 軽度 (Mild)<br>中等度 (Moderate)<br>高度 (Severe) | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>               | 重症度                                                    | エスゾピクロン投与群                              |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 解析対象例数                                            |                                                        | 2606                                    |
| 筋力低下（Muscula weakness）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 筋肉痛（Myalgia）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 神経系障害<br>(Nervous system disorders)               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 234 (9.0)<br>183 (7.0)<br>73 (2.8)      |
| アカシジア（Akathisia）                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 健忘（Amnesia）                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0)           |
| 失語症（Aphasia）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 運動失調（Ataxia）                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 平衡障害（Balance disorder）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 意識レベルの低下<br>(Depressed level of<br>consciousness) | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 注意力障害<br>(Disturbance in attention)               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)           |
| 浮動性めまい（Dizziness）                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 10 (0.4)<br>12 (0.5)<br>3 (0.1)         |
| よだれ（Drooling）                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）                | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)           |
| 味覚異常（Dysgeusia）                                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe）<br>不明（Missing） | 164 (6.3)<br>127 (4.9)<br>53 (2.0)<br>1 |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>   | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                       |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
| 解析対象例数                                |                                         | 2606                             |
| 頭痛（Headache）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 53 (2.0)<br>32 (1.2)<br>15 (0.6) |
| 過眠症（Hypersomnia）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)    |
| 嗜眠（Lethargy）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0)    |
| 記憶障害<br>（Memory impairment）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)    |
| 片頭痛（Migraine）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)    |
| 錯感覚（Paraesthesia）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 精神運動亢進<br>（Psychomotor hyperactivity） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)    |
| 鎮静（Sedation）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (0.2)<br>6 (0.2)<br>1 (0.0)    |
| 睡眠時麻痺（Sleep paralysis）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 傾眠（Somnolence）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 29 (1.1)<br>23 (0.9)<br>3 (0.1)  |
| 振戦（Tremor）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)    |
| 精神障害<br>（Psychiatric disorders）       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 26 (1.0)<br>37 (1.4)<br>30 (1.2) |
| 異常な夢（Abnormal dreams）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 4 (0.2)<br>6 (0.2)<br>0 (0.0)    |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                    |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                         | 2606                          |
| 感情不安定（Affect lability）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 激越（Agitation）                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>1 (0.0)<br>2 (0.1) |
| 怒り（Anger）                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 不安（Anxiety）                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>5 (0.2)<br>2 (0.1) |
| 錯乱状態（Confusional state）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 泣き（Crying）                          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 離人症（Depersonalisation）              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| うつ病（Depression）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>5 (0.2)<br>0 (0.0) |
| 失見当識（Disorientation）                | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 不快気分（Dysphoria）                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 易興奮性（Excitability）                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| フラッシュバック<br>（Flashback）             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 幻覚（Hallucination）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>5 (0.2) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>  | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                               |                                         | 2606                           |
| 幻聴（Hallucination, auditory）          | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>2 (0.1)<br>0 (0.0)  |
| 幻視（Hallucination, visual）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 不眠症（Insomnia）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>6 (0.2)<br>17 (0.7) |
| 故意の自傷行為<br>（Intentional self-injury） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 易刺激性（Irritability）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0)  |
| 中期不眠症<br>（Middle insomnia）           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0)  |
| 気分動揺（Mood swings）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0)  |
| 神経過敏（Nervousness）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>2 (0.1)<br>1 (0.0)  |
| 悪夢（Nightmare）                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (0.2)<br>3 (0.1)<br>2 (0.1)  |
| パニック発作（Panic attack）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 落ち着きのなさ<br>（Restlessness）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 睡眠障害（Sleep disorder）                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 睡眠時遊行症<br>（Sleep walking）            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                   | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                                                                |                                         | 2606                          |
| 自殺念慮（Suicidal ideation）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 思考異常<br>（Thinking abnormal）                                           | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 腎および尿路障害<br>（Renal and urinary disorders）                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 排尿困難（Dysuria）                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 頻尿（Pollakiuria）                                                       | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿失禁<br>（Urinary incontinence）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 尿閉（Urinary retention）                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害<br>（Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders） | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 7 (0.3)<br>3 (0.1)<br>4 (0.2) |
| 咳嗽（Cough）                                                             | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 咽喉乾燥（Dry throat）                                                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 呼吸困難（Dyspnoea）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 鼻出血（Epistaxis）                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 低酸素症（Hypoxia）                                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup>                                             | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 解析対象例数                                                                          |                                         | 2606                           |
| 鼻部不快感<br>（Nasal discomfort）                                                     | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)  |
| 鼻乾燥（Nasal dryness）                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)  |
| 咽喉頭疼痛<br>（Pharyngolaryngeal pain）                                               | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 気道うっ血<br>（Respiratory tract congestion）                                         | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 副鼻腔うっ血<br>（Sinus congestion）                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 2 (0.1)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 咽喉刺激感<br>（Throat irritation）                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>0 (0.0)<br>1 (0.0)  |
| 喘鳴（Wheezing）                                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| あくび（Yawning）                                                                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| <u>皮膚および皮下組織障害</u><br><u>（Skin and subcutaneous tissue</u><br><u>disorders）</u> | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 12 (0.5)<br>7 (0.3)<br>1 (0.0) |
| ざ瘡（Acne）                                                                        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 皮膚炎（Dermatitis）                                                                 | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 接触性皮膚炎<br>（Dermatitis contact）                                                  | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |
| 多汗症（Hyperhidrosis）                                                              | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>0 (0.0)<br>0 (0.0)  |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

付表 2.7.6-123 重症度別の有害事象発現率（外国 190-901 試験）（続き）

| 器官分類／<br>基本語（COSTART） <sup>a)</sup> | 重症度                                     | エスゾピクロン投与群                    |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 解析対象例数                              |                                         | 2606                          |
| 寝汗（Night sweats）                    | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| そう痒症（Pruritus）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 3 (0.1)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 発疹（Rash）                            | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 5 (0.2)<br>3 (0.1)<br>0 (0.0) |
| 蕁麻疹（Urticaria）                      | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 1 (0.0)<br>1 (0.0)<br>1 (0.0) |
| 血管障害<br>(Vascular disorders)        | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |
| 高血圧（Hypertension）                   | 軽度（Mild）<br>中等度（Moderate）<br>高度（Severe） | 0 (0.0)<br>1 (0.0)<br>0 (0.0) |

（添付資料 5.3.5.4.8 の表 14.3.1.3 を抜粋し改変）

数値は例数，（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA ver.7.1 に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。