本語）異常行動，異常な夢，偶発的死亡，偶発的過量投与，偶発的中毒，急性精神病，感情不安定，感情障害，攻撃性，激越，不思議の国のアリス症候群，意識変容状態，深径覚の変化，健忘，健忘障害，怒り，快感消失，前向性健忘，反社会的行動，不安，無感情，非社会的行動，注意喚起行動，平衡障害，好戦的態度，情動鈍麻，精神緩慢，認知障害，コミュニケーション障害，強迫行為，作話，錯乱性覚醒，錯乱状態，意識変動，協調運動異常，既視感，譫妄，妄想，依存，離人感・現実感消失障害，抑うつ気分，うつ病，脱線，現実感消失，脱抑制，失見当識，解離，解離性障害，解離性同一性障害，注意力障害，社会的行為障害，浮動性めまい，薬物乱用者，不適切な部位への薬剤投与，薬物の解毒，薬剤違法流用，薬物耐性，薬物耐性上昇，薬物使用障害，薬物離脱性痙攣，薬物離脱性頭痛，薬剤離脱症候群，構語障害，論理障害，情動障害，感情的苦悩，活力増進，多幸気分，遂行機能障害，疲労，恐怖，異常感，酩酊感，びくびく感，絶望感，ゆったり感，フラッシュバック，感情の平板化，観念奔逸，蟻走感，幻覚，幻聴，幻嗅，共感覚性幻覚，触覚性幻覚，幻視，混合性幻覚，宿酔，敵意，過剰警戒，感覚鈍麻，関連念慮，非論理的思考，錯覚，運転能力障害者，推理力低下，せっかち，衝動行為，不相応な情動，思考散乱，無関心，企図的過量投与，企図的製品誤用，未視感，判断力低下，嗜眠，連合弛緩，呪術的思考，躁病，記憶障害，精神障害，精神的機能障害，精神状態変化，気分変化，気分動揺，筋固縮，鼻壊死，鼻中隔穿孔，鼻中隔潰瘍，注射痕，母体の物質乱用による新生児合併症，神経過敏，悪夢，過量投与，パニック発作，パニック反応，錯感覚，記憶錯誤，妄想症，睡眠時随伴症，知覚変容発作，人格変化，中毒，処方せんの改ざん，製品の変造，適応症不明の製品使用，精神運動亢進，精神運動制止遅滞，精神運動機能障害，精神病性障害，反応性精神病，リバウンド効果，落ち着きのなさ，逆行性健忘，鎮静，感覚障害，感覚レベル異常，不活発，身体妄想，体感幻覚，傾眠，凝視，昏迷，物質乱用者，物質使用，物質使用障害，物質誘発性気分障害，物質誘発性精神病性障害，疑い深さ，脱線思考，思考異常，思考途絶，思考伝播，思考吹入，思考奪取，各種物質毒性，一過性全健忘，一過性精神病，治療非遵守，離脱症候群（以下の事象は，外国 304 試験のみを対象とした解析には含めなかった）行動嗜癖，薬物乱用，薬物依存，薬物不耐性，薬物耐性低下，企図的製品使用の問題，易刺激性，パフォーマンス強化製品使用，精神病的行動，物質乱用，物質依存，自己像幻視，入眠時幻覚，覚醒時幻覚，幻味

- 薬物乱用傾向に関連した事象 2：（MedDRA 標準検索式）広義の「薬物乱用，依存及び離脱」に属する MedDRA 基本語（国際共同 303 試験についてのみ実施）

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

(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）

安全性解析対象集団全体を対象とし，国際共同 303 試験の投与第 1 期における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-7 に示した。なお，国際共同 303 試験の投与第 1 期は 6 ヵ月間であり，第 1 期終了時の来院日は 6 ヵ月±7 日と規定した。

暴露期間の平均値はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（151.9～162.6 日）であった。また，暴露期間が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 3 投与群で 73.9%～82.1%と高かった。

表 2.7.4-7　治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	プラセボ群 （319 例）	5 mg 群 （314 例）	10 mg 群 （314 例）
暴露期間，例数（%）			
≥1 日	319 (100.0)	314 (100.0)	314 (100.0)
≥1 ヵ月	307 (96.2)	306 (97.5)	297 (94.6)
≥3 ヵ月	292 (91.5)	279 (88.9)	266 (84.7)
≥6 ヵ月	262 (82.1)	251 (79.9)	232 (73.9)
暴露期間（日）			
例数	319	314	314
平均値±標準偏差	162.6±45.12	160.0±47.77	151.9±55.55
中央値	180.0	180.0	179.5
最小値，最大値	4, 198	3, 196	1, 195
1 日あたりの平均投与量（mg）			
例数	—	314	313
平均値±標準偏差		4.91±0.285	9.93±1.584
中央値		5.00	10.00
最小値，最大値		2.1, 5.7	5.0, 35.6

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1 を引用）

安全性解析対象集団のうち日本人集団を対象とし，国際共同 303 試験の投与第 1 期における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-8 に示した。

日本人集団の暴露期間の平均値はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（163.3～166.4 日）であり，安全性解析対象集団全体の結果とも類似していた。また，暴露期間が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 3 投与群で 86.8%～87.0%と高かった。

表 2.7.4-8　治験薬の暴露状況（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］）

	プラセボ群 （54 例）	5 mg 群 （53 例）	10 mg 群 （54 例）
暴露期間，例数（%）			
≥1 日	54 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)
≥1 ヵ月	53 (98.1)	51 (96.2)	54 (100.0)
≥3 ヵ月	50 (92.6)	49 (92.5)	50 (92.6)
≥6 ヵ月	47 (87.0)	46 (86.8)	47 (87.0)
暴露期間（日）			
例数	54	53	54
平均値±標準偏差	166.4±38.81	163.3±42.70	164.9±38.75
中央値	176.0	176.0	176.5
最小値，最大値	8, 187	3, 187	28, 185
1 日あたりの平均投与量（mg）			
例数	—	53	54
平均値±標準偏差		4.97±0.104	9.96±0.103
中央値		5.00	10.00
最小値，最大値		4.3, 5.0	9.4, 10.0

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.1 を引用）

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

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）における本薬の暴露状況を表 2.7.4-9 に示した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期は各 6 ヵ月間（通算 12 ヵ月間）であった。投与第 1 期の最終来院時（Month 6）にプラセボ群の継続例 258 例は，5 mg に 133 例，10 mg に 125 例が割り付けられた。結果として，投与第 1 期及び第 2 期における安全性解析対象の本薬 5 mg 投与例は 447 例，本薬 10 mg 投与例は 437 例であった。

暴露期間の平均値は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 260.5 日及び 245.2 日と同程度であった。また，暴露期間が 12 ヵ月以上であった被験者の割合は約半数（本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 51.5%及び 46.7%）であった。

表 2.7.4-9　本薬の暴露状況（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

項目	5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）
暴露期間，例数（%）		
≥1 日	447 (100.0)	437 (100.0)
≥1 ヵ月	434 (97.1)	417 (95.4)
≥3 ヵ月	405 (90.6)	380 (87.0)
≥6 ヵ月	374 (83.7)	335 (76.7)
≥9 ヵ月	243 (54.4)	213 (48.7)
≥12 ヵ月	230 (51.5)	204 (46.7)
暴露期間（日）		
例数	447	437
平均値±標準偏差	260.5±116.34	245.2±122.09
中央値	355.0	232.0
最小値，最大値	2, 407	1, 425
1 日あたりの平均投与量（mg）		
例数	447	436
平均値±標準偏差	4.87±0.413	9.83±1.442
中央値	5.00	9.97
最小値，最大値	2.1, 5.7	3.8, 35.6

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.2 を引用）

本薬投与例のうち日本人集団を対象とし，国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）における本薬の暴露状況を表 2.7.4-10 に示した。

投与第 1 期の最終来院時（Month 6）において，プラセボ群の日本人集団継続例 48 例のうち 5 mg に 25 例，10 mg に 23 例が割り付けられた。したがって，投与第 1 期で 5 mg 群であった 53 例と合わせて本薬 5 mg 投与例は 78 例，投与第 1 期で 10 mg 群であった 54 例と合わせて本薬 10 mg 投与例は 77 例であった。

日本人集団の暴露期間の平均値は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 269.4 日及び 272.5 日と同程度であり，外国人を含む本薬投与例全体と同程度であった。また，暴露期間が 12 ヵ月以上であった被験者の割合は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 56.4%及び 55.8%であった。

表 2.7.4-10　本薬の暴露状況（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］）

項目	5 mg 投与例（78 例）	10 mg 投与例（77 例）
暴露期間，例数（%）		
≥1 日	78 (100.0)	77 (100.0)
≥1 ヵ月	76 (97.4)	77 (100.0)
≥3 ヵ月	73 (93.6)	73 (94.8)
≥6 ヵ月	69 (88.5)	69 (89.6)
≥9 ヵ月	44 (56.4)	44 (57.1)
≥12 ヵ月	44 (56.4)	43 (55.8)
暴露期間（日）		
例数	78	77
平均値±標準偏差	269.4±109.19	272.5±103.67
中央値	356.0	355.0
最小値，最大値	3, 364	28, 364
1 日あたりの平均投与量（mg）		
例数	78	77
平均値±標準偏差	4.94±0.144	9.89±0.309
中央値	5.00	10.00
最小値，最大値	4.3, 5.0	8.2, 10.0

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.2 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-11 に示した。

外国 304 試験の投与期は 30 日（許容範囲 28～35 日）であった。暴露期間の平均値はプラセボ群，ゾルピデム ER 群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（29.4～30.1 日）であった。また，暴露期間が 4 週以上であった被験者の割合は 4 投与群で 93.3%～95.9%と高かった。

表 2.7.4-11　治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

項目	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）
暴露期間，例数（%）				
≥1 日	209 (100.0)	263 (100.0)	266 (100.0)	268 (100.0)
≥1 週	202 (96.7)	256 (97.3)	264 (99.2)	261 (97.4)
≥2 週	199 (95.2)	254 (96.6)	262 (98.5)	261 (97.4)
≥3 週	199 (95.2)	254 (96.6)	261 (98.1)	261 (97.4)
≥4 週	195 (93.3)	247 (93.9)	255 (95.9)	255 (95.1)
暴露期間（日）				
例数	205	261	265	265
平均値±標準偏差	29.5±4.67	29.4±4.59	29.9±3.31	30.1±3.98
中央値	30.0	30.0	30.0	30.0
最小値，最大値	1, 44	1, 37	2, 41	1, 46
1 日あたりの平均投与量（mg）				
例数	－	261	263	264
平均値±標準偏差		6.22±0.254	5.23±3.860	9.92±0.335
中央値		6.25	5.00	10.00
最小値，最大値		4.2, 7.7	4.4, 67.5	7.5, 11.7

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1 を引用）

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析における治験薬の暴露状況を表 2.7.4-12 に示した。

各投与群によって実際に統合された臨床試験が異なるため，解析対象例数及び暴露期間に差異が認められた。安全性評価において，投与群間の比較を実施する際には留意する必要がある。

表 2.7.4-12　治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団，不眠症患者を対象とした統合解析）

項目	プラセボ群（664 例）	ゾルピデム ER 群（263 例）	本薬投与群				
			1～2.5 mg 群（72 例）	5 mg 群（820 例）	10 mg 群（815 例）	15～25 mg 群（118 例）	合計（1757 例）
暴露期間，例数（%）							
≥1 日	664 (100.0)	263 (100.0)	72 (100.0)	820 (100.0)	815 (100.0)	118 (100.0)	1757 (100.0)
≥1 週	571 (86.0)	256 (97.3)	58 (80.6)	743 (90.6)	723 (88.7)	100 (84.7)	1624 (92.4)
≥1 ヵ月	506 (76.2)	253 (96.2)	0	693 (84.5)	677 (83.1)	0	1370 (78.0)
≥3 ヵ月	292 (44.0)	0	0	405 (49.4)	380 (46.6)	0	785 (44.7)
≥6 ヵ月	262 (39.5)	0	0	373 (45.5)	335 (41.1)	0	708 (40.3)
≥9 ヵ月	0	0	0	243 (29.6)	213 (26.1)	0	456 (26.0)
≥12 ヵ月	0	0	0	230 (28.0)	204 (25.0)	0	434 (24.7)
暴露期間（日）							
例数	660	261	72	819	812	118	1753
平均値±標準偏差	89.2 ±78.14	29.4 ±4.59	13.9 ±6.37	152.6 ±146.35	142.5 ±142.76	14.5 ±5.64	138.8 ±143.06
中央値	32.0	30.0	17.0	60.0	36.0	17.0	33.0
最小値，最大値	1, 198	1, 37	1, 18	1, 407	1, 425	1, 17	1, 425

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2.1 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 被験者背景

(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）

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全体の被験者背景を表 2.7.4-13 に示した。

被験者背景はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で類似していた。安全性解析対象集団全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 54.4±13.73 歳であり，女性の割合は 67.9%（643/947 例）とやや高かった。人種別の割合は，White 71.6%（678/947 例），Japanese 17.0%（161/947 例），Black or African American 7.9%（75/947 例）の順に高かった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は 75.92±17.641 kg，身長は 166.72±9.449 cm，body mass index（BMI）は 27.26±5.800 kg/m^2 であった。

表 2.7.4-13　被験者背景（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

項目	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)	全体 (947 例)
年齢（歳）[a]				
例数	319	314	314	947
平均値±標準偏差	54.4±14.05	54.1±13.65	54.8±13.52	54.4±13.73
中央値	56.0	55.0	55.0	55.0
最小値，最大値	18, 83	20, 82	18, 88	18, 88
年齢区分（歳）[a]，例数（%）				
65 歳未満	230 (72.1)	228 (72.6)	230 (73.2)	688 (72.7)
65 歳以上	89 (27.9)	86 (27.4)	84 (26.8)	259 (27.3)
性別，例数（%）				
男	102 (32.0)	106 (33.8)	96 (30.6)	304 (32.1)
女	217 (68.0)	208 (66.2)	218 (69.4)	643 (67.9)
人種，例数（%）				
White	233 (73.0)	220 (70.1)	225 (71.7)	678 (71.6)
Black or African American	23 (7.2)	27 (8.6)	25 (8.0)	75 (7.9)
Japanese	54 (16.9)	53 (16.9)	54 (17.2)	161 (17.0)
Chinese	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.4)
Other Asian	5 (1.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Other	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	12 (1.3)
実施地域，例数（%）				
北米	100 (31.3)	102 (32.5)	102 (32.5)	304 (32.1)
欧州又はニュージーランド	164 (51.4)	157 (50.0)	158 (50.3)	479 (50.6)
アジア	55 (17.2)	55 (17.5)	54 (17.2)	164 (17.3)
体重（kg）				
例数	319	314	314	947
平均値±標準偏差	75.81±17.118	76.00±18.185	75.97±17.669	75.92±17.641
中央値	74.00	73.90	73.95	74.00
最小値，最大値	41.3, 155.0	37.0, 164.0	40.0, 168.0	37.0, 168.0
身長（cm）				
例数	319	314	314	947
平均値±標準偏差	166.62±9.799	166.74±9.537	166.81±9.018	166.72±9.449
中央値	165.00	165.00	166.00	165.50
最小値，最大値	145.0, 197.0	141.0, 196.6	145.0, 193.7	141.0, 197.0
Body mass index（BMI）（kg/m^2）				
例数	319	314	314	947
平均値±標準偏差	27.25±5.536	27.32±6.286	27.20±5.568	27.26±5.800
中央値	26.23	26.47	26.74	26.45
最小値，最大値	17.0, 54.9	14.4, 62.1	15.8, 60.2	14.4, 62.1

a:　同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.1.1 を引用）

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，日本人集団の被験者背景を表 2.7.4-14 に示した。

日本人集団の被験者背景はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で類似していた。安全性解析対象集団の日本人集団全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 51.8±14.52 歳であり，女性の割合は 55.9%（90/161 例）であった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は

60.42±11.033 kg，身長は 162.80±8.534 cm，BMI は 22.72±3.369 kg/m² であった。外国人被験者を含む安全性解析対象集団全体と比べると，体重及び BMI については日本人集団でやや低かったが，その他の被験者背景は類似していた。なお，日本人集団（国内の治験実施施設から登録された被験者からなる部分集団）の被験者はいずれも Japanese であった。

表 2.7.4-14　被験者背景（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］）

項目	プラセボ群（54 例）	5 mg 群（53 例）	10 mg 群（54 例）	全体（161 例）
年齢（歳）[a]				
例数	54	53	54	161
平均値±標準偏差	53.4±14.18	51.2±13.45	50.7±15.93	51.8±14.52
中央値	52.5	50.0	52.0	51.0
最小値，最大値	24, 80	20, 76	18, 80	18, 80
年齢区分（歳）[a]，例数（%）				
65 歳未満	41 (75.9)	41 (77.4)	41 (75.9)	123 (76.4)
65 歳以上	13 (24.1)	12 (22.6)	13 (24.1)	38 (23.6)
性別，例数（%）				
男	22 (40.7)	27 (50.9)	22 (40.7)	71 (44.1)
女	32 (59.3)	26 (49.1)	32 (59.3)	90 (55.9)
人種，例数（%）				
Japanese	54 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	161 (100.0)
実施地域，例数（%）				
アジア	54 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	161 (100.0)
体重（kg）				
例数	54	53	54	161
平均値±標準偏差	59.84±11.096	59.91±11.058	61.50±11.073	60.42±11.033
中央値	59.05	60.00	61.30	60.30
最小値，最大値	41.3, 90.0	37.0, 83.9	42.1, 83.9	37.0, 90.0
身長（cm）				
例数	54	53	54	161
平均値±標準偏差	161.40±7.883	163.38±9.607	163.62±8.008	162.80±8.534
中央値	161.95	162.30	163.00	162.20
最小値，最大値	145.0, 179.7	145.0, 186.1	147.0, 179.2	145.0, 186.1
Body mass index（BMI）（kg/m²）				
例数	54	53	54	161
平均値±標準偏差	22.90±3.523	22.34±3.096	22.91±3.498	22.72±3.369
中央値	22.95	22.40	22.42	22.61
最小値，最大値	17.0, 31.8	14.4, 29.1	15.8, 30.7	14.4, 31.8

a:　同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1.1.1 を引用）

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）での本薬投与例全体の被験者背景を表 2.7.4-15 に示した。

被験者背景は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例で類似していた。本薬投与例全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 54.8±13.70 歳であり，女性の割合は 67.8%（599/884 例）とやや高かった。人種別の割合は，White 71.5%（632/884 例），Japanese 17.5%（155/884 例），Black or

African American 7.5%（66/884 例）の順に高かった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は 75.66±17.571 kg，身長は 166.68±9.366 cm，BMI は 27.17±5.733 kg/m^2 であった。

本薬投与例全体の被験者背景は，前述の投与第 1 期の安全性解析対象集団全体の結果と同様であった。

表 2.7.4-15　被験者背景（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

項目	5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）	全体 （884 例）
年齢（歳）[a]			
例数	447	437	884
平均値±標準偏差	54.5±13.71	55.2±13.70	54.8±13.70
中央値	55.0	56.0	56.0
最小値，最大値	20, 83	18, 88	18, 88
年齢区分（歳）[a]，例数（%）			
65 歳未満	320 (71.6)	313 (71.6)	633 (71.6)
65 歳以上	127 (28.4)	124 (28.4)	251 (28.4)
性別，例数（%）			
男	148 (33.1)	137 (31.4)	285 (32.2)
女	299 (66.9)	300 (68.6)	599 (67.8)
人種，例数（%）			
White	318 (71.1)	314 (71.9)	632 (71.5)
Black or African American	34 (7.6)	32 (7.3)	66 (7.5)
Japanese	78 (17.4)	77 (17.6)	155 (17.5)
Chinese	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.5)
Other Asian	6 (1.3)	5 (1.1)	11 (1.2)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	6 (1.3)	6 (1.4)	12 (1.4)
実施地域，例数（%）			
北米	138 (30.9)	133 (30.4)	271 (30.7)
欧州又はニュージーランド	228 (51.0)	227 (51.9)	455 (51.5)
アジア	81 (18.1)	77 (17.6)	158 (17.9)
体重（kg）			
例数	447	437	884
平均値±標準偏差	75.71±18.151	75.61±16.978	75.66±17.571
中央値	73.60	74.00	73.70
最小値，最大値	37.0, 164.0	40.0, 168.0	37.0, 168.0
身長（cm）			
例数	447	437	884
平均値±標準偏差	166.82±9.512	166.53±9.222	166.68±9.366
中央値	165.00	166.00	165.50
最小値，最大値	141.0, 196.6	145.0, 193.7	141.0, 196.6
Body mass index（BMI）（kg/m^2）			
例数	447	437	884
平均値±標準偏差	27.16±6.076	27.18±5.367	27.17±5.733
中央値	26.29	26.45	26.40
最小値，最大値	14.4, 62.1	15.8, 60.2	14.4, 62.1

a:　同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.1.4.1.1.3 を引用）

国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）での本薬投与例のうち，日本人集団の被験者背景を表 2.7.4-16 に示した。

日本人集団の被験者背景は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例で類似していた。本薬投与例全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 51.4±14.49 歳であり，女性の割合は 56.1%（87/155 例）であった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は 60.23±10.777 kg，身長は 162.85±8.465 cm，BMI は 22.65±3.357 kg/m^2 であった。

投与第 1 期の安全性解析対象集団の結果と同様，本薬投与例全体と比べ，体重及び BMI については日本人集団でやや低かったが，その他の被験者背景は類似していた。なお，日本人集団（国内の治験実施施設から登録された被験者からなる部分集団）の被験者は，いずれも Japanese であった。

表 2.7.4-16　被験者背景（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］）

項目	5 mg 投与例 （78 例）	10 mg 投与例 （77 例）	全体 （155 例）
年齢（歳）[a]			
例数	78	77	155
平均値±標準偏差	52.2±13.30	50.7±15.65	51.4±14.49
中央値	51.0	50.0	51.0
最小値，最大値	20, 79	18, 80	18, 80
年齢区分（歳）[a]，例数（%）			
65 歳未満	60 (76.9)	59 (76.6)	119 (76.8)
65 歳以上	18 (23.1)	18 (23.4)	36 (23.2)
性別，例数（%）			
男	37 (47.4)	31 (40.3)	68 (43.9)
女	41 (52.6)	46 (59.7)	87 (56.1)
人種，例数（%）			
Japanese	78 (100.0)	77 (100.0)	155 (100.0)
実施地域，例数（%）			
アジア	78 (100.0)	77 (100.0)	155 (100.0)
体重（kg）			
例数	78	77	155
平均値±標準偏差	59.20±10.716	61.28±10.808	60.23±10.777
中央値	59.30	61.20	60.30
最小値，最大値	37.0, 83.9	42.1, 83.9	37.0, 83.9
身長（cm）			
例数	78	77	155
平均値±標準偏差	162.89±8.928	162.80±8.027	162.85±8.465
中央値	162.65	161.30	162.20
最小値，最大値	145.0, 186.1	147.0, 179.7	145.0, 186.1
Body mass index（BMI）（kg/m^2）			
例数	78	77	155
平均値±標準偏差	22.25±3.276	23.06±3.408	22.65±3.357
中央値	22.28	22.70	22.44
最小値，最大値	14.4, 31.8	15.8, 30.8	14.4, 31.8

a:　同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1.1.2 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団全体の被験者背景を表 2.7.4-17 に示した。

被験者背景はプラセボ群，ゾルピデム ER 群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で類似していた。安全性解析対象集団全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 63.9±6.81 歳であり，被験者の多くは女性（86.4%［869/1006 例］）であった。人種別の割合は，White 72.3%（727/1006 例），Black or African American 25.4%（256/1006 例）の順に高かった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は 73.62±14.156 kg，身長は 163.81±8.053 cm，BMI は 27.40±4.736 kg/m^2 であり，国際共同 303 試験と同程度であった。

表 2.7.4-17　被験者背景（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

項目	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）	全体（1006 例）
年齢（歳）[a]					
例数	209	263	266	268	1006
平均値±標準偏差	63.4±6.43	64.3±7.12	63.7±6.78	64.1±6.83	63.9±6.81
中央値	62.0	63.0	63.0	64.0	63.0
最小値，最大値	55, 82	55, 83	55, 88	55, 85	55, 88
年齢区分（歳）[a]，例数（%）					
55 歳以上，65 歳未満	116 (55.5)	143 (54.4)	147 (55.3)	147 (54.9)	553 (55.0)
65 歳以上	93 (44.5)	120 (45.6)	119 (44.7)	121 (45.1)	453 (45.0)
性別，例数（%）					
男	23 (11.0)	37 (14.1)	38 (14.3)	39 (14.6)	137 (13.6)
女	186 (89.0)	226 (85.9)	228 (85.7)	229 (85.4)	869 (86.4)
人種，例数（%）					
White	154 (73.7)	173 (65.8)	198 (74.4)	202 (75.4)	727 (72.3)
Black or African American	51 (24.4)	80 (30.4)	64 (24.1)	61 (22.8)	256 (25.4)
Japanese	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
Chinese	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
Other Asian	0	4 (1.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	10 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.2)
Other	2 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.8)	0	7 (0.7)
体重（kg）					
例数	209	263	266	268	1006
平均値±標準偏差	73.67±15.099	73.70±13.530	73.67±14.787	73.44±13.416	73.62±14.156
中央値	72.30	72.00	72.80	71.75	72.30
最小値，最大値	43, 129.6	46, 123.4	43, 132.9	47.6, 117	43, 132.9
身長（cm）					
例数	209	263	266	268	1006
平均値±標準偏差	163.84±7.687	163.86±7.650	163.68±8.389	163.86±8.414	163.81±8.053
中央値	162.60	163.00	162.60	162.80	162.60
最小値，最大値	146, 187.9	144.8, 185.7	143, 190	144.8, 191.5	143, 191.5
Body mass index（BMI）（kg/m^2）					
例数	209	263	266	268	1006
平均値±標準偏差	27.42±5.153	27.42±4.609	27.43±4.744	27.34±4.533	27.40±4.736
中央値	26.53	27.21	26.82	27.00	26.96
最小値，最大値	17.1, 49.1	18.1, 54.6	17.4, 41.8	17.6, 47.2	17.1, 54.6

a:　同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.1.1.1 を引用）

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析における被験者背景を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.2.1 に示した。

安全性解析対象集団全体において，年齢（平均値±標準偏差）は 57.4±12.81 歳であり，被験者の多くは女性（74.9%［1767/2360 例］）であった。人種別の割合は，White 71.2%（1680/2360 例），Black or African American 18.9%（446/2360 例），Asian 8.6%（202/2360 例）の順に高かった。また，体重（平均値±標準偏差，以下同様）は 75.03±16.000 kg，身長は 165.72±9.188 cm，BMI は 27.26±5.150 kg/m^2 であった。投与群によって含まれる試験が異なるため，年齢については投与群によりばらつきが認められ（平均値の範囲：46.2～64.3 歳），女性の割合も投与群により違いが認められた（58.5%～85.9%）が，人種構成，体重，身長及び BMI については投与群間で類似していた。

2.7.4.1.3.2 合併症・既往症

本項では，不眠症の併存疾患として知られる，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，腎機能障害の合併・既往の有無について示す。

国際共同 303 試験における各併存疾患の合併・既往については，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（スクリーニング及びベースライン）の臨床検査値に基づき，以下のとおり定義した。

- 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 m^2 未満を重度の腎機能障害，30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満を中等度の腎機能障害と定義した。なお，eGFR は以下の modification of diet in renal disease（MDRD）推算式により算出した。

  MDRD 推算式（mL/min/1.73m^2）= 175×（血清クレアチニン）$^{-1.154}$×（年齢）$^{-0.203}$
  ×（女性の場合 0.742）
  ×（Black or African American の場合 1.212）

(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）

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団における併存疾患を表 2.7.4-18 に示した。

定義した併存疾患を有する被験者の割合は，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で 46.1%（147/319 例），45.9%（144/314 例）及び 55.7%（175/314 例）であり，いずれの投与群において

も約半数の被験者が何らかの併存疾患を有していた。各併存疾患分類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　併存疾患（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

併存疾患分類 MedDRA version 21.0　基本語	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
併存疾患	147 (46.1)	144 (45.9)	175 (55.7)
うつ病	35 (11.0)	39 (12.4)	39 (12.4)
うつ病	32 (10.0)	34 (10.8)	33 (10.5)
大うつ病	3 (0.9)	5 (1.6)	6 (1.9)
不安障害	14 (4.4)	17 (5.4)	20 (6.4)
不安	9 (2.8)	16 (5.1)	19 (6.1)
不安障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)
全般性不安障害	3 (0.9)	1 (0.3)	0
社交不安障害	0	0	0
胃食道逆流性疾患（GERD）	23 (7.2)	34 (10.8)	28 (8.9)
胃食道逆流性疾患	23 (7.2)	34 (10.8)	28 (8.9)
片頭痛	10 (3.1)	18 (5.7)	22 (7.0)
片頭痛	10 (3.1)	18 (5.7)	22 (7.0)
高血圧	95 (29.8)	79 (25.2)	105 (33.4)
高血圧	95 (29.8)	79 (25.2)	105 (33.4)
本態性高血圧症	0	0	0
糖尿病	27 (8.5)	26 (8.3)	28 (8.9)
1 型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
2 型糖尿病	20 (6.3)	24 (7.6)	21 (6.7)
糖尿病	6 (1.9)	1 (0.3)	6 (1.9)
重度又は中等度の腎機能障害	7 (2.2)	10 (3.2)	16 (5.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1.5 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3.1.1 を引用）

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）での本薬投与例における併存疾患を表 2.7.4-19 に示した。

定義した併存疾患を有する被験者の割合は，本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例で 46.3%（207/447 例）及び 53.5%（234/437 例）であり，約半数の被験者が何らかの併存疾患を有していた。各併存疾患分類を有している被験者の割合も投与量間で大きくは異ならず，5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の順にうつ病は 11.6%及び 12.6%，不安障害は 5.6%及び 5.5%，胃食道逆流性疾患は 9.2%及び 8.9%，片頭痛は 5.4%及び 5.3%，高血圧は 26.0%及び 33.6%，糖尿病は 8.5%及び 8.7%，重度又は中等度の腎機能障害は 2.9%及び 4.3%の被験者が有していた。

表 2.7.4-19　併存疾患（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

併存疾患分類	5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）
併存疾患	207 (46.3)	234 (53.5)
うつ病	52 (11.6)	55 (12.6)
不安障害	25 (5.6)	24 (5.5)
胃食道逆流性疾患（GERD）	41 (9.2)	39 (8.9)
片頭痛	24 (5.4)	23 (5.3)
高血圧	116 (26.0)	147 (33.6)
糖尿病	38 (8.5)	38 (8.7)
重度又は中等度の腎機能障害	13 (2.9)	19 (4.3)

例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3.1.2 を引用）

2.7.4.1.3.3 併用薬剤

(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）

国際共同 303 試験の投与第 1 期において，プラセボ群 82.4%（263/319 例），本薬 5 mg 群 77.1%（242/314 例），10 mg 群 82.8%（260/314 例）が何らかの薬剤を併用し，投与群による違いは認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.3.2 参照）。投与群合計で多く用いられていた（30%以上）薬剤の WHO-DD 解剖治療化学分類は，cardiovascular system（37.4%［235/628 例］），musculo-skeletal system（35.2%［221/628 例］）及び alimentary tract and metabolism（34.9%［219/628 例］）であった。

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

本薬投与例において，本薬 5 mg 投与例 79.2%（354/447 例），10 mg 投与例 84.9%（371/437 例）が何らかの薬剤を併用し，投与量による違いは認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.1.4.3.4 参照）。投与例全体で多く用いられていた（30%以上）薬剤の WHO-DD 解剖治療化学分類は，cardiovascular system（38.6%［341/884 例］），musculo-skeletal system（37.0%［327/884 例］），alimentary tract and metabolism（36.3%［321/884 例］）及び nervous system（33.9%［300/884 例］）であった。

(3)外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団において，プラセボ群 75.1%（157/209 例），ゾルピデム ER 群 76.0%（200/263 例），本薬 5 mg 群 81.2%（216/266 例），10 mg 群 72.0%（193/268 例）が何らかの薬剤を併用し，投与群による違いは認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.1.4.3.2 参照）。本薬群合計で多く用いられていた（30%以上）薬剤の WHO-DD 解剖治療化学分類は，alimentary tract and metabolism（48.9%［261/534 例］）及び cardiovascular system（39.9%［213/534 例］）であった。

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析において，プラセボ群

67.2%（446/664 例），ゾルピデム ER 群 76.0%（200/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 38.9%（28/72 例），5 mg 群 72.3%（593/820 例），10 mg 群 70.9%（578/815 例），15～25 mg 群 48.3%（57/118 例）が何らかの薬剤を併用した（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.2.3.1 参照）。なお，第 3 相試験の被験者が含まれない 1～2.5 mg 群及び 15～25 mg 群では併用例の割合が低かった。本薬群合計で多く用いられていた（30%以上）薬剤の WHO-DD 解剖治療化学分類は，alimentary tract and metabolism（36.4%［639/1757 例］）及び cardiovascular system（33.2%［584/1757 例］）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(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）

国際共同 303 試験の投与第 1 期における有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示した。

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 62.7%（200/319 例），本薬 5 mg 群 61.1%（192/314 例），10 mg 群 59.6%（187/314 例）であり，投与群間で同程度であった。副作用の発現率は，プラセボ群 13.8%（44/319 例），本薬 5 mg 群 24.8%（78/314 例），10 mg 群 29.0%（91/314 例）であり，プラセボ群と比べて本薬各群では高かった。

本治験の投与第 1 期において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は，プラセボ群 1.6%（5/319 例），本薬 5 mg 群 2.2%（7/314 例），10 mg 群 2.9%（9/314 例）に認められた。重篤な有害事象の詳細については表 2.7.4-43 に示した。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群 3.8%（12/319 例），本薬 5 mg 群 4.1%（13/314 例），10 mg 群 8.3%（26/314 例）に認められ，プラセボ群及び 5 mg 群と比べて 10 mg 群では発現率が高かった。投与中止に至った有害事象の詳細については表 2.7.4-48 に示した。投与中断に至った有害事象はプラセボ群 2.2%（7/319 例），本薬 5 mg 群 4.1%（13/314 例），10 mg 群 2.5%（8/314 例）に認められ，投与量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

表 2.7.4-20　有害事象の概要（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
有害事象	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)
副作用	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
高度な有害事象	10 (3.1)	13 (4.1)	8 (2.5)
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
死亡	0	0	0
その他の重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
生命を脅かす	0	0	0
入院又は入院期間の延長	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0
先天異常	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (0.3)	0
用量調節に至った有害事象	18 (5.6)	25 (8.0)	33 (10.5)
投与中止に至った有害事象	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)
投与中断に至った有害事象	7 (2.2)	13 (4.1)	8 (2.5)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.1 を引用）

国際共同 303 試験の投与第 1 期における日本人集団の有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示した。

安全性解析対象集団のうち日本人集団における有害事象の発現率は，プラセボ群 48.1%（26/54 例），本薬 5 mg 群 24.5%（13/53 例），10 mg 群 48.1%（26/54 例）であり，5 mg 群では発現率が低かったが，プラセボ群と 10 mg 群の発現率は同程度であった。副作用の発現率は，プラセボ群 1.9%（1/54 例），本薬 5 mg 群 9.4%（5/53 例），10 mg 群 14.8%（8/54 例）と投与量増加に伴って高くなった。

日本人集団において，死亡例，重篤な有害事象の発現は認められなかった。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群及び本薬 5 mg 群では認められず，10 mg 群 3.7%（2/54 例）に認められた。投与中断に至った有害事象はプラセボ群 1.9%（1/54 例）に認められ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4-21　有害事象の概要（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］）

	プラセボ群 （54 例）	5 mg 群 （53 例）	10 mg 群 （54 例）
有害事象	26 (48.1)	13 (24.5)	26 (48.1)
副作用	1 (1.9)	5 (9.4)	8 (14.8)
高度な有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	0
生命を脅かす	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	0	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0
先天異常	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0
用量調節に至った有害事象	1 (1.9)	0	2 (3.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (3.7)
投与中断に至った有害事象	1 (1.9)	0	0

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1 を引用）

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

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）における有害事象の概要を表 2.7.4-22 に示した。

本薬投与例全体における有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 66.9%（299/447 例），10 mg 投与例 66.1%（289/437 例）であり，投与量間で発現率は同程度であった。副作用の発現率は，本薬 5 mg 投与例 26.6%（119/447 例），10 mg 投与例 29.7%（130/437 例）であった。

本治験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は，本薬 5 mg 投与例 4.0%（18/447 例），10 mg 投与例 3.7%（16/437 例）に認められ，投与量間で発現率は同程度であった。重篤な有害事象の詳細については表 2.7.4-45 に示した。

投与中止に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例 5.1%（23/447 例），10 mg 投与例 9.4%（41/437 例）に認められ，5 mg 投与例と比べて 10 mg 投与例では発現率が高かった。投与中止に至った有害事象の詳細については表 2.7.4-49 に示した。投与中断に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例

5.4%（24/447 例），10 mg 投与例 4.6%（20/437 例）に認められ，投与量間で発現率は同程度であった。

表 2.7.4-22　有害事象の概要（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

	5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）
有害事象	299 (66.9)	289 (66.1)
副作用	119 (26.6)	130 (29.7)
高度な有害事象	25 (5.6)	15 (3.4)
重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
死亡	0	0
その他の重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
生命を脅かす	0	1 (0.2)
入院又は入院期間の延長	15 (3.4)	16 (3.7)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	1 (0.2)
先天異常	0	0
その他の医学的に重要な事象	4 (0.9)	0
用量調節に至った有害事象	46 (10.3)	57 (13.0)
投与中止に至った有害事象	23 (5.1)	41 (9.4)
投与中断に至った有害事象	24 (5.4)	20 (4.6)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.2.2.1 を引用）

本薬投与例のうち日本人集団を対象とし，国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）における有害事象の概要を表 2.7.4-23 に示した。

本薬を投与された日本人集団における有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 43.6%（34/78 例），10 mg 投与例 54.5%（42/77 例），副作用の発現率は，本薬 5 mg 投与例 14.1%（11/78 例），10 mg 投与例 18.2%（14/77 例）であった。

本治験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は，本薬 5 mg 投与例 1.3%（1/78 例），10 mg 投与例 2.6%（2/77 例）に認められた。

投与中止に至った有害事象は本薬 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，投与中断に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例 3.8%（3/78 例），10 mg 投与例 3.9%（3/77 例）に認められた。

表 2.7.4-23　有害事象の概要（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］）

	5 mg 投与例 （78 例）	10 mg 投与例 （77 例）
有害事象	34 (43.6)	42 (54.5)
副作用	11 (14.1)	14 (18.2)
高度な有害事象	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤な有害事象	1 (1.3)	2 (2.6)
死亡	0	0
その他の重篤な有害事象	1 (1.3)	2 (2.6)
生命を脅かす	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (1.3)	2 (2.6)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0
先天異常	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0
用量調節に至った有害事象	4 (5.1)	5 (6.5)
投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	2 (2.6)
投与中断に至った有害事象	3 (3.8)	3 (3.9)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.2 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4-24 に示した。

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 25.4%（53/209 例），本薬 5 mg 群 27.8%（74/266 例），10 mg 群 30.6%（82/268 例）であり，3 投与群間で発現率は同程度であったが，ゾルピデム ER 群では 35.4%（93/263 例）とプラセボ群と比較してやや高かった。副作用の発現率は，ゾルピデム ER 群 15.2%（40/263 例），本薬 5 mg 群 11.3%（30/266 例）及び 10 mg 群 14.6%（39/268 例）であり，いずれもプラセボ群 7.7%（16/209 例）と比較して高かった。

本治験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は，ゾルピデム ER 群 1.5%（4/263 例）及び本薬 5 mg 群 0.8%（2/266 例）に認められた。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1.0%（2/209 例），本薬 5 mg 群 0.8%（2/266 例），10 mg 群 1.1%（3/268 例）に認められ，ゾルピデム ER 群では 2.7%（7/263 例）と発現率が高かった。投与中断に至った有害事象はプラセボ群 0.5%（1/209 例），ゾルピデム ER 群 0.8%（2/263 例），本薬 5 mg 群 0.4%（1/266 例）に認められ，10 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4-24　有害事象の概要（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

	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）
有害事象	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
副作用	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
高度な有害事象	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	2 (1.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	3 (1.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
投与中断に至った有害事象	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.2 を引用）

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析における有害事象の概要を表 2.7.4-25 に示した。なお，各投与群によって統合された臨床試験が異なり，投与群間の比較の際には解析対象例数及び暴露期間（表 2.7.4-12 参照）が大きく異なることに留意する必要がある。

有害事象の発現率は，プラセボ群 42.3%（281/664 例），ゾルピデム ER 群 35.4%（93/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 40.3%（29/72 例），5 mg 群 48.3%（396/820 例），10 mg 群 49.7%（405/815 例），15～25 mg 群 59.3%（70/118 例）であった。また，副作用の発現率は，プラセボ群 11.1%（74/664 例），ゾルピデム ER 群 15.2%（40/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 23.6%（17/72 例），5 mg 群 20.1%（165/820 例），10 mg 群 23.7%（193/815 例），15～25 mg 群 46.6%（55/118 例）であった。本薬 15～25 mg 群には第 3 相試験の被験者が含まれず，治験薬暴露期間が短かった（平均 14.5 日）一方で，有害事象及び副作用の発現率は本薬 5 mg 群及び 10 mg 群より高かった。

不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析においても死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は，プラセボ群 0.9%（6/664 例），ゾルピデム ER 群 1.5%（4/263 例），本薬 5 mg 群 2.4%（20/820 例），10 mg 群 2.0%（16/815 例），15～25 mg 群 0.8%（1/118 例）に認められ，1～2.5 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4-25　有害事象の概要（安全性解析対象集団，不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析）

	プラセボ群（664 例）	ゾルピデム ER 群（263 例）	本薬投与群			
			1～2.5 mg 群（72 例）	5 mg 群（820 例）	10 mg 群（815 例）	15～25 mg 群（118 例）
有害事象	281 (42.3)	93 (35.4)	29 (40.3)	396 (48.3)	405 (49.7)	70 (59.3)
副作用	74 (11.1)	40 (15.2)	17 (23.6)	165 (20.1)	193 (23.7)	55 (46.6)
高度な有害事象	13 (2.0)	8 (3.0)	0	26 (3.2)	18 (2.2)	1 (0.8)
重篤な有害事象	6 (0.9)	4 (1.5)	0	20 (2.4)	16 (2.0)	1 (0.8)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	6 (0.9)	4 (1.5)	0	20 (2.4)	16 (2.0)	1 (0.8)
生命を脅かす	0	0	0	0	1 (0.1)	0
入院又は入院期間の延長	5 (0.8)	4 (1.5)	0	17 (2.1)	16 (2.0)	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	1 (0.2)	0	0	4 (0.5)	0	1 (0.8)
用量調節に至った有害事象						
投与中止に至った有害事象	14 (2.1)	7 (2.7)	0	25 (3.0)	44 (5.4)	1 (0.8)
投与中断に至った有害事象	9 (1.4)	2 (0.8)	0	25 (3.0)	20 (2.5)	3 (2.5)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 主な有害事象及び副作用

(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）

国際共同 303 試験の投与第 1 期に認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった事象）及び副作用の発現率を表 2.7.4-26 に示した。

発現率が高かった有害事象（5%以上）は，プラセボ群で上咽頭炎（12.5%［40/319 例］）及び頭痛（6.6%［21/319 例］），本薬 5 mg 群で上咽頭炎（9.6%［30/314 例］），頭痛（8.9%［28/314 例］）及び傾眠（8.6%［27/314 例］），10 mg 群で傾眠（13.1%［41/314 例］），上咽頭炎（9.2%［29/314 例］），頭痛（6.7%［21/314 例］）及びインフルエンザ（5.1%［16/314 例］）であった。これらの事象のうち，傾眠は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（プラセボ群 1.6%，5 mg 群 8.6%及び 10 mg 群 13.1%）が，その他の事象については投与量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

発現率が高かった副作用（2%以上）は，プラセボ群で頭痛（3.4%［11/319 例］），本薬 5 mg 群で傾眠（8.6%［27/314 例］），頭痛（3.8%［12/314 例］），疲労（3.2%［10/314 例］）及び異常な夢（2.2%［7/314 例］），10 mg 群で傾眠（12.7%［40/314 例］），頭痛（3.8%［12/314 例］），疲労（2.5%［8/314 例］）及び悪夢（2.2%［7/314 例］）であった。これらの事象のうち，傾眠の副作用は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（プラセボ群 1.3%，5 mg 群 8.6%及び 10 mg 群 12.7%）。また，発現率は低かったものの悪夢も本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった。（プラセボ群 0.3%，5 mg 群 1.0%及び 10 mg 群 2.2%）。さらに，疲労の副作用発現率はプラセボ群（0.3%）と比べて本薬 5 mg 群（3.2%）及び 10 mg 群（2.6%）で高かった。

表 2.7.4-26　主な有害事象及び副作用（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	有害事象			副作用		
	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
有害事象／副作用	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
胃腸障害	19 (6.0)	26 (8.3)	23 (7.3)	2 (0.6)	8 (2.5)	7 (2.2)
悪心	3 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.8)	26 (8.3)	17 (5.4)	2 (0.6)	13 (4.1)	9 (2.9)
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	1 (0.3)	10 (3.2)	8 (2.5)
感染症および寄生虫症	97 (30.4)	86 (27.4)	82 (26.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
上咽頭炎	40 (12.5)	30 (9.6)	29 (9.2)	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	15 (4.7)	15 (4.8)	16 (5.1)	0	0	0
上気道感染	10 (3.1)	13 (4.1)	11 (3.5)	0	1 (0.3)	0
尿路感染	7 (2.2)	4 (1.3)	9 (2.9)	0	0	0
胃腸炎	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	0	0	0
副鼻腔炎	8 (2.5)	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	27 (8.5)	20 (6.4)	18 (5.7)	1 (0.3)	0	0
転倒	10 (3.1)	5 (1.6)	5 (1.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (11.0)	45 (14.3)	20 (6.4)	2 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.3)
背部痛	8 (2.5)	12 (3.8)	9 (2.9)	0	0	0
関節痛	9 (2.8)	14 (4.5)	3 (1.0)	0	0	0
神経系障害	40 (12.5)	64 (20.4)	77 (24.5)	19 (6.0)	41 (13.1)	61 (19.4)
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	4 (1.3)	27 (8.6)	40 (12.7)
頭痛	21 (6.6)	28 (8.9)	21 (6.7)	11 (3.4)	12 (3.8)	12 (3.8)
精神障害	14 (4.4)	22 (7.0)	21 (6.7)	9 (2.8)	14 (4.5)	14 (4.5)
異常な夢	6 (1.9)	7 (2.2)	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	4 (1.3)
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	1 (0.3)	3 (1.0)	7 (2.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3.2.1 及び Table 14.3.1.6.1 を引用）

国際共同 303 試験の投与第 1 期に日本人集団で認められた主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった事象）及び副作用の発現率を表 2.7.4-27 に示した。

日本人集団で発現率が高かった有害事象（5%以上）は，プラセボ群で上咽頭炎（20.4%［11/54 例］），インフルエンザ及び挫傷（各 5.6%［3/54 例］），本薬 5 mg 群で上咽頭炎（13.2%［7/53 例］）及び傾眠（7.5%［4/53 例］），10 mg 群で上咽頭炎（20.4%［11/54 例］）及び傾眠（11.1%［6/54 例］）であった。これらの事象のうち，傾眠は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（プラセボ群 0.0%，5 mg 群 7.5%及び 10 mg 群 11.1%）が，その他の事象については投与量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

発現率が高かった副作用（2%以上）は，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で認められた傾眠（それぞれ 7.5%［4/53 例］及び 11.1%［6/54 例］）であった。外国人被験者を含む安全性解析対象集団全体の結果と同様，傾眠の副作用は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（プラセボ群 0%，5 mg 群 7.5%及び 10 mg 群 11.1%）。

表 2.7.4-27　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　器官別大分類 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）
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)
胃腸障害	5 (9.3)	0	2 (3.7)	0	0	0
悪心	2 (3.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (25.9)	8 (15.1)	12 (22.2)	0	0	0
上咽頭炎	11 (20.4)	7 (13.2)	11 (20.4)	0	0	0
インフルエンザ	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (5.6)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0
挫傷	3 (5.6)	0	0	1 (1.9)	0	0
靭帯捻挫	0	0	2 (3.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.6)	0	2 (3.7)	0	0	0
背部痛	2 (3.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (3.7)	5 (9.4)	10 (18.5)	0	4 (7.5)	7 (13.0)
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)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.1 及び Table 5.1.2.2.1 を引用）

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

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（いずれかの投与量で発現率が 2%以上であった事象）及び副作用の発現率を表 2.7.4-28 に示した。

発現率が高かった有害事象（5%以上）は，本薬 5 mg 投与例で上咽頭炎（11.4%［51/447 例］），頭痛（9.6%［43/447 例］）及び傾眠（8.5%［38/447 例］），10 mg 投与例で傾眠（13.7%［60/437 例］），上咽頭炎（11.0%［48/437 例］），頭痛（7.3%［32/437 例］）及びインフルエンザ（5.9%［26/437 例］）であった。

発現率が高かった副作用（2%以上）は，本薬 5 mg 投与例で傾眠（8.3%［37/447 例］），頭痛（4.5%［20/447 例］），疲労（2.7%［12/447 例］）及び異常な夢（2.0%［9/447 例］），10 mg 投与例で傾眠（13.3%［58/437 例］），頭痛（3.7%［16/437 例］）及び疲労（3.2%［14/437 例］）であった。

表 2.7.4-28　主な有害事象及び副作用（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

MedDRA version 21.0　器官別大分類 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）
有害事象／副作用	299 (66.9)	289 (66.1)	119 (26.6)	130 (29.7)
胃腸障害	53 (11.9)	43 (9.8)	13 (2.9)	9 (2.1)
悪心	12 (2.7)	9 (2.1)	6 (1.3)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (8.1)	30 (6.9)	16 (3.6)	16 (3.7)
疲労	14 (3.1)	17 (3.9)	12 (2.7)	14 (3.2)
感染症および寄生虫症	149 (33.3)	143 (32.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
上咽頭炎	51 (11.4)	48 (11.0)	0	1 (0.2)
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
胃腸炎	8 (1.8)	10 (2.3)	0	0
副鼻腔炎	10 (2.2)	7 (1.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	40 (8.9)	34 (7.8)	3 (0.7)	1 (0.2)
転倒	12 (2.7)	10 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	32 (7.2)	27 (6.2)	13 (2.9)	16 (3.7)
体重増加	12 (2.7)	8 (1.8)	7 (1.6)	7 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	64 (14.3)	46 (10.5)	5 (1.1)	3 (0.7)
背部痛	20 (4.5)	13 (3.0)	0	0
関節痛	20 (4.5)	10 (2.3)	0	0
変形性関節症	10 (2.2)	8 (1.8)	1 (0.2)	0
神経系障害	105 (23.5)	113 (25.9)	67 (15.0)	86 (19.7)
傾眠	38 (8.5)	60 (13.7)	37 (8.3)	58 (13.3)
頭痛	43 (9.6)	32 (7.3)	20 (4.5)	16 (3.7)
浮動性めまい	14 (3.1)	8 (1.8)	8 (1.8)	6 (1.4)
精神障害	29 (6.5)	30 (6.9)	18 (4.0)	21 (4.8)
異常な夢	9 (2.0)	7 (1.6)	9 (2.0)	7 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (4.9)	18 (4.1)	0	2 (0.5)
咳嗽	9 (2.0)	2 (0.5)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
いずれかの投与量で発現率が 2%以上であった有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1 及び Table 14.3.1.6.2 を引用）

本薬投与例のうち日本人集団を対象とし，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（いずれかの投与量で発現率が 2%以上であった事象）及び副作用の発現率を表 2.7.4-29 に示した。

日本人集団で発現率が高かった有害事象（5%以上）は，本薬 5 mg 投与例で上咽頭炎（12.8%［10/78 例］）及び傾眠（9.0%［7/78 例］），10 mg 投与例でも同様に上咽頭炎（22.1%［17/77 例］），傾眠（15.6%［12/77 例］）及びインフルエンザ（5.2%［4/77 例］）であった。

発現率が高かった副作用（2%以上）は，本薬 5 mg 投与例で傾眠（9.0%［7/78 例］），体重増加及び浮動性めまい（各 2.6%［2/78 例］），10 mg 投与例で傾眠（14.3%［11/77 例］）であった。

表 2.7.4-29　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　器官別大分類 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）
有害事象／副作用	34 (43.6)	42 (54.5)	11 (14.1)	14 (18.2)
胃腸障害	4 (5.1)	7 (9.1)	0	0
胃炎	0	2 (2.6)	0	0
感染症および寄生虫症	15 (19.2)	22 (28.6)	0	0
上咽頭炎	10 (12.8)	17 (22.1)	0	0
インフルエンザ	2 (2.6)	4 (5.2)	0	0
膀胱炎	0	2 (2.6)	0	0
咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (3.8)	4 (5.2)	0	0
靭帯捻挫	0	2 (2.6)	0	0
臨床検査	7 (9.0)	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (2.6)
体重増加	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6)	5 (6.5)	0	0
変形性関節症	0	2 (2.6)	0	0
神経系障害	11 (14.1)	17 (22.1)	9 (11.5)	12 (15.6)
傾眠	7 (9.0)	12 (15.6)	7 (9.0)	11 (14.3)
頭痛	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
浮動性めまい	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0
睡眠時麻痺	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.1)	8 (10.4)	0	0
湿疹	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0
ざ瘡	0	2 (2.6)	0	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が 2%以上であった有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.2 及び Table 5.1.2.2.2 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった事象）及び副作用の発現率を表 2.7.4-30 に示した。

発現率が高かった有害事象（3%以上）は，プラセボ群で頭痛（6.2%［13/209 例］），ゾルピデム ER 群で頭痛（5.3%［14/263 例］）及び浮動性めまい（3.0%［8/263 例］），本薬 5 mg 群で頭痛（6.4%［17/266 例］）及び傾眠（4.1%［11/266 例］），10 mg 群で傾眠（7.1%［19/268 例］），頭痛（4.9%［13/268 例］）及び尿路感染（3.4%［9/268 例］）であった。これらの事象のうち，傾眠は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（プラセボ群 1.9%，5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 7.1%）が，その他の事象については投与量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

発現率が高かった副作用（2%以上）は，プラセボ群では認められず，ゾルピデム ER 群で浮動性めまい（2.7%［7/263 例］）及び頭痛（2.3%［6/263 例］），本薬 5 mg 群で傾眠（3.8%［10/266 例］）及び頭痛（3.4%［9/266 例］），10 mg 群で傾眠（6.3%［17/268 例］）及び頭痛（3.0%［8/268 例］）が認められた。

表 2.7.4-30　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 器官別大分類 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）
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)
胃腸障害	10 (4.8)	19 (7.2)	7 (2.6)	7 (2.6)	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
下痢	5 (2.4)	5 (1.9)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	15 (7.2)	13 (4.9)	22 (8.3)	16 (6.0)	0	0	0	2 (0.7)
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
尿路感染	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)	0	0	0	0
神経系障害	20 (9.6)	33 (12.5)	30 (11.3)	36 (13.4)	9 (4.3)	21 (8.0)	22 (8.3)	28 (10.4)
浮動性めまい	4 (1.9)	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.4)	7 (2.7)	2 (0.8)	1 (0.4)
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)
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)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.1.5.1 を引用）

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析における有害事象を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.2.4 に示した。なお，各投与群によって統合された臨床試験が異なり，投与群間の比較の際には解析対象例数及び暴露期間（表 2.7.4-12 参照）が大きく異なることに留意する必要がある。

最も発現率が高かった傾眠は，プラセボ群 1.4%（9/664 例），ゾルピデム ER 群 1.5%（4/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 2.8%（2/72 例），5 mg 群 6.3%（52/820 例），10 mg 群 10.6%（86/815 例），15～25 mg 群 17.8%（21/118 例）に認められた。各投与群の例数及び暴露期間が異なるため，一概に比較することはできないが，本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなる傾向が示唆された。次に発現率が高かった頭痛は，プラセボ群 5.7%（38/664 例），ゾルピデム ER 群 5.3%（14/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 11.1%（8/72 例），5 mg 群 7.8%（64/820 例），10 mg 群 6.3%（51/815 例），15～25 mg 群 11.9%（14/118 例）に認められた。

2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象

(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）

国際共同 303 試験の投与第 1 期において重症度が高度と判定された有害事象の発現率は，プラセボ群 3.1%（10/319 例），本薬 5 mg 群 4.1%（13/314 例），10 mg 群 2.5%（8/314 例）であり，発現率は投与群間で同程度であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.5.1 参照）。高度と判定された有害事象のうち，本薬群合計で複数の被験者に認められたのは，インフルエンザ（5 mg 群 2 例，10 mg 群 1 例），上腹部痛（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例）及び悪夢（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例）であった。

国際共同 303 試験の投与第 1 期において重症度が高度と判定された副作用の発現率は，プラ

セボ群 0.6%（2/319 例），本薬 5 mg 群 0.6%（2/314 例），10 mg 群 1.0%（3/314 例）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.1 参照）。本薬 5 mg 群で高度と判定された副作用は筋骨格硬直及び悪夢（各 1 例），10 mg 群で高度と判定された副作用は動悸，注意力障害及び悪夢（各 1 例）であった。

なお，国際共同 303 試験の投与第 1 期の日本人集団において，重症度が高度と判定された有害事象を発現した被験者はなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.4.1 参照）。中等度と判定された有害事象の発現率は，プラセボ群 11.1%（6/54 例），本薬 5 mg 群 1.9%（1/53 例），10 mg 群 11.1%（6/54 例）であり，5 mg 群では低かったが，プラセボ群と 10 mg 群における発現率は同じであった。また，日本人集団で認められた副作用の重症度は全て軽度と判定された（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.4.1 参照）。

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

国際共同 303 試験の本薬投与例において，重症度が高度と判定された有害事象の発現率は，5 mg 投与例 5.6%（25/447 例），10 mg 投与例 3.4%（15/437 例）であり，投与量間で発現率は大きく異ならなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.5.2 参照）。高度と判定された有害事象のうち，本薬投与例で複数の被験者に認められたのは，インフルエンザ（5 mg 投与例 2 例，10 mg 投与例 1 例），変形性関節症（5 mg 投与例 1 例，10 mg 投与例 2 例），上腹部痛（5 mg 投与例 1 例，10 mg 投与例 1 例），足関節部骨折（5 mg 投与例 1 例，10 mg 投与例 1 例），悪夢（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例），転倒（5 mg 投与例 2 例）及び傾眠（10 mg 投与例 2 例）であった。

国際共同 303 試験の本薬投与例において，重症度が高度と判定された副作用の発現率は，5 mg 投与例 0.7%（3/447 例），10 mg 投与例 1.1%（5/437 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.7.2 参照）。本薬 5 mg 投与例で高度と判定された副作用は筋骨格硬直，嗜眠及び悪夢（各 1 例），10 mg 投与例で高度と判定された副作用は傾眠（2 例），動悸，注意力障害及び悪夢（各 1 例）であった。

なお，国際共同 303 試験の本薬投与例の日本人集団において，高度と判定された有害事象の発現率は，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（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.4.2 参照）。高度と判定された有害事象は，本薬 5 mg 投与例で足関節部骨折及び転倒，10 mg 投与例で半月板損傷及び変形性関節症であった。また，日本人集団で認められた副作用の重症度は全て軽度と判定された（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.4.2 参照）。

(3)外国 304 試験

外国 304 試験において重症度が高度と判定された有害事象の発現率は，プラセボ群 1.4%（3/209 例），ゾルピデム ER 群では 3.0%（8/263 例），本薬 5 mg 群 0.4%（1/266 例），10 mg 群 0.7%（2/268 例）であり，ゾルピデム ER 群と比べて本薬各群では低かった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.4.1 参照）。本薬 5 mg 群で高度と判定された有害事象は片頭痛，10 mg 群で高度と判定された有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び傾眠（各 1 例）であった。

重症度が高度と判定された副作用の発現率は，プラセボ群 0.5%（1/209 例），ゾルピデム ER 群では 0.8%（2/263 例），本薬 5 mg 群 0.4%（1/266 例），10 mg 群 0.4%（1/268 例）であった。本薬 5 mg 群で高度と判定された有害事象は片頭痛，10 mg 群で高度と判定された有害事象は傾眠

であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.4.2 参照）。

(4)不眠症患者を対象とした臨床試験の統合解析

不眠症患者を対象とした臨床試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 201 試験，外国 001 試験［原発性不眠症患者パートのみ］及び外国 107 試験）の統合解析では，各投与群によって統合された臨床試験が異なり，投与群間の比較の際には解析対象例数及び暴露期間（表 2.7.4-12 参照）が大きく異なることに留意する必要がある。

重症度が高度と判定された有害事象の発現率は，プラセボ群 2.0%（13/664 例），ゾルピデム ER 群 3.0%（8/263 例），本薬 5 mg 群 3.2%（26/820 例），10 mg 群 2.2%（18/815 例），15～25 mg 群 0.8%（1/118 例）に認められ，1～2.5 mg 群（72 例）では認められなかった（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.2.6 参照）。

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別の有害事象

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（いずれかの投与量で発現率が 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 に示した。また，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。

本薬投与例では，投与開始後 1 週間以内に何らかの有害事象を発現した被験者は 5 mg 投与例 61/447 例（発現率 13.7%），10 mg 投与例 88/437 例（発現率 20.1%）であった。その後も各投与期間区分において新たに有害事象を発現する被験者が認められ，9 ヵ月経過後に新たに有害事象を発現した被験者は 5 mg 投与例 11/243 例（発現率 4.5%），10 mg 投与例 12/213 例（発現率 5.6%）であった。

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。

本治験で本薬投与中に上咽頭炎を発現した 5 mg 投与例 51 例（発現率 11.4%），10 mg 投与例 48 例（発現率 11.0%）のうち，投与開始 1 週間以内の発現例はわずか（5 mg 投与例 1 例，10 mg 投与例 4 例）であった。その後，12 ヵ月間にわたり同様な頻度で上咽頭炎の初回発現が認められた。

本治験で本薬投与中に傾眠を発現した 5 mg 投与例 38 例（発現率 8.5%），10 mg 投与例 60 例（発現率 13.7%）のうち，投与開始 1 週間以内に半数以上（5 mg 投与例 20 例，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 ヵ月経過後に新たに傾眠を発現した被験者もみられた（5 mg 投与例 3 例，10 mg 投与例 3 例）。

このほかの主な有害事象の初回発現時期についても検討した結果，長期投与した際に発現率が高くなる遅発性の事象は認められなかった。また，投与 6 ヵ月経過後に新たに認められた事象はなかった。

本薬投与例の日本人集団では，投与開始後 1 週間以内に何らかの有害事象を発現した被験者は，5 mg 投与例 5/78 例（発現率 6.4%），10 mg 投与例 9/77 例（発現率 11.7%）であった。その後も各投与期間区分において新たに有害事象を発現する被験者が認められ，9 ヵ月経過後に新たに有害事象を発現した被験者は 5 mg 投与例 2/44 例（発現率 4.5%）及び 10 mg 投与例 1/44 例（発現率 2.3%）であった。

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。

本治験で本薬投与中に上咽頭炎を発現した 5 mg 投与例 10 例（発現率 12.8%），10 mg 投与例 17 例（発現率 22.1%）のうち，投与開始 1 週間以内の発現例はなかったが，その後，9 ヵ月間にわたり同様な頻度で上咽頭炎の初回発現が認められた。投与 9 ヵ月経過後に新たに上咽頭炎を発現した被験者も認められた（10 mg 投与例 2 例）。

本治験で本薬投与中に傾眠を発現した 5 mg 投与例 7 例（発現率 9.0%），10 mg 投与例 12 例（発現率 15.6%）のうち，投与開始 1 週間以内に約半数（5 mg 投与例 3 例，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 ヵ月経過後に新たに傾眠を発現した被験者も認められた（10 mg 投与例 2 例）。

主な有害事象の初回発現時期について検討した結果，個別事象の発現例数が少ないため投与時期にばらつきは認められたものの，本薬を投与された日本人集団全体において，投与 6 ヵ月経過後に新たに認められた事象はなかった。

表 2.7.4-31　主な有害事象の初回発現時期別解析（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

MedDRA version 21.0　器官別大分類 基本語	投与量	合計	本薬投与期間（Day）						
			1～7	8～30	31～90	91～180	181～270	271～365	365 超
解析対象例数	5 mg	447	447	447	439	404	325	243	126
	10 mg	437	437	437	422	381	302	213	116
有害事象	5 mg	299 (66.9)	61 (13.6)	82 (18.3)	68 (15.5)	54 (13.4)	23 (7.1)	11 (4.5)	0
	10 mg	289 (66.1)	88 (20.1)	58 (13.3)	71 (16.8)	41 (10.8)	19 (6.3)	12 (5.6)	0
胃腸障害	5 mg	53 (11.9)	8 (1.8)	9 (2.0)	10 (2.3)	9 (2.2)	9 (2.8)	7 (2.9)	1 (0.8)
	10 mg	43 (9.8)	2 (0.5)	9 (2.1)	10 (2.4)	11 (2.9)	4 (1.3)	7 (3.3)	0
悪心	5 mg	12 (2.7)	3 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.6)	0	0
	10 mg	9 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 mg	36 (8.1)	11 (2.5)	7 (1.6)	6 (1.4)	7 (1.7)	2 (0.6)	3 (1.2)	0
	10 mg	30 (6.9)	10 (2.3)	5 (1.1)	5 (1.2)	4 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.9)	0
疲労	5 mg	14 (3.1)	9 (2.0)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0
	10 mg	17 (3.9)	9 (2.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0
感染症および寄生虫症	5 mg	149 (33.3)	3 (0.7)	28 (6.3)	35 (8.0)	45 (11.1)	24 (7.4)	13 (5.3)	1 (0.8)
	10 mg	143 (32.7)	7 (1.6)	18 (4.1)	46 (10.9)	32 (8.4)	27 (8.9)	11 (5.2)	2 (1.7)
上咽頭炎	5 mg	51 (11.4)	1 (0.2)	11 (2.5)	10 (2.3)	14 (3.5)	11 (3.4)	4 (1.6)	0
	10 mg	48 (11.0)	4 (0.9)	5 (1.1)	14 (3.3)	11 (2.9)	9 (3.0)	4 (1.9)	1 (0.9)
インフルエンザ	5 mg	22 (4.9)	0	2 (0.4)	4 (0.9)	11 (2.7)	3 (0.9)	2 (0.8)	0
	10 mg	26 (5.9)	0	2 (0.5)	11 (2.6)	7 (1.8)	5 (1.7)	1 (0.5)	0
上気道感染	5 mg	21 (4.7)	0	2 (0.4)	7 (1.6)	5 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)
	10 mg	18 (4.1)	0	3 (0.7)	4 (0.9)	6 (1.6)	5 (1.7)	0	0
尿路感染	5 mg	10 (2.2)	0	1 (0.2)	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.6)	0	0
	10 mg	18 (4.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	5 (1.7)	2 (0.9)	2 (1.7)
胃腸炎	5 mg	8 (1.8)	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	0
	10 mg	10 (2.3)	0	0	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (1.0)	0	0
副鼻腔炎	5 mg	10 (2.2)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (0.8)
	10 mg	7 (1.6)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	5 mg	40 (8.9)	2 (0.4)	4 (0.9)	9 (2.1)	9 (2.2)	5 (1.5)	10 (4.1)	1 (0.8)
	10 mg	34 (7.8)	3 (0.7)	6 (1.4)	8 (1.9)	7 (1.8)	3 (1.0)	6 (2.8)	1 (0.9)
転倒	5 mg	12 (2.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.4)	0
	10 mg	10 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	0	2 (0.9)	0

表 2.7.4-31　主な有害事象の初回発現時期別解析（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

MedDRA version 21.0　器官別大分類 基本語	投与量	合計	本薬投与期間（Day）						
			1～7	8～30	31～90	91～180	181～270	271～365	365 超
解析対象例数	5 mg	447	447	447	439	404	325	243	126
	10 mg	437	437	437	422	381	302	213	116
臨床検査	5 mg	32 (7.2)	5 (1.1)	6 (1.3)	5 (1.1)	10 (2.5)	3 (0.9)	3 (1.2)	0
	10 mg	27 (6.2)	3 (0.7)	0	7 (1.7)	9 (2.4)	3 (1.0)	5 (2.3)	0
体重増加	5 mg	12 (2.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	0
	10 mg	8 (1.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 mg	64 (14.3)	4 (0.9)	10 (2.2)	17 (3.9)	23 (5.7)	4 (1.2)	6 (2.5)	0
	10 mg	46 (10.5)	3 (0.7)	6 (1.4)	12 (2.8)	11 (2.9)	9 (3.0)	4 (1.9)	1 (0.9)
背部痛	5 mg	20 (4.5)	3 (0.7)	2 (0.4)	6 (1.4)	5 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	0
	10 mg	13 (3.0)	0	4 (0.9)	4 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
関節痛	5 mg	20 (4.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	10 (2.5)	3 (0.9)	0	0
	10 mg	10 (2.3)	0	0	1 (0.2)	4 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.5)	0
変形性関節症	5 mg	10 (2.2)	0	2 (0.4)	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.3)	0	0
	10 mg	8 (1.8)	0	0	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.9)	0
神経系障害	5 mg	105 (23.5)	31 (6.9)	19 (4.3)	20 (4.6)	14 (3.5)	11 (3.4)	9 (3.7)	0
	10 mg	113 (25.9)	50 (11.4)	18 (4.1)	17 (4.0)	18 (4.7)	5 (1.7)	3 (1.4)	2 (1.7)
傾眠	5 mg	38 (8.5)	20 (4.5)	4 (0.9)	8 (1.8)	3 (0.7)	3 (0.9)	0	0
	10 mg	60 (13.7)	35 (8.0)	6 (1.4)	11 (2.6)	5 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.5)	0
頭痛	5 mg	43 (9.6)	12 (2.7)	10 (2.2)	8 (1.8)	6 (1.5)	3 (0.9)	3 (1.2)	0
	10 mg	32 (7.3)	10 (2.3)	6 (1.4)	3 (0.7)	6 (1.6)	4 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.9)
浮動性めまい	5 mg	14 (3.1)	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.4)	0
	10 mg	8 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	0	0
精神障害	5 mg	29 (6.5)	5 (1.1)	5 (1.1)	5 (1.1)	9 (2.2)	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.8)
	10 mg	30 (6.9)	13 (3.0)	4 (0.9)	5 (1.2)	6 (1.6)	0	2 (0.9)	0
異常な夢	5 mg	9 (2.0)	3 (0.7)	0	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
	10 mg	7 (1.6)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4-31　主な有害事象の初回発現時期別解析（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

MedDRA version 21.0　器官別大分類 基本語	投与量	合計	本薬投与期間（Day）						
			1～7	8～30	31～90	91～180	181～270	271～365	365 超
解析対象例数	5 mg	447	447	447	439	404	325	243	126
	10 mg	437	437	437	422	381	302	213	116
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 mg	22 (4.9)	0	6 (1.3)	6 (1.4)	2 (0.5)	3 (0.9)	5 (2.1)	0
	10 mg	18 (4.1)	3 (0.7)	2 (0.5)	6 (1.4)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
咳嗽	5 mg	9 (2.0)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.4)	0
	10 mg	2 (0.5)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	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が 2%以上であった有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.6.4 及び添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1 を引用）