

表 2.5.5-5 主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団 [日本人集団], 国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

MedDRA version 21.0 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ群 (54 例)	5 mg 群 (53 例)	10 mg 群 (54 例)	プラセボ群 (54 例)	5 mg 群 (53 例)	10 mg 群 (54 例)
全ての有害事象/副作用	26 (48.1)	13 (24.5)	26 (48.1)	1 (1.9)	5 (9.4)	8 (14.8)
傾眠	0	4 (7.5)	6 (11.1)	0	4 (7.5)	6 (11.1)
睡眠時麻痺	0	0	2 (3.7)	0	0	1 (1.9)
靱帯捻挫	0	0	2 (3.7)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

いずれかの本薬群で発現率 2%以上かつプラセボ群より発現率が高かった有害事象

（表 2.7.4-27 を引用）

全体集団と日本人集団の比較

全体集団及び日本人集団における傾眠、疲労、悪夢及び睡眠時麻痺の有害事象の発現率を表 2.5.5-6 に、また副作用発現率を表 2.5.5-7 に示した。疲労は日本人集団では認められなかった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、傾眠、悪夢及び睡眠時麻痺の有害事象の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。したがって、本薬の投与により発現しうる有害事象及び副作用の発現率、用量反応傾向及び重症度は、全体集団と日本人集団で同様であった。

表 2.5.5-6 傾眠、疲労、悪夢、睡眠時麻痺の有害事象（安全性解析対象集団 [全体集団及び日本人集団], 国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

MedDRA version 21.0 基本語	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)	プラセボ群 (54 例)	5 mg 群 (53 例)	10 mg 群 (54 例)
全ての有害事象	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	26 (48.2)	13 (24.5)	26 (48.2)
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	0	4 (7.5)	6 (11.1)
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	0	0	0
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	0	0	1 (1.9)
睡眠時麻痺	0	0	5 (1.6)	0	0	2 (3.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

（表 2.5.5-4, 表 2.5.5-5, 添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3.2.1 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.1 を引用）

表 2.5.5-7 傾眠、疲労、悪夢、睡眠時麻痺の副作用（安全性解析対象集団 [全体集団及び日本人集団], 国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

MedDRA version 21.0 基本語	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)	プラセボ群 (54 例)	5 mg 群 (53 例)	10 mg 群 (54 例)
全ての副作用	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)	1 (1.9)	5 (9.4)	8 (14.8)
傾眠	4 (1.3)	27 (8.6)	40 (12.7)	0	4 (7.5)	6 (11.1)
疲労	1 (0.3)	10 (3.2)	8 (2.6)	0	0	0
悪夢	1 (0.3)	3 (1.0)	7 (2.2)	0	0	1 (1.9)
睡眠時麻痺	0	0	4 (1.3)	0	0	1 (1.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

（表 2.5.5-4, 表 2.5.5-5, 添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.6.1 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.2.1 を引用）

2.5.5.4.2.1.2 外国 304 試験

最も発現率が高かった有害事象は傾眠であり、発現率は、プラセボ群 1.9%、本薬 5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 7.1%であり、用量依存的に増加する傾向を示した。傾眠は、副作用としても発現率が最も高く、用量依存的に増加する傾向を示した。2 番目に発現率が高かった有害事象は、頭痛であったが、用量依存的に増加する明確な傾向はなく、副作用としての発現率も、プラセボ群と本薬群で顕著な違いはなかった。3 番目に発現率が高かった有害事象は、尿路感染であり、プラセボ群、本薬 5 mg 群と比べて本薬 10 mg 群で発現率が高いを示したが、副作用としての報告はなかった。上咽頭炎及び上気道感染は、用量依存的に増加する明確な傾向はなく、また、副作用としての報告はなかった。

以上より、傾眠は、本薬の投与により発現しうる有害事象であり、また、本薬 5 mg 投与よりも本薬 10 mg 投与の発現率が高くなる傾向があると考えられた。傾眠の重症度の多くは、軽度又は中等度と判定された。高度と判定された傾眠は、本薬 10 mg 群 1 例であった(2.7.4.2.1.1.2 項)。

表 2.5.5-8 主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、外国 304 試験）

MedDRA version 20.1 基本語	有害事象				副作用			
	プラセボ群 (209 例)	ゾルピデム ER 群 (263 例)	5 mg 群 (266 例)	10 mg 群 (268 例)	プラセボ 群 (209 例)	ゾルピデム ER 群 (263 例)	5 mg 群 (266 例)	10 mg 群 (268 例)
全ての有害 事象/副作用	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
傾眠	4 (1.9)	4 (1.5)	11 (4.1)	19 (7.1)	3 (1.4)	4 (1.5)	10 (3.8)	17 (6.3)
頭痛	13 (6.2)	14 (5.3)	17 (6.4)	13 (4.9)	4 (1.9)	6 (2.3)	9 (3.4)	8 (3.0)
尿路感染	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)	0	0	0	0
上咽頭炎	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
上気道感染	4 (1.9)	2 (0.8)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

いずれかの本薬群で発現率 2%以上かつプラセボ群より発現率が高かった有害事象

(表 2.7.4-30 を引用)

2.5.5.4.2.1.3 国際共同 303 試験の投与第 1 期と外国 304 試験の比較

国際共同 303 試験の投与第 1 期の暴露期間は約 160 日、外国 304 試験の暴露期間は約 30 日であり、試験デザインの違いから、両試験間には暴露状況に差があるため単純な比較はできないものの、両試験における主な有害事象の考察に基づく本薬の安全性プロファイルは同様であった。

両試験いずれにおいても、傾眠は、本薬の投与により発現しうる有害事象であり、また、本薬 5 mg 投与よりも 10 mg 投与で発現率が高くなる傾向があると考えられた。両試験いずれにおいても、傾眠の重症度の多くは、軽度又は中等度と判定された。

2.5.5.4.2.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.2.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団の主な有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5-9 に、また、日本人集団の主な有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5-10 に示した。

全体集団

本薬長期投与時において、主な有害事象のうち、発現率が高かった有害事象（いずれかの投与量で 5%以上）は、傾眠、上咽頭炎、頭痛及びインフルエンザであった。また、これらの有害事象の発現率、用量反応傾向及び重症度は投与第 1 期の結果と概ね一致した（2.5.5.4.2.1.1 項）。

- 傾眠の有害事象及び副作用の発現率は、本薬 5 mg 投与例と比べて、本薬 10 mg 投与例の方が高かった。傾眠の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。高度と判定された傾眠は、10 mg 投与例 2 例であった。
- 上咽頭炎の有害事象の発現率は、投与量間で顕著な違いはなく、副作用は、本薬 10 mg 投与例の 1 例（0.2%）のみに認められた。上咽頭炎の重症度は、軽度又は中等度であった。
- 頭痛の有害事象及び副作用の発現率は、用量間で顕著な違いはなかった。頭痛の重症度は、軽度又は中等度であった。
- インフルエンザの有害事象の発現率は、用量間で顕著な違いはなく、副作用はなかった。インフルエンザの重症度の多くは、軽度又は中等度であった。高度と判定されたインフルエンザは、本薬 5 mg 投与例 2 例、10 mg 投与例 1 例であった。

このほか、投与第 1 期の結果に基づき、本薬の投与により発現しうる有害事象及び副作用と考えられた疲労及び睡眠時麻痺についても、発現率、用量反応傾向及び重症度は投与第 1 期の結果と概ね一致した。なお、投与第 1 期及び第 2 期の集計において、悪夢の有害事象の発現率は 2%を下回った。

- 疲労の有害事象及び副作用の発現率は、投与量間に顕著な違いはなかった。疲労の重症度は、軽度又は中等度であった。
- 悪夢の有害事象の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1.1%、10 mg 投与例 1.8%（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1）、また、副作用の発現率は、本薬 5 mg 投与例 0.9%、10 mg 投与例 1.8%であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.6.2）。悪夢の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。高度と判定された悪夢は、本薬 5 mg 投与例、10 mg 投与例に各 1 例であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.5.2）。
- 睡眠時麻痺の有害事象の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1.8%、10 mg 投与例 1.8%（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1）、また、副作用の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1.6%、10 mg 投与例 1.6%であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.6.2）。睡眠時麻痺の重症度は、軽度又は中等度であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.5.2）。

以上より、本薬長期投与により発現しうる有害事象及び副作用は、傾眠、疲労及び睡眠時麻痺であると考えられた。

表 2.5.5-9 主な有害事象及び副作用（本薬投与例 [全体集団], 国際共同 303 試験 [投与第 1 期及び第 2 期]）

MedDRA version 21.0 基本語	有害事象		副作用	
	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)
全ての有害事象/副作用	299 (66.9)	289 (66.1)	119 (26.6)	130 (29.7)
傾眠	38 (8.5)	60 (13.7)	37 (8.3)	58 (13.3)
上咽頭炎	51 (11.4)	48 (11.0)	0	1 (0.2)
頭痛	43 (9.6)	32 (7.3)	20 (4.5)	16 (3.7)
インフルエンザ	22 (4.9)	26 (5.9)	0	0
上気道感染	21 (4.7)	18 (4.1)	1 (0.2)	0
尿路感染	10 (2.2)	18 (4.1)	0	0
疲労	14 (3.1)	17 (3.9)	12 (2.7)	14 (3.2)
背部痛	20 (4.5)	13 (3.0)	0	0
関節痛	20 (4.5)	10 (2.3)	0	0
転倒	12 (2.7)	10 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	8 (1.8)	10 (2.3)	0	0
悪心	12 (2.7)	9 (2.1)	6 (1.3)	3 (0.7)
浮動性めまい	14 (3.1)	8 (1.8)	8 (1.8)	6 (1.4)
体重増加	12 (2.7)	8 (1.8)	7 (1.6)	7 (1.6)
変形性関節症	10 (2.2)	8 (1.8)	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	10 (2.2)	7 (1.6)	0	0
異常な夢	9 (2.0)	7 (1.6)	9 (2.0)	7 (1.6)
咳嗽	9 (2.0)	2 (0.5)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

いずれかの本薬群で発現率 2%以上の有害事象

（表 2.7.4-28 を引用）

日本人集団

日本人集団において、主な有害事象のうち、発現率が高かった有害事象（いずれかの投与量で 5%以上）は、上咽頭炎、傾眠及びインフルエンザであった。これらの有害事象の発現率、用量反応傾向及び重症度は投与第 1 期の結果と同様であった（2.5.5.4.2.1.1 項）。

- ・傾眠の有害事象及び副作用の発現率は、本薬 5 mg 投与例と比べて、10 mg 投与例の方が高かった。傾眠の重症度は、軽度であった。
- ・上咽頭炎の有害事象の発現率は、本薬 5 mg 投与と比べて、10 mg 投与例の方が高かったが、副作用は認められなかった。上咽頭炎の重症度は、軽度又は中等度であった。
- ・インフルエンザの有害事象の発現率は、本薬 5 mg 投与と比べて、10 mg 投与例の方が高かったが、副作用は認められなかった。インフルエンザの重症度は、軽度又は中等度であった。

このほか、投与第 1 期の結果に基づき、本薬の投与により発現しうる有害事象及び副作用と考えられた疲労及び睡眠時麻痺についても、発現率、用量反応傾向及び重症度は投与第 1 期の結果と同様であった。なお、悪夢は、投与第 2 期において、新たな発現は認められなかった。

- ・疲労の有害事象は認められなかった。
- ・悪夢の有害事象及び副作用は、本薬 5 mg 投与例には認められず、10 mg 投与例 1 例

(1.3%)に認められた(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.2 及び Table 5.1.2.2.2)。悪夢の重症度は、軽度であった(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.4.2)。

- 睡眠時麻痺の有害事象の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1 例 (1.3%), 10 mg 投与例 2 例 (2.6%), また、副作用の発現率は、本薬 5 mg 投与 1 例 (1.3%), 10 mg 投与例 1 例 (1.3%) であった(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.2 及び Table 5.1.2.2.2)。睡眠時麻痺の重症度は、軽度又は中等度であった(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.4.2)。

表 2.5.5-10 主な有害事象及び副作用 (本薬投与例 [日本人集団], 国際共同 303 試験 [投与第 1 期及び第 2 期])

MedDRA version 21.0 基本語	有害事象		副作用	
	5 mg 投与例 (78 例)	10 mg 投与例 (77 例)	5 mg 投与例 (78 例)	10 mg 投与例 (77 例)
全ての有害事象/副作用	34 (43.6)	42 (54.5)	11 (14.1)	14 (18.2)
上咽頭炎	10 (12.8)	17 (22.1)	0	0
傾眠	7 (9.0)	12 (15.6)	7 (9.0)	11 (14.3)
インフルエンザ	2 (2.6)	4 (5.2)	0	0
体重増加	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)
頭痛	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
睡眠時麻痺	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
湿疹	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0
靱帯捻挫	0	2 (2.6)	0	0
膀胱炎	0	2 (2.6)	0	0
変形性関節症	0	2 (2.6)	0	0
胃炎	0	2 (2.6)	0	0
ざ瘡	0	2 (2.6)	0	0
浮動性めまい	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0
汗疹	2 (2.6)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数 (発現率%)

いずれかの投与量で発現率 2%以上の有害事象

(表 2.7.4-29 を引用)

全体集団と日本人集団の比較

全体集団及び日本人集団における傾眠、疲労、悪夢及び睡眠時麻痺の有害事象を表 2.5.5-11 に、また副作用を表 2.5.5-12 に示した。疲労は日本人集団では認められなかった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、傾眠、悪夢及び睡眠時麻痺の有害事象の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。したがって、本薬の投与により発現しうる有害事象及び副作用の発現率、用量反応傾向及び重症度は、全体集団と日本人集団で同様であった。

表 2.5.5-11 傾眠、疲労、悪夢、睡眠時麻痺の有害事象（本薬投与例〔全体集団及び日本人集団〕、国際共同 303 試験〔投与第 1 期及び第 2 期〕）

MedDRA version 21.0 基本語	全体集団		日本人集団	
	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)	5 mg 投与例 (78 例)	10 mg 投与例 (77 例)
全ての有害事象	299 (66.9)	289 (66.1)	34 (43.6)	42 (54.5)
傾眠	38 (8.5)	60 (13.7)	7 (9.0)	12 (15.6)
疲労	14 (3.1)	17 (3.9)	0	0
睡眠時麻痺	8 (1.8)	8 (1.8)	1 (1.3)	2 (2.6)
悪夢	5 (1.1)	8 (1.8)	0	1 (1.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

（表 2.5.5-9、表 2.5.5-10、添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1、添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.2 を引用）

表 2.5.5-12 傾眠、疲労、悪夢、睡眠時麻痺の副作用（本薬投与例〔全体集団及び日本人集団〕、国際共同 303 試験〔投与第 1 期及び第 2 期〕）

MedDRA version 21.0 基本語	全体集団		日本人集団	
	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)	5 mg 投与例 (78 例)	10 mg 投与例 (77 例)
全ての副作用	119 (26.6)	130 (29.7)	11 (14.1)	14 (18.2)
傾眠	37 (8.3)	58 (13.3)	7 (9.0)	11 (14.3)
疲労	12 (2.7)	14 (3.2)	0	0
悪夢	4 (0.9)	8 (1.8)	0	1 (1.3)
睡眠時麻痺	7 (1.6)	7 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現例数（発現率%）

（表 2.5.5-9、表 2.5.5-10、添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.6.2 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.2.2 を引用）

2.5.5.4.3 有害事象の発現時期

本薬投与例全体を対象とし、国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）における主な有害事象（いずれかの用量で発現率が 2%以上であった事象）の初回発現時期別の解析結果を表 2.7.4-31 に、日本人集団を対象とした解析結果を表 2.7.4-32 に示した。

全体集団

本薬投与例で最も発現率が高かった有害事象は上咽頭炎、次いで傾眠であった。

本薬投与中に傾眠を発現した本薬 5 mg 投与例 38 例（8.5%）及び 10 mg 投与例 60 例（13.7%）のうち、投与開始 1 週間以内に半数以上（本薬 5 mg 投与例 20 例及び 10 mg 投与例 35 例）が傾眠を発現した。その後も新たに傾眠を発現する被験者が各投与期間区分に認められ、投与 6 ヶ月経過後に新たに傾眠を発現した被験者もみられた（本薬 5 mg 投与例 3 例、10 mg 投与例 3 例）。上咽頭炎、その他の有害事象は、投与 12 ヶ月まで、特定の時期に初回発現する傾向は認められなかった。また、長期投与した際に発現率が高くなる事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

日本人集団

日本人集団で最も発現率が高かった有害事象は上咽頭炎、次いで傾眠であった。

本薬投与中に傾眠を発現した本薬 5 mg 投与例 7 例 (9.0%) 及び 10 mg 投与例 12 例 (15.6%) のうち、投与開始 1 週間以内に約半数 (本薬 5 mg 投与例 3 例及び 10 mg 投与例 6 例) が傾眠を発現した。その後も新たに傾眠を発現する被験者が認められ、投与 6 ヶ月経過後に新たに傾眠を発現した被験者もみられた (本薬 10 mg 投与例 2 例)。上咽頭炎、その他の有害事象は、投与 12 ヶ月まで、特定の時期に初回発現する傾向は認められなかった。また、長期投与した際に発現率が高くなる事象は認められなかった (2.7.4.2.1.1.3 項)。

全体集団と日本人集団の比較

有害事象の発現時期は、全体集団及び日本人集団で同様であった。全体集団及び日本人集団いずれにおいても、主な有害事象は傾眠であり、傾眠の約半数が投与開始 1 週間以内に発現した。

2.5.5.4.4 不眠症に併存する疾患の有無別の有害事象

機構の助言に基づき (2.5.1.5.2.1 項)、本薬の不眠症と併存する疾患への影響を検討した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における安全性解析対象集団のうち、併存疾患 (不眠症以外の合併症) を伴う患者 (以下、併存疾患有の集団) 及び併存疾患を伴わない患者 (以下、併存疾患無の集団) は、それぞれ、466 例及び 481 例であった。このうち、不眠症との関連が知られている精神疾患及び組み入れられた被験者数が比較的多かった併存疾患 (うつ病、不安障害、胃食道逆流性疾患 (GERD)、片頭痛、高血圧、糖尿病及び重度又は中等度の腎機能障害) を有する被験者を併存疾患有の集団と定義した。

各併存疾患については、症例報告書の Medical History and Current Medical Condition、腎機能障害については治験薬投与前の臨床検査値に基づき、以下のとおり定義した (2.7.4.1.3.2 項)。

- ・うつ病：MedDRA (version 21.0) 基本語の「うつ病」及び「大うつ病」
- ・不安障害：MedDRA (version 21.0) 基本語の「不安」、「不安障害」、「全般性不安障害」及び「社交不安障害」
- ・GERD：MedDRA (version 21.0) 基本語の「胃食道逆流性疾患」
- ・片頭痛：MedDRA (version 21.0) 基本語の「片頭痛」
- ・高血圧：MedDRA (version 21.0) 基本語の「高血圧」及び「本態性高血圧症」
- ・糖尿病：MedDRA (version 21.0) 基本語の「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」及び「糖尿病」
- ・重度又は中等度の腎機能障害：推算糸球体ろ過量 (eGFR) 30 mL/min/1.73 m² 未満を重度の腎機能障害、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満を中等度の腎機能障害と定義した。

うつ病、不安障害、GERD、片頭痛、高血圧、糖尿病については、個別に有害事象の発現傾向を検討した。

本項では、まず、併存疾患の有無別の部分集団解析の結果を述べ、次いで、各併存疾患の有無の部分集団解析の結果を述べる。各併存疾患の有無別部分集団については、本薬が併存疾患を悪化させていないことを示すため、全ての有害事象発現率、各併存疾患が属する MedDRA 器官別大分類の有害事象発現率及び当該併存疾患の有害事象発現率を評価した。

併存疾患有無別の有害事象及び個別併存疾患の有無別の有害事象の部分集団解析の詳細は、2.7.4.2.1.1.4 項に示した。

2.5.5.4.4.1 併存疾患の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期（安全性解析対象集団）において、各併存疾患を有している被験者の割合は 3 投与群間で大きくは異ならず、うつ病は 11.0%～12.4%、不安障害は 4.4%～6.4%、GERD は 7.2%～10.8%、片頭痛は 3.1%～7.0%、高血圧は 25.2%～33.4%、糖尿病は 8.3%～8.9%、重度又は中等度の腎機能障害は 2.2%～5.1%の被験者が有していた（表 2.7.4-18）。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における併存疾患有無別の有害事象概要は表 2.7.4-33 に示した。

本薬の投与により発現しうる主な有害事象と考えられた傾眠、疲労、睡眠時麻痺（2.5.5.4.2 項）について、併存疾患の有無別集団における発現率を表 2.5.5-13 に示した。

表 2.5.5-13 併存疾患の有無別の主な有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

MedDRA version 21.0 器官別大分類 基本語	併存疾患あり			併存疾患なし		
	プラセボ群 (147 例)	5 mg 群 (144 例)	10 mg 群 (175 例)	プラセボ群 (172 例)	5 mg 群 (170 例)	10 mg 群 (139 例)
有害事象	98 (66.7)	103 (71.5)	111 (63.4)	102 (59.3)	89 (52.4)	76 (54.7)
傾眠	4 (2.7)	9 (6.3)	25 (14.3)	1 (0.6)	18 (10.6)	16 (11.5)
疲労	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (4.0)	0	7 (4.1)	4 (2.9)
睡眠時麻痺	0	0	2 (1.1)	0	0	3 (2.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-34 を引用）

併存疾患ありの集団

- 有害事象の発現率は、3 投与群間で大きくは異ならなかった。
- 傾眠の発現率は、全体集団の結果と同様に、用量依存的に上昇した。
- 疲労の発現率は、プラセボ群と比較して本薬各群で高かったが、本薬 5 mg 群と 10 mg 群では同様であった。
- 睡眠時麻痺は本薬 10 mg 群の 2 例（1.1%）にのみ認められた。

併存疾患なしの集団

- 有害事象の発現率は、3 投与群間で大きくは異ならなかった。
- 傾眠の発現率は、プラセボ群と比較して本薬各群で高かったが、本薬 5 mg 群と 10 mg 群では同様であった。
- 疲労の発現率は、プラセボ群と比較して本薬各群で高かったが、本薬 5 mg 群と 10 mg 群では同様であった。
- 睡眠時麻痺は本薬 10 mg 群の 3 例（2.2%）にのみ認められた。

以上より、有害事象の発現率、発現傾向及び用量反応傾向は、併存疾患の有無に関わらず、概ね同様であった。

国際共同 303 試験（投与第 1 期）における併存疾患の有無別の主な有害事象は、表 2.7.4-34 に示した。

2.5.5.4.4.2 うつ病の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期におけるうつ病の有無別の有害事象概要は、表 2.7.4-37 に示した。

うつ病の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-14 に示した。

表 2.5.5-14 うつ病の有無別の有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	うつ病の併発あり			うつ病の併発なし		
	プラセボ群 (35 例)	5 mg 群 (39 例)	10 mg 群 (39 例)	プラセボ群 (284 例)	5 mg 群 (275 例)	10 mg 群 (275 例)
有害事象	28 (80.0)	28 (71.8)	26 (66.7)	172 (60.6)	164 (59.6)	161 (58.5)
「うつ病」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
精神障害	1 (2.9)	3 (7.7)	2 (5.1)	13 (4.6)	19 (6.9)	19 (6.9)
うつ病	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.4)
大うつ病	0	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-37 を引用）

うつ病の併発ありの集団

- うつ病は、プラセボ群に認められず、本薬群にのみ認められたものの、本薬 5 mg 群では認められず、本薬 10 mg 群において 1 例（2.6%）に認められただけであった。大うつ病の発現は認められなかった。

うつ病の併発なしの集団

- うつ病は、プラセボ群に認められず、本薬群にのみ認められたものの、本薬 5 mg 群では認められず、本薬 10 mg 群において 1 例（0.4%）に認められただけであった。大うつ病の発現は認められなかった。

以上より、うつ病の併発ありの集団において、本薬投与により既存のうつ病を悪化させる明確な傾向は示されなかった。

2.5.5.4.4.3 不安障害の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における不安障害の有無別の有害事象概要は、表 2.7.4-38 に示した。

不安障害の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-15 に示した。

表 2.5.5-15 不安障害の有無別の有害事象（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	不安障害の併発あり			不安障害の併発なし		
	プラセボ群 (14 例)	5 mg 群 (17 例)	10 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (305 例)	5 mg 群 (297 例)	10 mg 群 (294 例)
有害事象	9 (64.3)	14 (82.4)	10 (50.0)	191 (62.6)	178 (59.9)	177 (60.2)
「不安障害」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
精神障害	2 (14.3)	3 (17.6)	2 (10.0)	12 (3.9)	19 (6.4)	19 (6.5)
不安	0	1 (5.9)	1 (5.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0
全般性不安障害	1 (7.1)	0	0	0	1 (0.3)	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-38 を引用）

不安障害の併発ありの集団

- 本薬 5 mg 群の 1 例（5.9%）及び 10 mg 群の 1 例（5.0%）で不安の発現が認められたが，プラセボ群の 1 例（7.1%）でも全般性不安障害の発現を認めた。不安障害及び社交不安障害の発現はいずれの投与群でも認められなかった。

不安障害の併発なしの集団

- 本薬 5 mg 群の 3 例（1.0%）で不安の発現が認められ，本薬 5 mg 群の 1 例（0.3%）で全般性不安障害が認められたが，プラセボ群の 3 例（1.0%）でも，不安の発現を認めた。不安障害及び社交不安障害の発現はいずれの投与群でも認められなかった。

以上より，不安障害の併発ありの集団において，本薬投与により既存の不安障害を悪化させる明確な傾向は示されなかった。なお，不安障害の併発ありの被験者は各投与群で 14～20 例と少なく，結果の解釈には注意が必要である。

2.5.5.4.4 GERD

国際共同 303 試験の投与第 1 期における GERD の有無別の有害事象概要は，表 2.7.4-39 に示した。

GERD の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-16 に示した。

表 2.5.5-16 胃食道逆流性疾患の有無別の有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	GERD の併発あり			GERD の併発なし		
	プラセボ群 (23 例)	5 mg 群 (34 例)	10 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (296 例)	5 mg 群 (280 例)	10 mg 群 (286 例)
有害事象	18 (78.3)	25 (73.5)	19 (67.9)	182 (61.5)	167 (59.6)	168 (58.7)
「GERD」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
胃腸障害	0	6 (17.6)	6 (21.4)	19 (6.4)	20 (7.1)	17 (5.9)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-39 を引用）

GERD の併発ありの集団

- いずれの投与群でも GERD の悪化は認められなかった。

GERD の併発なしの集団

- GERD の発現率は、プラセボ群と比べて本薬各群で低かった。

以上より、本薬が既存の GERD を悪化させる傾向は認められなかった。なお、GERD の併発ありの被験者は各投与群で 23～34 例と少なく、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.5.4.4.5 片頭痛の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における片頭痛の有無別の有害事象概要は、表 2.7.4-40 に示した。

片頭痛の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-17 に示した。

表 2.5.5-17 片頭痛の有無別の有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	片頭痛の併発あり			片頭痛の併発なし		
	プラセボ群 (10 例)	5 mg 群 (18 例)	10 mg 群 (22 例)	プラセボ群 (309 例)	5 mg 群 (296 例)	10 mg 群 (292 例)
有害事象	7 (70.0)	11 (61.1)	10 (45.5)	193 (62.5)	181 (61.1)	177 (60.6)
「片頭痛」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
神経系障害	2 (20.0)	5 (27.8)	6 (27.3)	38 (12.3)	59 (19.9)	71 (24.3)
片頭痛	0	1 (5.6)	1 (4.5)	0	1 (0.3)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-40 を引用）

片頭痛の併発ありの集団

- 片頭痛の悪化は、プラセボ群には認められず、本薬群で認められたが、本薬 5 mg 群の 1 例 (5.6%) 及び 10 mg 群の 1 例 (4.5%) に認められただけであった。

片頭痛の併発なしの集団

- ・片頭痛の発現率は低く、本薬 5 mg 群の 1 例 (0.3%) にのみ認められた。

以上より、片頭痛の併発ありの集団において、本薬群にのみ片頭痛が認められたものの、片頭痛の併発ありの被験者は各投与群で 10～22 例と少なく、本結果のみから本薬が既存の片頭痛を悪化させる可能性について結論付けることは困難である。

2.5.5.4.4.6 高血圧の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における高血圧の有無別の有害事象概要は、表 2.7.4-41 に示した。

高血圧の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-18 に示した。

表 2.5.5-18 高血圧の有無別の有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	高血圧の併発あり			高血圧の併発なし		
	プラセボ群 (95 例)	5 mg 群 (79 例)	10 mg 群 (105 例)	プラセボ群 (224 例)	5 mg 群 (235 例)	10 mg 群 (209 例)
有害事象	59 (62.1)	61 (77.2)	65 (61.9)	141 (62.9)	131 (55.7)	122 (58.4)
「高血圧」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
血管障害	5 (5.3)	4 (5.1)	3 (2.9)	1 (0.4)	0	2 (1.0)
高血圧	3 (3.2)	3 (3.8)	2 (1.9)	1 (0.4)	0	1 (0.5)
本態性高血圧症	0	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数 (発現率%)

(表 2.7.4-41 を引用)

高血圧の併発ありの集団

- ・高血圧の発現率は、プラセボ群と比べて、本薬 5 mg 群では同様であり、10 mg 群では低かった。本態性高血圧は、いずれの投与群でも認められなかった。

高血圧の併発なしの集団

- ・高血圧の発現率は低く、プラセボ群の 1 例 (0.4%) 及び本薬 10 mg 群の 1 例 (0.5%) に認められたが、本薬 5 mg 群には認められなかった。本態性高血圧は、いずれの投与群でも認められなかった。

以上より、高血圧の併発ありの集団において、本薬投与により既存の高血圧を悪化させる傾向は示されなかった。

2.5.5.4.4.7 糖尿病の有無別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における糖尿病の有無別の有害事象概要は、表 2.7.4-42 に示した。

糖尿病の有無別の有害事象の発現率を表 2.5.5-19 に示した。

表 2.5.5-19 糖尿病の有無別の有害事象（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	糖尿病の併発あり			糖尿病の併発なし		
	プラセボ群 (27 例)	5 mg 群 (26 例)	10 mg 群 (28 例)	プラセボ群 (292 例)	5 mg 群 (288 例)	10 mg 群 (286 例)
有害事象	21 (77.8)	21 (80.8)	18 (64.3)	179 (61.3)	171 (59.4)	169 (59.1)
「糖尿病」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
代謝および栄養障害	3 (11.1)	1 (3.8)	2 (7.1)	7 (2.4)	9 (3.1)	6 (2.1)
1 型糖尿病	0	0	0	0	0	0
2 型糖尿病	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.3)
糖尿病	0	0	1 (3.6)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-42 を引用）

糖尿病の併発ありの集団

- ・ 2 型糖尿病及び糖尿病は，プラセボ群に認められず，本薬群にのみ認められたものの，本薬 5 mg 群では認められず，本薬 10 mg 群において，それぞれ 1 例（3.6%）に認められただけであった。1 型糖尿病は，いずれの投与群でも認められなかった。

糖尿病の併発なしの集団

- ・ 2 型糖尿病が，プラセボ群に認められず，本薬群にのみ認められたものの，本薬 5 mg 群では認められず，本薬 10 mg 群の 1 例（0.3%）に認められただけであった。1 型糖尿病及び糖尿病は，いずれの投与群でも認められなかった。

以上より，糖尿病の併発ありの集団において，本薬投与により既存の糖尿病を悪化させる明確な傾向は示されなかった。

2.5.5.4.5 特に関心のある有害事象

本薬の臨床開発における特に関心のある有害事象は以下の 6 つである。

特に関心のある有害事象の定義は 2.7.4.1.1.2.7 項に示した。

(1)カタプレキシー及びカタプレキシー関連事象

本薬は，オレキシン神経伝達を阻害することにより，理論上，カタプレキシーの症状を誘発する可能性があるため，本薬の作用機序に関連した有害事象として検討した。カタプレキシー及びカタプレキシー関連事象には，「カタプレキシー」及び MedDRA 基本語で定義した「カタプレキシーの可能性がある事象」を含めた。また，治験責任医師によりカタプレキシーの可能性がある事象と判断された事象については集計対象とした。なお，国際共同 303 試験の解析計画書では「転倒」をカタプレキシーの可能性がある事象の集計対象に含めていなかったが，当該試験で発現した「転倒」は治験実施計画書の規定に基づいて，いずれもカタプレキシーの可能性がある事象として収集されたため，結果的に国際共同 303 試験を対象とした解析でも「転倒」は集計に含まれている。一方，外国 304 試験では当該解析を実施しなかった。

(2)転倒

現行の不眠症治療薬のうち、特に BZD 系薬剤では、転倒のリスクが知られていること及びカタプレキシーでは転倒を伴う場合があるため、特に関心のある有害事象として検討した。転倒の事象は、MedDRA 基本語の「転倒」で定義した。転倒の有害事象は、被験者の自発報告に基づき収集した。また、2016 年 5 月以降に実施した臨床試験（国際共同 303 試験、外国 304 試験、外国 009 試験、外国 102 試験、外国 103 試験、外国 108 試験、外国 106 試験及び国際共同 202 試験）では、来院ごとに転倒の有無を被験者から聴取した。

(3)痙攣

カタプレキシーでは痙攣を伴う場合があるため、特に関心のある有害事象として検討した。痙攣の事象は、MedDRA 標準検索式の狭義の「痙攣」に属する MedDRA 基本語で定義した。

(4)睡眠時麻痺

本薬は、オレキシン神経伝達を阻害することにより、理論上、睡眠時麻痺を誘発する可能性があるため、本薬の作用機序に関連した有害事象として検討した。睡眠時麻痺の事象は、MedDRA 基本語の「睡眠時麻痺」で定義した。

(5)傾眠

傾眠は、不眠症治療薬に共通してみられる有害事象であるため、特に関心のある有害事象として検討した。傾眠の事象は、MedDRA 基本語の「傾眠」で定義した。

(6)乱用傾向関連事象

乱用のリスクは、不眠症治療薬に共通してみられるため、特に関心のある有害事象として検討した。乱用傾向関連事象は、MedDRA 基本語で定義した。

睡眠及び痙攣を専門とする 3 名の医師が、独立判定委員会を構成し、カタプレキシー又は痙攣の可能性がある有害事象及び「治験担当医師が eCRF にて、カタプレキシーの可能性があると判断した有害事象」を定期的に二重盲検下でレビューし、カタプレキシー又は痙攣に該当するか否かを判定した。

2.5.5.4.5.1 カタプレキシー及びカタプレキシー関連事象

カタプレキシー及びカタプレキシー関連事象の詳細は 2.7.4.2.1.1.5.1 項に示した。

2.5.5.4.5.1.1 プラセボを対照とした投与 6 ヶ月間まで

2.5.5.4.5.1.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照、並行群間比較）

全体集団

カタプレキシーは本薬 10 mg 群の 1 例（0.3%）に認められた。カタプレキシー関連事象の発現率は各投与群で同程度であった。なお、独立判定委員会により、いずれもカタプレキシーに該当しないと判定された。

日本人集団

カタプレキシー及びカタプレキシー関連事象の発現は認められなかった。

全体集団と日本人集団の比較

日本人集団ではカタプレキシー及びカタプレキシー関連事象の発現は認められなかった。全体集団においても、本薬の投与 6 ヶ月までのカタプレキシー及びカタプレキシー関連事象の発現率は低く、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.5.1.1.2 外国 304 試験

カタプレキシーの発現は認められなかった。外国 304 試験ではカタプレキシー関連事象としての集計を実施しなかった。

2.5.5.4.5.1.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.5.1.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

カタプレキシーは本薬 10 mg 投与例の 0.2% (1/437 例) に認められた（投与第 1 期に発現した被験者と同一被験者、同一事象）。カタプレキシー関連事象の発現率は、各投与群で同程度であった。なお、独立判定委員会により、いずれもカタプレキシーに該当しないと判定された。

日本人集団

カタプレキシーは認められなかった。カタプレキシー関連事象の発現率は本薬 5 mg 投与例 1.3% (1/78 例), 10 mg 投与例 1.3% (1/77 例) であった。関連事象として認められたのはいずれも転倒であった。独立判定委員会により、いずれもカタプレキシーに該当しないと判定された。

全体集団と日本人集団の比較

日本人集団ではカタプレキシーは認められず、全体集団と比べて、カタプレキシー関連事象の発現率は低かった。総じて、本薬の長期投与時におけるカタプレキシー及びカタプレキシー関連事象の発現率は低く、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.5.2 転倒

転倒の詳細は 2.7.4.2.1.1.5.2 項に示した。

2.5.5.4.5.2.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.5.2.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照、並行群間比較）

全体集団

転倒はプラセボ群 3.1%, 本薬 5 mg 群 1.6%, 10 mg 群 1.6% に認められ、本薬各群ではプラセボ群と比べて発現率が低かった。

日本人集団

転倒の発現は認められなかった。

全体集団と日本人集団の比較

日本人集団において、転倒の発現は認められなかった。全体集団においても、本薬の投与 6 ヶ月時までの転倒の発現率は低く、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.5.2.1.2 外国 304 試験

転倒の発現率は低く、プラセボ群、ゾルピデム ER 群及び本薬 10 mg 群では認められず、5 mg 群で 1.5%に認められた。また、プラセボ群に比べて、本薬群で高くなる傾向は認められなかった。

2.5.5.4.5.2.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.5.2.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

転倒は本薬 5 mg 投与例 2.7%, 10 mg 投与例 2.3%に認められ、投与量による発現率の明らかな違いは認められなかった。

日本人集団

本薬 5 mg 投与例 1.3%, 10 mg 投与例 1.3%に転倒が認められ、投与量による発現率の違いは認められなかった。

全体集団と日本人集団の比較

長期投与時の転倒の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方が低かった。全体集団及び日本人集団において、総じて、転倒の発現率は低く、本薬の長期投与時の転倒の有害事象について、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.5.3 痙攣

国際共同 303 試験の投与第 1 期、国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期及び外国 304 試験において、痙攣の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。

2.5.5.4.5.4 睡眠時麻痺

睡眠時麻痺の詳細は 2.7.4.2.1.1.5.4 項に示した。

2.5.5.4.5.4.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.5.4.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照、並行群間比較）

全体集団

睡眠時麻痺はプラセボ群及び本薬 5 mg 群では認められず、本薬 10 mg 群で 1.6%（5/314 例）に認められた。

日本人集団

睡眠時麻痺は、本薬 10 mg 群で 3.7% (2/54 例) に認められた。

全体集団と日本人集団の比較

睡眠時麻痺の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方が高かった。全体集団及び日本人集団において、総じて、睡眠時麻痺の発現率は低く、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、睡眠時麻痺は、本薬の作用機序に関連して発現する可能性があると考えられた。

2.5.5.4.5.4.1.2 外国 304 試験

睡眠時麻痺の発現はプラセボ群及びゾルピデム ER 群では認められず、本薬 5 mg 群 0.4% (1/266 例) 及び 10 mg 群 1.1% (3/268 例) に認められた。睡眠時麻痺は、本薬の作用機序に関連して発現する可能性があると考えられた。

2.5.5.4.5.4.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.5.4.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

睡眠時麻痺は、本薬 5 mg 投与例 1.8% (8/447 例), 10 mg 投与例 1.8% (8/437 例) に認められ、投与量による発現率の明らかな違いは認められなかった。

日本人集団

睡眠時麻痺は本薬 5 mg 投与例 1.3% (1/78 例), 10 mg 投与例 2.6% (2/77 例) に認められ、投与量による発現率の明らかな違いは認められなかった。

全体集団と日本人集団の比較

全体集団と日本人集団の間に顕著な違いはなく、長期投与時の睡眠時麻痺の発現率は低く、投与量による発現率の明らかな違いは認められなかった。

2.5.5.4.5.5 傾眠

傾眠の詳細は 2.7.4.2.1.1.5.5 項に示した。

2.5.5.4.5.5.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.5.5.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照、並行群間比較）

全体集団

傾眠は、プラセボ群 1.6%, 本薬 5 mg 群 8.6%, 10 mg 群 13.1% に認められ、用量依存的に上昇する傾向を示した。傾眠の重症度は、軽度又は中等度と判定された。投与中止に至った傾眠の発現率は、プラセボ群 0.6% 及び本薬 5 mg 群 1.0% と比べて 10 mg 群 2.9% ではやや高かった。

日本人集団

傾眠は、プラセボ群では認められず、本薬 5 mg 群 7.5%, 10 mg 群 11.1% に認められ、用

量依存的に増加する傾向を示した。傾眠の重症度は、軽度と判定された。投与中止に至った傾眠は、プラセボ群及び本薬 5 mg 群には認められず、10 mg 群 2 例 (3.7%) に認められた (2.7.4.2.1.4 項)。

全体集団と日本人集団の比較

傾眠の発現率は、全体集団及び日本人集団の同様であり、用量依存的に上昇する傾向を示した。投与中止に至った傾眠の発現率は、全体集団、日本人集団いずれにおいても同様に低かったが、プラセボ群及び本薬 5 mg 群と比べて 10 mg 群ではやや高かった。傾眠の重症度については、全体集団に比べて、日本人集団の方が軽かった。

2.5.5.4.5.5.1.2 外国 304 試験

傾眠はプラセボ群 1.9%, ゾルピデム ER 群 1.5%, 本薬 5 mg 群 4.1%, 10 mg 群 7.1% に認められ、本薬の用量の増加に伴って発現率が高くなった。投与中止に至った傾眠は、プラセボ群 0.5%, ゾルピデム ER 群 0.4%, 本薬 5 mg 群 0.4% に認められ、10 mg 群では傾眠により治験薬投与を中止した被験者はなかった。

2.5.5.4.5.5.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.5.5.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期 (本薬投与例)

全体集団

傾眠は本薬 5 mg 投与例 8.5%, 10 mg 投与例 13.7% に認められ、発現率は 10 mg 投与例の方が高かった。傾眠の重症度は、本薬 10 mg 群の 2 例を除いて、軽度又は中等度と判定された。投与中止に至った傾眠の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1.6% と比べて 10 mg 投与例 3.7% の方がやや高かった。

日本人集団

傾眠は本薬 5 mg 投与例 9.0%, 10 mg 投与例 15.6% に認められ、発現率は 10 mg 投与例の方が高かった。傾眠の重症度は、軽度と判定された。投与中止に至った傾眠の発現率は、本薬 5 mg 投与例 1.3% と比べて 10 mg 投与例 2.6% の方がやや高かった (添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.3.2)。

全体集団と日本人集団の比較

本薬長期投与時の傾眠の発現率は、全体集団及び日本人集団の同様であり、本薬 5 mg 投与例に比べ、10 mg 投与例の方が高かった。投与中止に至った傾眠の発現率は、全体集団、日本人集団いずれにおいても同様に低かったが、本薬 5 mg 投与例に比べ、10 mg 投与例の方が高かった。傾眠の重症度については、全体集団に比べて、日本人集団の方が軽かった。

2.5.5.4.5.6 乱用傾向関連事象

乱用傾向関連事象の詳細は 2.7.4.2.1.1.5.6 項に示した。

2.5.5.4.5.6.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.5.6.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期 (プラセボ対照, 並行群間比較)

全体集団

比較的広く設定した乱用傾向関連事象（2.7.4.1.1.2.7 項）は、プラセボ群 8.2%、本薬 5 mg 群 19.7%、10 mg 群 22.0%に認められ、プラセボ群と比べて本薬各群で発現率が高かった。しかしながら、関連事象に含まれる個別事象のうち、プラセボ群と比べて本薬各群で発現率が明らかに高かったのは、傾眠であった（プラセボ群 1.6%、本薬 5 mg 群 8.6%、10 mg 群 13.1%）。一方、薬物乱用等に特化した MedDRA 標準検索式の広義の「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象のうち、本治験投与第 1 期で認められたのは企図的過量投与のみであり、その発現率は、プラセボ群 0.3% (1/319 例)、本薬 5 mg 群 0.6% (2/314 例)、10 mg 群 0% (0/314 例) であり、投与群間で顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.5.6.1.2 外国 304 試験

比較的広く設定した乱用傾向関連事象は、プラセボ群 5.7%、ゾルピデム ER 群 9.9%、本薬 5 mg 群 7.5%及び 10 mg 群 10.1%に認められ、プラセボ群と比べて本薬群で発現率が高かった。しかしながら、関連事象に含まれる個別事象のうち、プラセボ群と比べて本薬群で発現率が明らかに高かったのは、傾眠であった（プラセボ群 1.9%、ゾルピデム ER 群 1.5%、本薬 5 mg 群 4.1%、10 mg 群 7.1%）。

2.5.5.4.5.6.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.5.6.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

比較的広く設定した乱用傾向関連事象は、本薬 5 mg 投与例 19.9%、10 mg 投与例 23.3 % に認められた。関連事象のうち主な関連事象（いずれかの用量で発現率が 2%以上であった事象）は、傾眠（本薬 5 mg 投与例 8.5%、10 mg 投与例 13.7%）、疲労（本薬 5 mg 投与例 3.1%、10 mg 投与例 3.9%）、浮動性めまい（本薬 5 mg 投与例 3.1%、10 mg 投与例 1.8%）及び異常な夢（本薬 5 mg 投与例 2.0%、10 mg 投与例 1.6%）であった。

一方、薬物乱用等に特化した MedDRA 標準検索式の広義の「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象は本薬 5 mg 投与例 1.1% (5/447 例) に認められ、内訳は企図的過量投与 0.9% (4/447 例) 及び偶発的過量投与 0.2% (1/447 例) であった。10 mg 投与例では認められなかった。

2.5.5.4.6 死亡

本薬の臨床試験において、死亡例は報告されていない。

2.5.5.4.7 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項に示した。

2.5.5.4.7.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.7.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照、並行群間比較）

全体集団

重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1.6%、本薬 5 mg 群 2.2%、10 mg 群 2.9%に認められ、投与群間で発現率の大きな違いは認められなかった。本治験で複数の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象のうち、治

験薬との因果関係が「関連あり」であった事象は本薬 10 mg 群の被験者に認められた注意力障害であった。当該事象は重症度が高度で、被験者は治験薬投与を中断したが、発現日の翌日に回復が認められた。

日本人集団

重篤な有害事象の発現は認められなかった。

全体集団と日本人集団の比較

投与 6 ヶ月時までの重篤な有害事象は、日本人集団では認められず、全体集団でも発現率は低かった。したがって、本薬の忍容性について、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.7.1.2 外国 304 試験

重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は、プラセボ群及び本薬 10 mg 群では認められず、ゾルピデム ER 群 1.5%及び本薬 5 mg 群 0.8%に認められたが、投与群間で発現率の顕著な違いは認められなかった。

2.5.5.4.7.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.7.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は、本薬 5 mg 投与例で 4.0%, 10 mg 投与例で 3.7%に認められ、投与量間で発現率は同程度であった。本薬投与例で複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、変形性関節症（5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 3 例）、糖尿病性ニューロパチー（5 mg 投与例 2 例）、足関節部骨折（5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 1 例）及び転倒（5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 1 例）であった。本薬投与例に発現した重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」であった事象は前述の注意力障害のみであった。

重篤な有害事象の初発時期別集計結果を添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.2.4 に示した。

日本人集団

重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は、本薬 5 mg 投与例で 1.3%（1/78 例）、10 mg 投与例で 2.6%（2/77 例）に認められた。5 mg 投与例では 1 例で足関節部骨折が認められ、10 mg 投与例では 1 例で肋骨骨折、別の 1 例で半月板損傷及び変形性関節症が認められた。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

全体集団と日本人集団の比較

長期投与時の重篤な有害事象の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方が低かった。総じて、長期投与における重篤な有害事象の発現率は低く、本薬の長期投与時の忍容性について、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.8 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.4 項に示した。

2.5.5.4.8.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.8.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照，並行群間比較）

全体集団

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 3.8%，本薬 5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 8.3%であり，プラセボ群及び本薬 5 mg 群と比べて本薬 10 mg 群では発現率が高かった。発現率が 1%を超えた投与中止に至った有害事象は傾眠のみであった（プラセボ群 0.6%，本薬 5 mg 群 1.0%及び 10 mg 群 2.9%）。

日本人集団

投与中止に至った有害事象は、本薬 10 mg 群 2 例（3.7%）に認められた傾眠のみであった。

全体集団と日本人集団の比較

投与中止に至った有害事象の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方が低かった。全体集団及び日本人集団において、投与中止に至る主な有害事象は、傾眠であった。総じて、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、本薬の投与 6 ヶ月までの忍容性について、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.4.8.1.2 外国 304 試験

投与中止に至った有害事象の発現率は低く、プラセボ群及び本薬各群に顕著な違いはなかった（プラセボ群 1.0%，ゾルピデム ER 群 2.7%，本薬 5 mg 群 0.8%，10 mg 群 0.8%）。

2.5.5.4.8.2 投与 12 ヶ月までの長期安全性

2.5.5.4.8.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

全体集団

投与中止に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例で 5.1%，本薬 10 mg 投与例で 9.4%に認められ，本薬 5 mg 投与例と比べて本薬 10 mg 投与例では発現率がやや高かった。発現率が 1%を超えた有害事象は傾眠のみであった（本薬 5 mg 投与例 1.6%及び 10 mg 投与例 3.7%）。

日本人集団

投与中止に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例で 1 例（1.3%），10 mg 投与例で 2 例（2.6%）に認められた。本薬 5 mg 投与例の 1 例は，悪心，傾眠及び浮動性めまいにより治験薬投与を中止した。本薬 10 mg 投与例の 2 例は，いずれも傾眠により治験薬投与を中止した。

全体集団と日本人集団の比較

長期投与時の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方が低かった。全体集団及び日本人集団において、投与中止に至った主な有害事象は傾眠であった。総じて、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、本薬の長期投与時の忍

容性について、全体集団及び日本人集団において顕著な違いはなかった。

2.5.5.5 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 臨床検査

臨床検査の評価は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を行い、平均値及びベースラインからの平均変化量、正常値（ベースライン）からの異常値（投与後）へのシフト及び治験薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常により評価した。本薬投与後、臨床的に意味のある臨床検査値の変化及び用量反応傾向は認められなかった。また、臨床的に問題となる異常値へのシフトはなく、シフトのパターンは投与群間で同様であった。

治験薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常の詳細は 2.7.4.3 項に示した。

2.5.5.5.2 バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重は、平均値及びベースラインからの平均変化量、臨床的に重要な異常値により評価した。本薬投与後、臨床的に意味のあるバイタルサイン及び体重の変化並びに用量反応傾向は認められなかった。また、臨床的に重要な異常値の発生率は低く、かつ投与群間で同様であった。

バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の詳細は 2.7.4.4.1 項に示した。

2.5.5.5.3 心電図

12 誘導心電図は、平均値及びベースラインからの平均変化量、治験担当医師の判定による正常（ベースライン）から異常（治験薬投与後）へのシフト及び心電図パラメータの異常値の発現率により評価した。本薬投与後、臨床的に意味のある心電図パラメータの変化及び用量反応傾向は認められなかった。臨床的に問題となる異常値へのシフトはなく、シフトのパターンは投与群間で同様であった。また、心電図パラメータの異常値の発生率は低く、かつ投与群間で同様であった。

また、ICH E14 ガイドラインに従い、QT 間隔延長に対するレンボレキサントの影響を評価するために、外国 002 試験及び外国 003 試験のデータを統合して血漿中濃度-QT 関係を検討した。検討の結果、レンボレキサントは QT 間隔を延長しないことが確認された。

QTcF の異常値の詳細は 2.7.4.4.2 項に示した。

2.5.5.5.4 呼吸機能

本薬の呼吸機能に与える影響を評価した臨床試験（外国 002 試験、外国 102 試験、外国 201 試験）において、本薬は、末梢血中酸素飽和度（SpO₂）及び無呼吸・低呼吸指数（AHI）に臨床的に意味のある影響を与えないことが示された。

呼吸機能に対する安全性の結果の詳細は 2.7.4.4.3 項に示した。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

2.5.5.6.1.1 年齢

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）に分けて、年齢が本薬の安全性に与える影響を検討した。各投与群とも、有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上で同程度であった。本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠の発現率は、5 mg 群では 65 歳未満（8.8%）と 65 歳以上（8.1%）で同程度であったが、10 mg 群では 65 歳未満（10.9%）と比べて 65 歳以上（19.0%）で発現率が高かった。また、転倒の発現率は、高齢者（プラセボ群 3.4%、本薬 5 mg 群 1.2%、10 mg 群 1.2%）と非高齢者（プラセボ群 3.0%、本薬 5 mg 群 1.8%、本薬 10 mg 群 1.7%）で顕著な違いはなく、本薬各群ではプラセボ群と比べて発現率が低かった（表 2.7.4-72）。

年齢が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は、2.7.4.5.1.1 項に示した。

2.5.5.6.1.2 性別

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を男性及び女性に分けて、性別が本薬の安全性に与える影響を検討した。有害事象の発現率は、男性と女性で同様であった。いずれの集団においても、重篤な有害事象の発現率は低かった。投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現率は低く、男性と女性で同様であった。本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠の発現率は、男性及び女性で各投与群とも同程度であった。

性別が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は、2.7.4.5.1.2 項に示した。

2.5.5.6.1.3 BMI

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を 3 つの BMI 部分集団（25 kg/m² 未満、25～30 kg/m²、30 kg/m² 超）に分けて、BMI が本薬の安全性に与える影響を検討した。

有害事象の発現率は 30 kg/m² 超の 5 mg 群（80.8% [59/73 例]）で 25 kg/m² 未満の 5 mg 群（48.1% [62/129 例]）と比べて発現率が高かったが、10 mg 群では BMI カテゴリによる有害事象発現率の違いは認められなかった。いずれの集団においても、重篤な有害事象の発現率は低かった。投与中止に至った有害事象及び投与中断した有害事象の発現率は低く、各集団で同様であった。本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠は、BMI カテゴリによる発現率の明らかな違いは認められず、いずれの BMI カテゴリでも投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められた。

BMI が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は 2.7.4.5.1.3 項に示した。

2.5.5.6.1.4 人種

日本人集団の部分集団解析の結果については、各項に記載した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における人種別（White, Black or African American 及び Asian）の有害事象の要約を表 2.7.4-75 に示した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を人種の部分集団（White, Black or African American 及び Asian）に分けて、人種が本薬の安全性に与える影響を検討した。

Asian の部分集団に占める Japanese の割合が高く、Asian の結果は日本人集団の結果に類似していた。White 及び Black or African American と比べて Asian では概して有害事象の発現

率が低かった。

本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠は、White では投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められたが、Asian ではプラセボ群に対して本薬各群で発現率が高かったものの 5 mg 群及び 10 mg 群の発現率は同程度であった。Asian では他の人種と比べて上咽頭炎の発現率が高かったが、プラセボ群、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の発現率は 20.3%、11.5%及び 19.0% であり、プラセボ群と比べて本薬各群で発現率が高いということはなかった。このほかに、Asian で White と比べて発現率が高かった事象はなかった。

人種が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は 2.7.4.5.1.4 項に示した。

2.5.5.6.1.5 肝機能障害患者

外国 104 試験において、肝機能障害患者（軽度及び中等度）及び正常肝機能被験者における本薬 10 mg 単回経口朝投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。本治験で最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり、安全性解析対象集団全体で 79.2% (19/24 例) に認められたが、各群の発現率については大きな違いはなかった（軽度肝機能障害患者群 87.5%、中等度肝機能障害患者群 62.5%、正常肝機能被験者群 87.5%）。その他の有害事象は、いずれも 1 例に発現したのみであった。本治験の対象集団において、本薬の忍容性は良好であり、有害事象の発現傾向及び重症度は他の臨床第 1 相試験の結果と同様であった。

肝機能障害患者における本薬の安全性については、2.7.4.5.1.6 項に示した。

肝機能障害患者における本薬の薬物動態については、2.5.3.2.5 項及び 2.7.2.3.4.2 項参照。

2.5.5.6.1.6 腎機能障害患者

外国 105 試験において、重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者における本薬 10 mg 単回経口朝投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。重度腎機能障害患者群及び正常腎機能被験者群ともに最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり、重度腎機能障害患者群の 62.5% (5/8 例) 及び正常腎機能被験者群の 87.5% (7/8 例) に認められた。本治験の対象集団において、本薬の忍容性は良好であり、有害事象の発現傾向及び重症度は他の臨床第 1 相試験の結果と同様であった。

腎機能障害患者における本薬の安全性については、2.7.4.5.1.7 項に示した。

腎機能障害患者における本薬の薬物動態については、2.5.3.2.6 項及び 2.7.2.3.4.3 項に示した。

2.5.5.6.1.7 閉塞性睡眠時無呼吸患者

外国 102 試験において、健康成人及び閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象として呼吸機能安全性を評価した。健康成人及び健康高齢者に本薬 10 mg 又は 25 mg を投与したとき、睡眠時 SpO₂ に対する影響はプラセボと同程度であった。軽度閉塞性睡眠時無呼吸患者に本薬 10 mg を単回及び反復投与したとき、AHI はプラセボと同程度であった。本試験において新たな安全性上の問題は認められなかった。

本薬の呼吸機能に及ぼす影響及び外国 102 試験の安全性の結果の詳細は 2.7.4.5.1.8 項に示した。

2.5.5.6.1.8 ISWRD を伴う AD-D 患者

国際共同 202 試験は、ISWRD を伴う AD-D 患者を対象とした臨床第 2 相試験であり、Core Study において、本薬 1 日 1 回 4 週間反復投与時の安全性及び忍容性を評価した。本治験では日本人被験者を含む 62 例（プラセボ群 12 例、本薬 2.5 mg 群 12 例、5 mg 群 13 例、10 mg 群 13 例、15 mg 群 12 例）に治験薬を投与した。Core Study では、死亡例及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。安全性解析対象集団における有害事象の発現率は、プラセボ群 33.3%、本薬 2.5 mg 群 25.0%、5 mg 群 23.1%、10 mg 群 30.8%、15 mg 群 50.0% であった。また、副作用の発現率は、本薬 5 mg 群 7.7%、10 mg 群 23.1%、15 mg 群 33.3% であり、プラセボ群及び 2.5 mg 群では副作用の発現は認められなかった。重症度が高度の有害事象は 15 mg 群で 1 例に関節痛が認められ、治験薬との因果関係は医師により「関連なし」と判定された。

本治験では、有効性評価の一環として Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) 及び Mini Mental State Examination (MMSE) を用いた認知機能検査を実施した。ADAS-cog における変化量の負の値及び MMSE における正の変化量は、認知機能の改善を意味する。ADAS-cog スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、本薬 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ、-4.48, 0.34, -1.59 及び 1.51 であった。本薬 2.5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な認知機能の改善が認められ ($P=0.0227$)、他の投与群についてはプラセボ群との統計学的に有意な差は認められなかった。MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、本薬 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 0.08, -0.86, -0.73 及び -2.14 であり、いずれの投与群においても、プラセボ群との統計学的に有意な差は認められなかった。

本治験は、不眠症ではなく ISWRD を伴う AD-D 患者を対象とした試験ではあるものの、AD-D 患者における本薬の安全性及び忍容性は良好であり、プラセボと比較し、本薬の投与による認知機能の悪化は認められなかった。

国際共同 202 試験結果の詳細は 2.7.4.5.1.9 項に示した。

2.5.5.6.2 外因性要因

2.5.5.6.2.1 地域別

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を地域別の部分集団（北米、欧州・ニュージーランド及びアジア）に分けて、地域が本薬の安全性に与える影響を検討した。

アジアの部分集団に占める日本人の割合が高く、アジア部分集団の結果は日本人集団の結果に類似していた。北米及び欧州・ニュージーランドと比べてアジアでは概して有害事象の発現率が低かった。日本人集団の部分集団解析の結果については、各項に記載した。

本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠は、いずれの地域でも用量の増加に伴う発現率の増加が認められた。アジアでは他の地域と比べて上咽頭炎の発現率が高かったが、プラセボ群と比べて本薬各群で一貫して発現率が高いということはなかった。このほかに、アジアで他の地域と比べて発現率が高かった事象はなかった。

地域が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は 2.7.4.5.2.1 項に示した。

2.5.5.6.2.2 食事の影響

外国 008 試験において、本薬投与における食事の影響を検討した。本治験では、健康成人に本薬 10 mg を単回経口朝投与した際の薬物動態及び安全性に及ぼす高脂肪食摂取の影響を検討した。本治験において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

食事が本薬の安全性に及ぼす影響の詳細は 2.7.4.5.2.2 項に示した。

食事が本薬の薬物動態に及ぼす影響については 2.5.3.3.1 項に示した。

2.5.5.6.2.3 アルコールの影響

外国 009 試験において、健康成人に本薬 10 mg をアルコール（女性 0.6 g/kg, 男性 0.7 g/kg）と併用で単回経口朝投与した際の認知機能及び姿勢安定性に及ぼす影響について、本薬単独での単回経口朝投与時並びにアルコール単独での単回経口朝投与時と比較した。

投与後 0.5～72 時間を通して、本薬単独投与による姿勢安定性への影響は示唆されなかった。同様に、本薬及びアルコール併用による姿勢安定性の相加的な増悪は示唆されなかった。本薬及びアルコールの併用において、投与後 6 時間までは相加的な認知機能の低下が認められたが、投与 6～9 時間後にかけてベースラインのレベルにまで回復した。この結果から、不眠症患者が就寝直前に本薬を服用した場合、起床時には認知機能が回復していることが期待された。なお、認知機能及び姿勢安定性ともに、本薬とアルコールとの併用による相乗効果は認められなかった。

本治験で最も多く認められた有害事象は傾眠であり、臨床第 3 相試験の結果と一致した。傾眠の発現率は、プラセボ群及びアルコール単独投与群と比べて、本薬単独投与群並びに本薬及びアルコール併用投与群における発現率が高かった。

アルコールが本薬の安全性に及ぼす影響については、2.7.4.5.2.3 項に示した。

アルコールが本薬の薬物動態に及ぼす影響については、2.5.3.3.3 項に示した。

2.5.5.6.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験（外国 004 試験, 外国 012 試験）で認められた有害事象は、不眠症患者を対象とした臨床試験で認められた事象と同様であった。

薬物相互作用試験における安全性の結果の詳細は、2.7.4.5.3 項に示した。

薬物相互作用試験における本薬の薬物動態の詳細は、2.5.3.3.3 項に示した。

2.5.5.6.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした臨床試験は実施されていない。本薬の臨床試験では、妊娠する可能性がある女性の場合、登録前に妊娠検査の結果が陰性であることを確認するとともに、治験期間を通じて適切な方法で避妊させることとした。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するべきである。

ヒトにおける本薬の乳汁移行性は不明である。しかしながら、非臨床試験においてレンボレキサントの乳汁中濃度は母体血漿中濃度よりも高かったことから、新生児・胎児に対する危険性は否定できない。したがって、授乳中の女性に本薬を投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるべきである。

妊娠及び授乳時の使用の詳細は、2.7.4.5.4 項に示した。

2.5.5.6.5 過量投与

不眠症患者を対象とした本薬の臨床試験において、8 例に過量投与が認められ、うち 5 例は企図的過量投与、3 例は偶発的過量投与であった。

企図的過量投与を発現した 5 例のうち 1 例はプラセボ投与中、4 例は本薬 5 mg 投与中であつた。最大投与量は 1 日あたり 10 mg であり、薬物乱用の可能性は示唆されなかつた。また、自殺又は自傷行為との関連はなく、企図的過量投与に関連した有害事象は認められなかつた。偶発的過量投与のうち国際共同 303 試験では 5 mg 投与例の 1 例で認められた。当該被験者は誤って 5 mg 錠 2 錠を服用し、その約 30 分後に約 1 分間の睡眠時麻痺を発現したが、偶発的過量投与及び睡眠時麻痺の重症度はいずれも軽度であつた。残り 2 例は外国 304 試験で認められ、1 例はゾルピデム ER、1 例は本薬 10 mg 投与中であつた。本薬を偶発的過量投与した被験者については、過量投与に関連した有害事象は認められなかつた。過量投与の詳細は 2.7.4.5.5 項に示した。

2.5.5.6.6 薬物乱用

本薬の薬物乱用の可能性について分析した結果、本薬の乱用が公衆衛生上の重大なリスクとなる可能性は低いことが示唆された。

非臨床試験において本薬の乱用の可能性を検討した結果は 2.6.6.8.2 項に示した。

外国 103 試験において、本薬の薬物乱用傾向をプラセボ及び陽性対照 2 剤（ゾルピデム及びスボレキサント）と比較評価した。本試験では、健康成人の薬物乱用経験者（依存性なし）を対象とした。各被験者に対し、導入期に二重盲検下でプラセボ、ゾルピデム 30 mg 及びスボレキサント 40 mg をそれぞれ単回投与後に drug liking visual analog scale を実施し、2 剤の陽性対照の両方で十分な嗜好性が認められ、かつプラセボ投与時との差が認められた場合に適格と判断した。導入期に適格と判断された被験者を対象に評価した結果、本薬 10 mg、20 mg 及び 30 mg 投与後の、主観的な正の効果、全般的効果及び薬物の主観的価値（Subjective Drug Value）はプラセボと比較し有意に増加した。これらの効果は、ゾルピデム及びスボレキサントと比較して有意に異なるものではなく、また、本薬の投与量（10 mg、20 mg 及び 30 mg）によって薬物乱用傾向のプロファイルが大きく異なることはなかつた。本薬投与後の有害事象発現率は、プラセボ投与後と比較し高かつたが、ゾルピデム投与後と同程度であつた。スボレキサント投与後の有害事象発現率は、本薬又はゾルピデム投与後と比較しわずかに低かつた。本薬朝投与後、特に発現率が高かつた有害事象（10.0%以上）は傾眠、睡眠時麻痺、浮動性めまい、筋力低下、複視及び頭痛であつた。本薬投与後に認められた有害事象の多くは軽度であつた。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至つた有害事象は認められなかつた。

国際共同 303 試験の投与第 1 期において、MedDRA 標準検索式「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象のうち本試験投与第 1 期で認められたのは企図的過量投与のみであり、その発現率は、プラセボ群 0.3%（1/319 例）、本薬 5 mg 群 0.6%（2/314 例）、10 mg 群 0%（0/314 例）であつた。また、同試験の本薬投与例を対象とした解析では、5 mg 投与例で企図的過量投与（0.9% [4/447 例]）及び偶発的過量投与（0.2% [1/447 例]）が認められ、10 mg 投与例では認められなかつた（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3.1.2 参照）。

薬物乱用経験者を対象とした外国 103 試験では、プラセボと比較して本薬の薬物乱用傾

向が認められたものの、広く不眠症患者を対象とした国際共同 303 試験では薬物乱用に関連した MedDRA 標準検索式「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象の発現率は低く、プラセボ群と本薬各群とで発現率の明らかな違いは認められなかった。

2.5.5.6.7 離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.7.1 ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (T-BWSQ)

国際共同 303 試験、外国 304 試験及び外国 201 試験では、最終投与後に T-BWSQ を用いて退薬症候を主観的に評価した。T-BWSQ 合計スコアは高いほど、退薬症候の重症度が高いことを示す。国際共同 303 試験、外国 304 試験及び外国 201 試験のいずれにおいても、本薬群の T-BWSQ 合計スコアの平均値は低く、投与群間の顕著な違いは認められなかった。したがって、本薬反復投与後の退薬症候は示されなかった。

国際共同 303 試験では、最終来院前の投与第 2 期に被験者はいずれも本薬 (5 mg 又は 10 mg) の投与を受けていた。T-BWSQ 合計スコアの平均値は本薬 5 mg 投与例で 1.5 点、10 mg 投与例で 1.3 点と低く、合計スコアが 3 点以上であった被験者は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 84 例 (20.7%) 及び 65 例 (16.8%) であった。

外国 304 試験では、プラセボ群、ゾルピデム ER 群、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の T-BWSQ 合計スコアの平均値は 1.1 点、1.2 点、0.8 点及び 0.8 点といずれも低く、投与群間の明らかな違いは認められなかった。また、合計スコアが 3 点以上であった被験者はプラセボ群、ゾルピデム ER 群、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 28 例 (14.1%)、37 例 (14.7%)、30 例 (11.6%) 及び 26 例 (10.0%) であった。

外国 201 試験でも同様に T-BWSQ 合計スコア (Day 18) の平均値はプラセボ群、本薬 1 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群及び 25 mg 群で 0.6 点、0.8 点、0.1 点、0.5 点、0.3 点及び 0.5 点といずれも低く、また投与群間の明らかな違いは認められなかった。

T-BWSQ の詳細は 2.7.4.5.7.1 項に示した。

2.5.5.6.7.2 反跳性不眠

国際共同 303 試験において反跳性不眠を評価した。治験薬投与終了後 (フォローアップ期) の sSOL 又は sWASO を、治験薬投与前 (スクリーニング時) と比較し、本薬投与群とプラセボ群の反跳性不眠を評価したところ、本薬各群に反跳性不眠は認められなかった。また、スクリーニング時と比較してほとんどの被験者 (約 90%) の sSOL 又は sWASO は 5 分を超えて延長することはなかった。以上より、本薬 5 mg 群、10 mg 群ともに反跳性不眠を示唆する結果は認められなかった。国際共同 303 試験における反跳性不眠の詳細は 2.7.4.5.7.2 項に示した。

外国 304 試験における反跳性不眠の詳細は、添付資料 5.3.5.1.3 の 11.4.1.5.1 項に示した。

2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転技能及び翌日の持ち越し効果の詳細は 2.7.4.5.8 項に示した。

2.5.5.6.8.1 自動車運転技能

外国 106 試験において、健康成人 (21~64 歳) 及び健康高齢者 (65 歳以上) を対象とし、4 期クロスオーバーデザインにて翌日の自動車運転技能に及ぼす本薬の影響について検討し

た。

アルコール摂取時（アルコール血中濃度 0.05%）に時速 95 km で 100 km にわたって側線に沿って運転したとき、SDLP（車体の側線からの距離の標準偏差）のプラセボとの差は 2.4 cm に相当し、臨床的に意味のあるずれ幅とされる。SDLP の本薬とプラセボとの差の 95%信頼区間の上限値は、単回投与後の翌朝（Day 2）及び反復投与後の翌朝（Day 9）ともに、本薬 2.5 mg, 5 mg, 10 mg いずれの投与量においても 2.4 cm 未満であったことから、本薬各群の単回及び反復投与により翌朝の運転技能に支障をきたさなかったことが示された。同様に、性別、年齢別（高齢者又は非高齢者）部分集団においても、本薬各群は自動車運転技能に支障をきたさなかった。SDLP の対称性の解析結果から、SDLP の本薬とプラセボとの差が 2.4 cm を超えた被験者の割合と、-2.4 cm を下回った被験者の割合は統計学的に同程度であり、プラセボ投与時と比較して、本薬投与時の運転技能が悪化する割合と改善する割合は同程度であることが示された。また、陽性対照として用いたゾピクロンとプラセボとの差の 95%信頼区間の上限は Day 2, Day 9 ともに 2.4 cm を超えており、分析感度の点から本治験の妥当性が示された。なお、はみ出し走行については、いずれの投与群においても認められなかった。

外国 106 試験の結果の詳細は 2.7.6.15 項に示した。

2.5.5.6.8.2 翌日の持ち越し効果

翌日の持ち越し効果を様々な方法で評価したところ、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群において翌日の持ち越し効果は認められなかった。

- 本薬は、単回投与及び反復投与後のいずれにおいても、自動車運転技能に支障をきたさなかった（外国 106 試験）（2.5.5.6.8.1 項）。
- 本薬は、投与翌朝起床時の姿勢安定性に支障をきたさなかった（外国 108 試験及び外国 304 試験）（2.7.4.5.8.2.2 項）。
- 本薬は、被験者が睡眠日誌で主観的に評価した翌朝の眠気の評価において、プラセボと比較して、統計学的有意に朝の覚醒度を改善した（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）（2.5.4.5.3 項）。
- 本薬は、投与翌朝起床時の記憶力に支障をきたさなかった（外国 304 試験、外国 108 試験）（2.7.4.5.8.2.3 項）。
- 本薬は、投与翌日の日中の反応時間に支障をきたさなかった（外国 201 試験）（2.7.4.5.8.2.4 項）。

なお、外国 002 試験における $AUC_{(0-24h)}$ の累積係数に基づいて算出した半減期は、本薬 5 mg 及び 10 mg でそれぞれ、17 時間及び 19 時間であった（2.5.3.1.5 項）。一方、外国 106 試験において投与後約 9 時間に評価した自動車運転技能試験で、本薬各群の単回及び反復投与により翌朝の運転技能に支障をきたさなかった。外国 001 試験において本薬 2.5～10 mg を単回投与したときの投与後 9 時間の血漿中レンボレキサント濃度は C_{max} の約 10%～13%まで低下していたことから（2.5.3.1.5 項）、外国 106 試験においても、覚醒していることが求められる日中投与後約 9 時間以降の時間においては、レンボレキサント血中濃度が十分に低かったことが考えられる。これに加え、レンボレキサントは、覚醒／睡眠の調