

表 2.7.4-32 主な有害事象の初回発現時期別解析 (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	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 10 mg	78 77	78 77	78 77	76 77	73 73	56 59	44 44	20 18
有害事象	5 mg 10 mg	34 (43.6) 42 (54.5)	5 (6.4) 9 (11.7)	7 (9.0) 9 (11.7)	8 (10.5) 11 (14.3)	6 (8.2) 8 (11.0)	6 (10.7) 4 (6.8)	2 (4.5) 1 (2.3)	0 0
胃腸障害	5 mg 10 mg	4 (5.1) 7 (9.1)	1 (1.3) 0	0 2 (2.6)	0 0	1 (1.4) 2 (2.7)	1 (1.8) 1 (1.7)	1 (2.3) 2 (4.5)	0 0
胃炎	5 mg 10 mg	0 2 (2.6)	0 0	0 1 (1.3)	0 0	0 0	0 0	0 1 (2.3)	0 0
感染症および寄生虫症	5 mg 10 mg	15 (19.2) 22 (28.6)	0 0	4 (5.1) 4 (5.2)	4 (5.3) 6 (7.8)	2 (2.7) 7 (9.6)	4 (7.1) 4 (6.8)	1 (2.3) 1 (2.3)	0 0
上咽頭炎	5 mg 10 mg	10 (12.8) 17 (22.1)	0 0	3 (3.8) 3 (3.9)	2 (2.6) 5 (6.5)	2 (2.7) 5 (6.8)	3 (5.4) 2 (3.4)	0 1 (2.3)	0 1 (5.6)
インフルエンザ	5 mg 10 mg	2 (2.6) 4 (5.2)	0 0	0 0	0 0	1 (1.4) 0	1 (1.8) 4 (6.8)	0 0	0 0
膀胱炎	5 mg 10 mg	0 2 (2.6)	0 0	0 0	0 0	0 1 (1.4)	0 1 (1.7)	0 0	0 0
咽頭炎	5 mg 10 mg	2 (2.6) 2 (2.6)	0 0	1 (1.3) 1 (1.3)	0 0	0 1 (1.4)	1 (1.8) 0	0 0	0 0
傷害, 中毒および処置合併症	5 mg 10 mg	3 (3.8) 4 (5.2)	0 0	0 1 (1.3)	0 1 (1.3)	2 (2.7) 1 (1.4)	1 (1.8) 1 (1.7)	0 0	0 0
靱帯捻挫	5 mg 10 mg	0 2 (2.6)	0 0	0 0	0 1 (1.3)	0 0	0 1 (1.7)	0 0	0 0
臨床検査	5 mg 10 mg	7 (9.0) 4 (5.2)	1 (1.3) 0	0 0	1 (1.3) 0	5 (6.8) 3 (4.1)	0 0	0 1 (2.3)	0 0
体重増加	5 mg 10 mg	2 (2.6) 2 (2.6)	0 0	0 0	0 0	2 (2.7) 1 (1.4)	0 0	0 1 (2.3)	0 0
筋骨格系および結合組織障害	5 mg 10 mg	2 (2.6) 5 (6.5)	0 0	0 0	1 (1.3) 2 (2.6)	0 2 (2.7)	1 (1.8) 1 (1.7)	0 0	0 0
変形性関節症	5 mg 10 mg	0 2 (2.6)	0 0	0 0	0 1 (1.3)	0 1 (1.4)	0 0	0 0	0 0

表 2.7.4-32 主な有害事象の初回発現時期別解析 (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	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 10 mg	78 77	78 77	78 77	76 77	73 73	56 59	44 44	20 18
神経系障害	5 mg 10 mg	11 (14.1) 17 (22.1)	4 (5.1) 9 (11.7)	2 (2.6) 1 (1.3)	2 (2.6) 2 (2.6)	1 (1.4) 3 (4.1)	0 2 (3.4)	2 (4.5) 0	0 0
傾眠	5 mg 10 mg	7 (9.0) 12 (15.6)	3 (3.8) 6 (7.8)	1 (1.3) 1 (1.3)	2 (2.6) 1 (1.3)	1 (1.4) 2 (2.7)	0 2 (3.4)	0 0	0 0
頭痛	5 mg 10 mg	2 (2.6) 2 (2.6)	0 1 (1.3)	1 (1.3) 0	0 0	0 0	0 0	1 (2.3) 1 (2.3)	0 0
浮動性めまい	5 mg 10 mg	2 (2.6) 0	2 (2.6) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
睡眠時麻痺	5 mg 10 mg	1 (1.3) 2 (2.6)	0 2 (2.6)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (2.3) 0	0 0
皮膚および皮下組織障害	5 mg 10 mg	4 (5.1) 8 (10.4)	0 0	0 1 (1.3)	1 (1.3) 1 (1.3)	2 (2.7) 4 (5.5)	1 (1.8) 2 (3.4)	0 0	0 0
湿疹	5 mg 10 mg	1 (1.3) 2 (2.6)	0 0	0 1 (1.3)	0 0	1 (1.4) 0	0 1 (1.7)	0 0	0 0
ざ瘡	5 mg 10 mg	0 2 (2.6)	0 0	0 0	0 1 (1.3)	0 1 (1.4)	0 0	0 0	0 0
汗疹	5 mg 10 mg	2 (2.6) 0	0 0	0 0	0 0	1 (1.4) 0	1 (1.8) 0	0 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 5.1.1.6.2 及び Table 5.1.1.2.2 を引用)

2.7.4.2.1.1.4 併存疾患の有無別の有害事象

国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団並びに国際共同 303 試験全体（投与第 1 期及び第 2 期）の本薬投与例を対象とし、併存疾患の合併・既往の有無別に有害事象の部分集団解析結果を示した。さらに、国際共同 303 試験の投与第 1 期の安全性解析対象集団を対象とし、うつ病、不安障害等の各併存疾患の有無別に有害事象の部分集団解析結果を示した。

(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 期における併存疾患の有無別の有害事象概要を表 2.7.4-33 に示し、主な有害事象（併存疾患の有無別のいずれかの群で発現率が 2%以上であった事象）の発現率を表 2.7.4-34 に示した。

各投与群とも、有害事象発現率は併存疾患なしの被験者と比べて併存疾患ありの被験者でやや高かったが、いずれの部分集団においても、本薬の投与により有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、副作用はいずれの部分集団においてもプラセボ群と比べて本薬各群で発現率が高かった。

重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象についても併存疾患ありの被験者では発現率がやや高かったが、いずれの部分集団においても、プラセボ群と比べて本薬各群で発現率が明らかに高いということとはなかった。投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象は併存疾患の有無による明確な違いは認められなかった。

本薬群合計で最も発現率が高かった傾向は、併存疾患の有無別のいずれの部分集団でも投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められたが、併存疾患ありの部分集団では 5 mg 群（6.3%）及び 10 mg 群（14.3%）の違いが明確であり、併存疾患なしの部分集団では 5 mg 群（10.6%）及び 10 mg 群（11.5%）は同程度であった。尿路感染、高血圧については併存疾患ありの部分集団で併存疾患なしと比べて発現率が高かったが、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。

表 2.7.4-33 併存疾患の有無別の有害事象概要（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)
副作用	26 (17.7)	36 (25.0)	53 (30.3)	18 (10.5)	42 (24.7)	38 (27.3)
高度な有害事象	8 (5.4)	9 (6.3)	7 (4.0)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.7)
重篤な有害事象	4 (2.7)	4 (2.8)	8 (4.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	4 (2.7)	4 (2.8)	8 (4.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	4 (2.7)	3 (2.1)	8 (4.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (0.7)	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	8 (5.4)	9 (6.3)	19 (10.9)	10 (5.8)	16 (9.4)	14 (10.1)
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	6 (4.2)	14 (8.0)	8 (4.7)	7 (4.1)	12 (8.6)
投与中断に至った有害事象	4 (2.7)	3 (2.1)	6 (3.4)	3 (1.7)	10 (5.9)	2 (1.4)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.1 を引用）

表 2.7.4-34 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)
胃腸障害	8 (5.4)	14 (9.7)	18 (10.3)	11 (6.4)	12 (7.1)	5 (3.6)
悪心	0	4 (2.8)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.4)	2 (1.4)
下痢	4 (2.7)	0	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.8)	11 (7.6)	11 (6.3)	2 (1.2)	15 (8.8)	6 (4.3)
疲労	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (4.0)	0	7 (4.1)	4 (2.9)
末梢性浮腫	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	2 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	42 (28.6)	47 (32.6)	49 (28.0)	55 (32.0)	39 (22.9)	33 (23.7)
上咽頭炎	14 (9.5)	11 (7.6)	15 (8.6)	26 (15.1)	19 (11.2)	14 (10.1)
インフルエンザ	5 (3.4)	10 (6.9)	8 (4.6)	10 (5.8)	5 (2.9)	8 (5.8)
上気道感染	4 (2.7)	8 (5.6)	7 (4.0)	6 (3.5)	5 (2.9)	4 (2.9)
尿路感染	6 (4.1)	4 (2.8)	7 (4.0)	1 (0.6)	0	2 (1.4)
胃腸炎	2 (1.4)	5 (3.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	3 (2.2)
副鼻腔炎	3 (2.0)	3 (2.1)	3 (1.7)	5 (2.9)	1 (0.6)	0
気管支炎	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	0
傷害，中毒および処置合併症	19 (12.9)	11 (7.6)	13 (7.4)	8 (4.7)	9 (5.3)	5 (3.6)
転倒	8 (5.4)	2 (1.4)	5 (2.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	0
挫傷	4 (2.7)	2 (1.4)	3 (1.7)	0	0	0
臨床検査	6 (4.1)	6 (4.2)	5 (2.9)	9 (5.2)	7 (4.1)	9 (6.5)
体重増加	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.2)	34 (23.6)	15 (8.6)	20 (11.6)	11 (6.5)	5 (3.6)
背部痛	2 (1.4)	9 (6.3)	7 (4.0)	6 (3.5)	3 (1.8)	2 (1.4)
関節痛	2 (1.4)	12 (8.3)	3 (1.7)	7 (4.1)	2 (1.2)	0
変形性関節症	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
筋痙攣	0	3 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
頸部痛	0	4 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
筋骨格系胸痛	4 (2.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	26 (17.7)	27 (18.8)	44 (25.1)	14 (8.1)	37 (21.8)	33 (23.7)
傾眠	4 (2.7)	9 (6.3)	25 (14.3)	1 (0.6)	18 (10.6)	16 (11.5)
頭痛	12 (8.2)	13 (9.0)	12 (6.9)	9 (5.2)	15 (8.8)	9 (6.5)
浮動性めまい	5 (3.4)	2 (1.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)
睡眠時麻痺	0	0	2 (1.1)	0	0	3 (2.2)
精神障害	6 (4.1)	12 (8.3)	14 (8.0)	8 (4.7)	10 (5.9)	7 (5.0)
悪夢	0	3 (2.1)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.4)
異常な夢	3 (2.0)	5 (3.5)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (4.8)	5 (3.5)	7 (4.0)	5 (2.9)	8 (4.7)	7 (5.0)
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.7)
喘息	3 (2.0)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)
血管障害	6 (4.1)	4 (2.8)	4 (2.3)	0	0	1 (0.7)
高血圧	4 (2.7)	3 (2.1)	3 (1.7)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

併存疾患有無別のいずれかの群で発現率が 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 5.2.1.2.1.1 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）における併存疾患の有無別の有害事象概要を表 2.7.4-35 に示し、主な有害事象（併存疾患の有無別のいずれかの投与量で発現率が 2%以上であった事象）の発現率を表 2.7.4-36 に示した。

各投与群とも、有害事象の発現率は併存疾患なしの被験者と比べて併存疾患ありの被験者でやや高かったが、併存疾患有無のいずれの部分集団でも 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の有害事象発現率は同程度であった。また、副作用の発現率は併存疾患有無の部分集団で同程度であったが、重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象については、併存疾患なしの被験者と比べて併存疾患ありの被験者で高かった。

本薬投与例合計で最も発現率が高かった上咽頭炎は、併存疾患の有無及び投与量にかかわらず、発現率が同程度であった。次に発現率が高かった傾眠は、併存疾患の有無別のいずれの部分集団でも 5 mg 投与例と比べて 10 mg 投与例で発現率が高かったが、併存疾患ありの部分集団では 5 mg 投与例（7.2%）及び 10 mg 投与例（14.1%）の違いがより明確であった。尿路感染、変形性関節症、挫傷及び上腹部痛については併存疾患ありの部分集団で併存疾患なしと比べて発現率が高かったが、投与量間での明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4-35 併存疾患の有無別の有害事象概要（本薬投与例、国際共同 303 試験 [投与第 1 期及び第 2 期]）

	併存疾患あり		併存疾患なし	
	5 mg 投与例 (207 例)	10 mg 投与例 (234 例)	5 mg 投与例 (240 例)	10 mg 投与例 (203 例)
有害事象	158 (76.3)	164 (70.1)	141 (58.8)	125 (61.6)
副作用	59 (28.5)	71 (30.3)	60 (25.0)	59 (29.1)
高度な有害事象	17 (8.2)	13 (5.6)	8 (3.3)	2 (1.0)
重篤な有害事象	12 (5.8)	14 (6.0)	6 (2.5)	2 (1.0)
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	12 (5.8)	14 (6.0)	6 (2.5)	2 (1.0)
生命を脅かす	0	1 (0.4)	0	0
入院又は入院期間の延長	9 (4.3)	14 (6.0)	6 (2.5)	2 (1.0)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	1 (0.4)	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	3 (1.4)	0	1 (0.4)	0
用量調節に至った有害事象	18 (8.7)	36 (15.4)	28 (11.7)	21 (10.3)
投与中止に至った有害事象	10 (4.8)	26 (11.1)	13 (5.4)	15 (7.4)
投与中断に至った有害事象	8 (3.9)	14 (6.0)	16 (6.7)	6 (3.0)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.2.1 を引用）

表 2.7.4-36 併存疾患の有無別の主な有害事象（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	併存疾患あり		併存疾患なし	
	5 mg 投与例 (207 例)	10 mg 投与例 (234 例)	5 mg 投与例 (240 例)	10 mg 投与例 (203 例)
有害事象	158 (76.3)	164 (70.1)	141 (58.8)	125 (61.6)
胃腸障害	30 (14.5)	27 (11.5)	23 (9.6)	16 (7.9)
悪心	6 (2.9)	6 (2.6)	6 (2.5)	3 (1.5)
下痢	2 (1.0)	4 (1.7)	3 (1.3)	4 (2.0)
上腹部痛	4 (1.9)	5 (2.1)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.2)	17 (7.3)	19 (7.9)	13 (6.4)
疲労	6 (2.9)	10 (4.3)	8 (3.3)	7 (3.4)
末梢性浮腫	5 (2.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	83 (40.1)	83 (35.5)	66 (27.5)	60 (29.6)
上咽頭炎	23 (11.1)	24 (10.3)	28 (11.7)	24 (11.8)
インフルエンザ	12 (5.8)	12 (5.1)	10 (4.2)	14 (6.9)
上気道感染	11 (5.3)	9 (3.8)	10 (4.2)	9 (4.4)
尿路感染	9 (4.3)	13 (5.6)	1 (0.4)	5 (2.5)
胃腸炎	6 (2.9)	5 (2.1)	2 (0.8)	5 (2.5)
副鼻腔炎	5 (2.4)	6 (2.6)	5 (2.1)	1 (0.5)
気管支炎	3 (1.4)	7 (3.0)	5 (2.1)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	4 (1.9)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (2.5)
菌感染	5 (2.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	24 (11.6)	22 (9.4)	16 (6.7)	12 (5.9)
転倒	4 (1.9)	8 (3.4)	8 (3.3)	2 (1.0)
挫傷	5 (2.4)	4 (1.7)	2 (0.8)	0
靱帯捻挫	1 (0.5)	3 (1.3)	0	4 (2.0)
臨床検査	17 (8.2)	11 (4.7)	15 (6.3)	16 (7.9)
体重増加	8 (3.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	3 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	47 (22.7)	31 (13.2)	17 (7.1)	15 (7.4)
背部痛	13 (6.3)	9 (3.8)	7 (2.9)	4 (2.0)
関節痛	18 (8.7)	6 (2.6)	2 (0.8)	4 (2.0)
変形性関節症	9 (4.3)	7 (3.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
頸部痛	5 (2.4)	1 (0.4)	0	0
神経系障害	49 (23.7)	64 (27.4)	56 (23.3)	49 (24.1)
傾眠	15 (7.2)	33 (14.1)	23 (9.6)	27 (13.3)
頭痛	21 (10.1)	21 (9.0)	22 (9.2)	11 (5.4)
浮動性めまい	8 (3.9)	6 (2.6)	6 (2.5)	2 (1.0)
睡眠時麻痺	4 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.7)	5 (2.5)
精神障害	15 (7.2)	19 (8.1)	14 (5.8)	11 (5.4)
異常な夢	5 (2.4)	4 (1.7)	4 (1.7)	3 (1.5)
悪夢	4 (1.9)	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.8)	9 (3.8)	12 (5.0)	9 (4.4)
咳嗽	4 (1.9)	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.5)
血管障害	6 (2.9)	7 (3.0)	2 (0.8)	3 (1.5)
高血圧	3 (1.4)	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

併存疾患有無別の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 5.2.1.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.4.1 うつ病の有無別の解析

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を表 2.7.4-37 に示した。

有害事象の発現率は、うつ病併発なしの部分集団ではプラセボ群 60.6% (172/284 例), 本薬 5 mg 群 59.6% (164/275 例), 10 mg 群 58.5% (161/275 例) であった。一方, うつ病併発ありの部分集団では, プラセボ群 80.0% (28/35 例), 本薬 5 mg 群 71.8% (28/39 例), 10 mg 群 66.7% (26/39 例) といずれの投与群も併発なしの部分集団と比べてやや高く, またプラセボ群と比べて本薬各群では低かった。

本治験の投与第 1 期でうつ病を発現した本薬 10 mg 群の 2 例のうち, 1 例は治験開始時にうつ病併発ありの被験者, 別の 1 例は併発なしの被験者であった。以上の結果から, 本薬投与による既存のうつ病の悪化への影響は示唆されなかった。

表 2.7.4-37 うつ病の有無別の有害事象概要 (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)
副作用	5 (14.3)	8 (20.5)	12 (30.8)	39 (13.7)	70 (25.5)	79 (28.7)
高度な有害事象	2 (5.7)	2 (5.1)	2 (5.1)	8 (2.8)	11 (4.0)	6 (2.2)
重篤な有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (1.4)	6 (2.2)	7 (2.5)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (1.4)	6 (2.2)	7 (2.5)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (2.9)	0	2 (5.1)	4 (1.4)	6 (2.2)	7 (2.5)
永続的又は顕著な障害/機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (2.6)	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	2 (5.7)	2 (5.1)	5 (12.8)	16 (5.6)	23 (8.4)	28 (10.2)
投与中止に至った有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	4 (10.3)	11 (3.9)	12 (4.4)	22 (8.0)
投与中断に至った有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)	6 (2.1)	12 (4.4)	6 (2.2)
「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%)

(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用)

2.7.4.2.1.1.4.2 不安障害の有無別の解析

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を表 2.7.4-38 に示した。

有害事象の発現率は, 不安障害併発なしの部分集団ではプラセボ群 62.6% (191/305 例), 本薬 5 mg 群 59.9% (178/297 例), 10 mg 群 60.2% (177/294 例) であった。一方, 不安障害併発あり

の部分集団では、プラセボ群 64.3% (9/14 例), 本薬 5 mg 群 82.4% (14/17 例), 10 mg 群 50.0% (10/20 例) であり, 本薬 5 mg 群でプラセボ群と比べて高かったものの, 10 mg 群ではプラセボ群と比べて低かった。なお, 不安障害併発ありの部分集団の被験者数は各投与群で 14~20 例と少ないため, 結果の解釈には注意が必要である。

不安障害併発ありの被験者のうち, プラセボ群で 7.1% (1/14 例) が全般性不安障害を, 本薬 5 mg 群で 5.9% (1/17 例), 10 mg 群で 5.0% (1/20 例) が不安をそれぞれ発現した。以上の結果から, 本薬投与による既存の不安障害の悪化への影響は示唆されなかった。

表 2.7.4-38 不安障害の有無別の有害事象概要 (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)
副作用	2 (14.3)	1 (5.9)	4 (20.0)	42 (13.8)	77 (25.9)	87 (29.6)
高度な有害事象	1 (7.1)	1 (5.9)	1 (5.0)	9 (3.0)	12 (4.0)	7 (2.4)
重篤な有害事象	1 (7.1)	0	0	4 (1.3)	7 (2.4)	9 (3.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	1 (7.1)	0	0	4 (1.3)	7 (2.4)	9 (3.1)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (7.1)	0	0	4 (1.3)	6 (2.0)	9 (3.1)
永続的又は顕著な障害/機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0	1 (0.3)	0
用量調節に至った有害事象	0	0	2 (10.0)	18 (5.9)	25 (8.4)	31 (10.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (5.0)	12 (3.9)	13 (4.4)	25 (8.5)
投与中断に至った有害事象	0	0	1 (5.0)	7 (2.3)	13 (4.4)	7 (2.4)
「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%)

(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用)

2.7.4.2.1.1.4.3 胃食道逆流性疾患の有無別の解析

国際共同 303 試験の投与第 1 期における胃食道逆流性疾患 (GERD) の有無別の有害事象概要を表 2.7.4-39 に示した。

有害事象の発現率は, GERD 併発なしの部分集団ではプラセボ群 61.5% (182/296 例), 本薬 5 mg 群 59.6% (167/280 例), 10 mg 群 58.7% (168/286 例) であった。一方, GERD 併発ありの部分集団では, プラセボ群 78.3% (18/23 例), 本薬 5 mg 群 73.5% (25/34 例), 10 mg 群 67.9% (19/28 例) といずれの投与群も併発なしの部分集団と比べてやや高く, またプラセボ群と比べ

て本薬各群では低かった。

GERD 併発ありの被験者において、本治験の投与第 1 期で GERD の悪化は認められず、本薬投与による既存の GERD の悪化への影響は示唆されなかった。また、GERD 併発なしの被験者における新たな GERD の発現率も低く、プラセボ群 1.0% (3/296 例)、本薬 5 mg 群 0.4% (1/280 例)、10 mg 群 0.3% (1/286 例) であった。

表 2.7.4-39 胃食道逆流性疾患の有無別の有害事象概要（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

	胃食道逆流性疾患の併発あり			胃食道逆流性疾患の併発なし		
	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)
副作用	3 (13.0)	11 (32.4)	12 (42.9)	41 (13.9)	67 (23.9)	79 (27.6)
高度な有害事象	1 (4.3)	2 (5.9)	3 (10.7)	9 (3.0)	11 (3.9)	5 (1.7)
重篤な有害事象	0	1 (2.9)	1 (3.6)	5 (1.7)	6 (2.1)	8 (2.8)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	1 (2.9)	1 (3.6)	5 (1.7)	6 (2.1)	8 (2.8)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	0	1 (3.6)	5 (1.7)	6 (2.1)	8 (2.8)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (2.9)	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	1 (4.3)	3 (8.8)	4 (14.3)	17 (5.7)	22 (7.9)	29 (10.1)
投与中止に至った有害事象	1 (4.3)	2 (5.9)	2 (7.1)	11 (3.7)	11 (3.9)	24 (8.4)
投与中断に至った有害事象	0	1 (2.9)	2 (7.1)	7 (2.4)	12 (4.3)	6 (2.1)
「胃食道逆流性疾患」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%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.4.4 片頭痛の有無別の解析

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を表 2.7.4-40 に示した。

有害事象の発現率は、片頭痛併発なしの部分集団ではプラセボ群 62.5% (193/309 例)、本薬 5 mg 群 61.1% (181/296 例)、10 mg 群 60.6% (177/292 例) であった。一方、片頭痛併発ありの部分集団では、プラセボ群 70.0% (7/10 例)、本薬 5 mg 群 61.1% (11/18 例)、10 mg 群 45.5% (10/22 例) であり、プラセボ群と比べて本薬各群では低かった。

片頭痛併発ありの被験者のうち、本薬 5 mg 群で 5.6% (1/18 例)、10 mg 群で 4.5% (1/22 例) が片頭痛を発現（悪化を含む）し、プラセボ群の 10 例では発現が認められなかったものの、部分集団の被験者数は各投与群で 10～22 例と少なく、本薬投与による既存の片頭痛の悪化への明らかな影響は示唆されなかった。

表 2.7.4-40 片頭痛の有無別の有害事象概要（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)
副作用	2 (20.0)	6 (33.3)	6 (27.3)	42 (13.6)	72 (24.3)	85 (29.1)
高度な有害事象	1 (10.0)	0	2 (9.1)	9 (2.9)	13 (4.4)	6 (2.1)
重篤な有害事象	0	0	1 (4.5)	5 (1.6)	7 (2.4)	8 (2.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	1 (4.5)	5 (1.6)	7 (2.4)	8 (2.7)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	0	1 (4.5)	5 (1.6)	6 (2.0)	8 (2.7)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0	1 (0.3)	0
用量調節に至った有害事象	1 (10.0)	1 (5.6)	2 (9.1)	17 (5.5)	24 (8.1)	31 (10.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (4.5)	12 (3.9)	13 (4.4)	25 (8.6)
投与中断に至った有害事象	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	6 (1.9)	12 (4.1)	7 (2.4)
「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%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.4.5 高血圧の有無別の解析

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を表 2.7.4-41 に示した。

有害事象の発現率は、高血圧併発なしの部分集団ではプラセボ群 62.9%（141/224 例）、本薬 5 mg 群 55.7%（131/235 例）、10 mg 群 58.4%（122/209 例）であった。一方、高血圧併発ありの部分集団では、プラセボ群 62.1%（59/95 例）、本薬 5 mg 群 77.2%（61/79 例）、10 mg 群 61.9%（65/105 例）であり、プラセボ群と比べて本薬 5 mg 群では高かったものの 10 mg 群はプラセボ群と同程度であった。

国際共同 303 試験の投与第 1 期において本態性高血圧症の発現は認められなかった。高血圧併発ありの被験者のうち、プラセボ群で 3.2%（3/95 例）、本薬 5 mg 群で 3.8%（3/79 例）、10 mg 群で 1.9%（2/105 例）が高血圧（悪化を含む）をそれぞれ発現した。当該結果から、本薬投与による既存の高血圧の悪化への影響は示唆されなかった。また、高血圧併発なしの被験者における新たな高血圧の発現率は低く、プラセボ群 0.4%（1/224 例）、本薬 5 mg 群 0%（0/235 例）、10 mg 群 0.5%（1/209 例）であった。

表 2.7.4-41 高血圧の有無別の有害事象概要（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)
副作用	17 (17.9)	19 (24.1)	30 (28.6)	27 (12.1)	59 (25.1)	61 (29.2)
高度な有害事象	6 (6.3)	6 (7.6)	4 (3.8)	4 (1.8)	7 (3.0)	4 (1.9)
重篤な有害事象	2 (2.1)	4 (5.1)	5 (4.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.9)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	2 (2.1)	4 (5.1)	5 (4.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.9)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	2 (2.1)	3 (3.8)	5 (4.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (1.3)	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	6 (6.3)	5 (6.3)	12 (11.4)	12 (5.4)	20 (8.5)	21 (10.0)
投与中止に至った有害事象	3 (3.2)	2 (2.5)	9 (8.6)	9 (4.0)	11 (4.7)	17 (8.1)
投与中断に至った有害事象	3 (3.2)	3 (3.8)	4 (3.8)	4 (1.8)	10 (4.3)	4 (1.9)
「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％）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.4.6 糖尿病の有無別の解析

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を表 2.7.4-42 に示した。

有害事象の発現率は、糖尿病併発なしの部分集団ではプラセボ群 61.3%（179/292 例）、本薬 5 mg 群 59.4%（171/288 例）、10 mg 群 59.1%（169/286 例）であった。一方、糖尿病併発ありの部分集団では、プラセボ群 77.8%（21/27 例）、本薬 5 mg 群 80.8%（21/26 例）、10 mg 群 64.3%（18/28 例）といずれの投与群も併発なしの部分集団と比べてやや高かった。

国際共同 303 試験の投与第 1 期において 1 型糖尿病の発現は認められなかった。糖尿病併発ありの被験者のうち、本薬 10 mg 群で各 3.6%（1/28 例）に 2 型糖尿病及び糖尿病の発現（悪化）が認められ、プラセボ群 27 例及び 5 mg 群 26 例では認められなかったものの、本薬投与による既存の糖尿病の悪化への明らかな影響は示唆されなかった。なお、糖尿病併発なしの部分集団では、本薬 10 mg 群で 0.3%（1/286 例）に新たに 2 型糖尿病の発現が認められた。

表 2.7.4-42 糖尿病の有無別の有害事象概要（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)
副作用	9 (33.3)	3 (11.5)	9 (32.1)	35 (12.0)	75 (26.0)	82 (28.7)
高度な有害事象	3 (11.1)	1 (3.8)	0	7 (2.4)	12 (4.2)	8 (2.8)
重篤な有害事象	1 (3.7)	3 (11.5)	3 (10.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	6 (2.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	1 (3.7)	3 (11.5)	3 (10.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	6 (2.1)
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (10.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	6 (2.1)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (3.8)	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	1 (3.7)	3 (11.5)	4 (14.3)	17 (5.8)	22 (7.6)	29 (10.1)
投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (10.7)	11 (3.8)	12 (4.2)	23 (8.0)
投与中断に至った有害事象	0	2 (7.7)	1 (3.6)	7 (2.4)	11 (3.8)	7 (2.4)
「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％）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1.1.2 及び Table 5.2.1.2.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.5 特に関心のある有害事象に関する解析

2.7.4.2.1.1.5.1 カタプレキシー及びカタプレキシーの可能性のある事象

(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）

カタプレキシーは本薬 10 mg 群の 0.3%（1/314 例）に認められた。カタプレキシーの可能性のある事象はプラセボ群 3.1%（10/319 例），本薬 5 mg 群 2.9%（9/314 例），10 mg 群 3.2%（10/314 例）に認められ，各投与群で発現率は同程度であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.11.1 参照）。カタプレキシーの可能性のある事象のうち各投与群で最も発現率が高かったのは転倒であり，プラセボ群 3.1%（10/319 例），本薬 5 mg 群 1.6%（5/314 例），10 mg 群 1.6%（5/314 例）に認められた。このほか，本薬群合計で複数の被験者に認められた事象は失神（5 mg 群 2 例，10 mg 群 1 例）及び筋力低下（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例）であり，これらの事象はプラセボ群では認められなかった。

なお，日本人集団においては，カタプレキシー又はカタプレキシーの可能性のある事象の発現は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 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）

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（前項と同一被験者）。

カタプレキシーの可能性のある事象は本薬 5 mg 投与例 3.8% (17/447 例), 10 mg 投与例 4.3% (19/437 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 (添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.11.2 参照)。カタプレキシーの可能性のある事象のうち最も発現率が高かったのは転倒であり, 本薬 5 mg 投与例 2.7% (12/447 例), 10 mg 投与例 2.3% (10/437 例) に認められた。このほか, 本薬投与例で複数の被験者に認められた事象は失神 (5 mg 投与例 2 例, 10 mg 投与例 3 例) 及び筋力低下 (5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 1 例) であった。

なお, 日本人集団においては, カタプレキシーは認められず, カタプレキシーの可能性のある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 6.1.1.2 参照)。関連事象として認められたのはいずれも転倒であった。

(3) 外国 304 試験

カタプレキシーの発現は認められなかった (添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.6.1 参照)。外国 304 試験ではカタプレキシーの可能性のある事象としての集計を実施しなかったが, 個別事象では, 転倒が 5 mg 群で 1.5% (4/266 例), 筋力低下が 5 mg 群 0.4% (1/266 例), 10 mg 群 0.4% (1/268 例), 嗜眠及び複視が 10 mg 群で各 0.4% (1/268 例), 失神寸前の状態がプラセボ群 0.5% (1/209 例) に認められた (添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.3.2 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 (添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.5.1.1 参照) においても, カタプレキシーが認められたのは前述の 303 試験 10 mg 群の 1 例のみであった。カタプレキシーの可能性のある事象はプラセボ群 1.7% (11/664 例), 本薬 5 mg 群 2.7% (22/820 例), 10 mg 群 2.7% (22/815 例), 15~25 mg 群 3.4% (4/118 例) に認められ, 1~2.5 mg 群 (72 例) では認められなかった。主な関連事象 (いずれかの投与群で 2%以上) は転倒であった。

2.7.4.2.1.1.5.2 転倒

(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)

転倒はプラセボ群 3.1% (10/319 例), 本薬 5 mg 群 1.6% (5/314 例), 10 mg 群 1.6% (5/314 例) 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 (添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.11.1 参照)。なお, 日本人集団では転倒の発現は認められなかった (添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 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)

転倒は本薬 5 mg 投与例 2.7% (12/447 例), 10 mg 投与例 2.3% (10/437 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 (添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.11.2 参照)。なお, 日本人集団では本薬 5 mg 投与例 1.3% (1/78 例), 10 mg 投与例 1.3% (1/77 例) に転倒が認められた (添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.2 参照)。

(3)外国 304 試験

転倒は、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% (4/266 例) に認められた (添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.6.1 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 (添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.5.1.1 参照) において、転倒はプラセボ群 1.5% (10/664 例), 本薬 5 mg 群 2.0% (16/820 例), 10 mg 群 1.2% (10/815 例) に認められ、1~2.5 mg 群 (72 例) 及び 15~25 mg 群 (118 例) では認められなかった。

2.7.4.2.1.1.5.3 痙攣

(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)

MedDRA 標準検索式の狭義の「痙攣」に属する事象の発現は認められなかった (添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.11.1 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)

MedDRA 標準検索式の狭義の「痙攣」に属する事象の発現は認められなかった (添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.11.2 参照)。

(3)外国 304 試験

MedDRA 標準検索式の狭義の「痙攣」に属する事象の発現は認められなかった (添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.6.1 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 (添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.5.1.1 参照) において、MedDRA 標準検索式の狭義の「痙攣」に属する事象は 15~25 mg 群で 0.8% (1/118 例) に全身性強直性間代性発作が認められた。

外国 201 試験の 25 mg 群に割り付けられた当該被験者は、Day 2 に全身性強直性間代性発作 (2.7.6.17 項参照 [総括報告書で用いた MedDRA version 16.1 では大発作痙攣]) を発現した。当該事象は重篤な有害事象と判定され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。当該被験者は全身性強直性間代性発作の発現により、治験薬の投与を中止した。

2.7.4.2.1.1.5.4 睡眠時麻痺

(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）

睡眠時麻痺の発現はプラセボ群及び本薬 5 mg 群では認められず，10 mg 群 1.6%（5/314 例）に認められた（添付資料 5.3.5.1.1 の [Table 14.3.1.3.2.1](#) 参照）。なお，睡眠時麻痺を発現した 5 例のうち 2 例は日本人集団の被験者であり，10 mg 群における発現率は 3.7%（2/54 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の [Table 5.1.1.2.1](#) 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）

睡眠時麻痺の発現は本薬 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（添付資料 5.3.5.1.2 の [Table 14.3.1.3.3.1](#) 参照）。なお，日本人集団では，睡眠時麻痺の発現は本薬 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（添付資料 5.3.5.3.2 の [Table 5.1.1.2.2](#) 参照）。

(3)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（添付資料 5.3.5.1.3 の [Table 14.3.1.3.2](#) 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（添付資料 5.3.5.3.1 の [Table 4.2.5.1.3](#) 参照）において，睡眠時麻痺は本薬 5 mg 群 1.2%（10/820 例），10 mg 群 1.8%（15/815 例），15～25 mg 群 5.1%（6/118 例）に認められ，プラセボ群（664 例）及び 1～2.5 mg 群（72 例）では認められなかった。

2.7.4.2.1.1.5.5 傾眠

(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）

傾眠は，プラセボ群 1.6%（5/319 例），本薬 5 mg 群 8.6%（27/314 例），10 mg 群 13.1%（41/314 例）に認められ，本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（[表 2.7.4-26](#)）。日本人集団を対象とした集計においても，傾眠は，プラセボ群 0%（0/54 例），本薬 5 mg 群 7.5%（4/53 例），10 mg 群 11.1%（6/54 例）に認められ，安全性解析対象集団全体の結果と同様に本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（[表 2.7.4-27](#)）。

投与中止に至った傾眠は，プラセボ群（0.6% [2/319 例]）及び 5 mg 群（1.0% [3/314 例]）と比べて 10 mg 群（2.9% [9/314 例]）で発現率がやや高かった（[表 2.7.4-48](#)）。

(2)国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

傾眠は本薬 5 mg 投与例 8.5%（38/447 例），10 mg 投与例 13.7%（60/437 例）に認められ，発

現率は 10 mg 投与例の方が高かった (表 2.7.4-28)。日本人集団を対象とした集計においても、傾眠は本薬 5 mg 投与例 9.0% (7/78 例), 10 mg 投与例 15.6% (12/77 例) に認められ、投与例全体の結果と同様に発現率は 10 mg 投与例の方が高かった (表 2.7.4-29)。

投与中止に至った傾眠は本薬 5 mg 投与例 (1.6% [7/447 例]) と比べて 10 mg 投与例 (3.7% [16/437 例]) で発現率がやや高かった (表 2.7.4-49)。

(3) 外国 304 試験

傾眠はプラセボ群 1.9% (4/209 例), ゾルピデム ER 群 1.5% (4/263 例), 本薬 5 mg 群 4.1% (11/266 例), 10 mg 群 7.1% (19/268 例) に認められ、本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった (表 2.7.4-30)。

投与中止に至った傾眠は、プラセボ群 0.5% (1/209 例), ゾルピデム ER 群 0.4% (1/263 例) 本薬 5 mg 群 0.4% (1/266 例) 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 (表 2.7.4-50)。

(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 (添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.6.1 参照) において、傾眠はプラセボ群 1.4% (9/664 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。

2.7.4.2.1.1.5.6 薬物乱用傾向に関連した事象

(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)

比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した事象は、プラセボ群 8.2% (26/319 例), 本薬 5 mg 群 19.7% (62/314 例), 10 mg 群 22.0% (69/314 例) 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 (添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.11.1 参照)。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 (プラセボ群 1.6% [5/319 例], 本薬 5 mg 群 8.6% [27/314 例], 10 mg 群 13.1% [41/314 例]), 疲労 (プラセボ群 0.3% [1/319 例], 本薬 5 mg 群 3.8% [12/314 例], 10 mg 群 3.5% [11/314 例]) 及び悪夢 (プラセボ群 0.3% [1/319 例], 本薬 5 mg 群 1.3% [4/314 例], 10 mg 群 2.2% [7/314 例]) 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) であった (添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3.1.1 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）

比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した事象は、本薬 5 mg 投与例 19.9% (89/447 例), 10 mg 投与例 23.3% (102/437 例) に認められた（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.11.2 参照）。関連事象のうち主な関連事象（いずれかの投与量で発現率が 2%以上であった事象）は、傾眠（本薬 5 mg 投与例 8.5% [38/447 例], 10 mg 投与例 13.7% [60/437 例]）、疲労（本薬 5 mg 投与例 3.1% [14/447 例], 10 mg 投与例 3.9% [17/437 例]）、浮動性めまい（本薬 5 mg 投与例 3.1% [14/447 例], 10 mg 投与例 1.8% [8/437 例]）及び異常な夢（本薬 5 mg 投与例 2.0% [9/447 例], 10 mg 投与例 1.6% [7/437 例]）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。（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3.1.2 参照）。

(3)外国 304 試験

比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した事象は、プラセボ群 5.7% (12/209 例)、ゾルピデム ER 群 9.9% (26/263 例)、本薬 5 mg 群 7.5% (20/266 例)、10 mg 群 10.1% (27/268 例) に認められ、本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなり、本薬 10 mg 群における発現率はゾルピデム ER 群と同程度であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.6.2 参照）。しかし、関連事象の内訳は本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群とでは異なっており、ゾルピデム ER 群における主な関連事象（発現率 1%以上）は浮動性めまい (3.0% [8/263 例])、不安 (1.9% [5/263 例])、傾眠 (1.5% [4/263 例])、異常な夢及びうつ病（各 1.1% [3/263 例]）であったのに対し、本薬 10 mg 群における主な関連事象（発現率 1%以上）は傾眠 (7.1% [19/268 例]) 及び異常な夢 (1.5% [4/268 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（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.5.1.2 参照）において、比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した事象は、プラセボ群 7.1% (47/664 例)、本薬 1～2.5 mg 群 9.7% (7/72 例)、5 mg 群 15.0% (123/820 例)、10 mg 群 17.2% (140/815 例)、15～25 mg 群 29.7% (35/118 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。

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(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 期に認められた重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-43 に示した。

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、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（表 2.7.4-44）。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。

表 2.7.4-43 重篤な有害事象（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	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
心臓障害	0	1 (0.3)	0
狭心症	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
甲状腺腫	1 (0.3)	0	0
眼障害	0	1 (0.3)	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胸痛	0	1 (0.3)	0
嚢胞	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3)
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)
肝毒性	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	0	0	1 (0.3)
術後創感染	0	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	0	0
細菌性関節炎	1 (0.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
転倒	0	1 (0.3)	0
下肢骨折	0	1 (0.3)	0
骨盤骨折	1 (0.3)	0	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0
脛骨骨折	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.3)
2 型糖尿病	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
変形性関節症	0	0	1 (0.3)
顎骨嚢胞	1 (0.3)	0	0
顎下瘻	1 (0.3)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリ ープを含む）	0	0	1 (0.3)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.3)	2 (0.6)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)
注意力障害	0	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	0
卵管水腫	0	1 (0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)
高血圧	0	1 (0.3)	0

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.9.1.1 を引用）

表 2.7.4-44 重篤な副作用（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

被験者識別コード 年齢 ^a , 性別 人種	投与群	有害事象 MedDRA version 21.0 基本語	発現日 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
56051038 55 歳, 男性 White	10 mg 群	注意力障害	Day 79 2 日間	高度 関連あり	投与中断	回復

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a: 文書同意取得時の年齢

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1.2 を引用)

国際共同 303 試験の投与第 1 期では、日本人集団において重篤な有害事象の発現は認められなかった。

(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）における重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-45 に示した。

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。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、表 2.7.4-44 に示した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。

本薬 5 mg 投与例では、投与開始 1 ヶ月以内の重篤な有害事象の発現は認められず、Day 31～90, Day 91～180, Day 181～270 及び Day 271～365 においてそれぞれ 1.4% (6/439 例), 1.2% (5/404 例), 1.8% (6/325 例) 及び 0.4% (1/243 例) の被験者に重篤な有害事象の初発が認められた。本薬 10 mg 投与例では、投与開始 1 週間以内の重篤な有害事象の発現は認められず、Day 8～30, Day 31～90, Day 91～180, Day 181～270 及び Day 271～365 においてそれぞれ 0.5% (2/437 例), 1.4% (6/422 例), 1.8% (7/381 例), 0% (0/302 例) 及び 0.5% (1/213 例) の被験者に重篤な有害事象の初発が認められた。

表 2.7.4-45 重篤な有害事象（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	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)
重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
心臓障害	2 (0.4)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.2)	0
期外収縮	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	0
糖尿病網膜症	1 (0.2)	0
フロッピー眼瞼症候群	1 (0.2)	0
胃腸障害	3 (0.7)	1 (0.2)
アルコール性膵炎	1 (0.2)	0
胃腸出血	0	1 (0.2)
胃腸の炎症	1 (0.2)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.7)	0
胸痛	1 (0.2)	0
炎症	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2)
胆汁うっ滞	0	1 (0.2)
肝毒性	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (0.7)	1 (0.2)
膀胱炎	0	1 (0.2)
丹毒	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	0
術後創感染	1 (0.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (0.9)	3 (0.7)
足関節部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)	1 (0.2)
手骨折	1 (0.2)	0
企図的過量投与	1 (0.2)	0
下肢骨折	1 (0.2)	0
半月板損傷	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	3 (0.7)
変形性関節症	1 (0.2)	3 (0.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	0
乳管内増殖性病変	0	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.4)	2 (0.5)
脳血管発作	0	1 (0.2)
糖尿病性ニューロパシー	2 (0.4)	0
注意力障害	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)
腎結石症	0	1 (0.2)

表 2.7.4-45 重篤な有害事象（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	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
卵管水腫	1 (0.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)
喉頭の炎症	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0
皮膚囊腫	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.9.2.1 を引用）

本薬投与例の日本人集団において，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。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。

表 2.7.4-46 重篤な有害事象（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]）

被験者識別コード 年齢 ^a ，性別 人種	投与群	有害事象 MedDRA version 21.0 基本語	発現日 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
51171004 66 歳，女性 Japanese	5 mg 投与	足関節部骨折	投与第 2 期 Day 205 167 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
51051014 80 歳，男性 Japanese	プラセボ群 ⇒10 mg 投与	肋骨骨折	投与第 2 期 Day 188 25 日間	中等度 関連なし	変更なし	回復
51071007 58 歳，女性 Japanese	プラセボ群 ⇒10 mg 投与	半月板損傷	投与第 2 期 Day 295 39 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
		変形性関節症	投与第 2 期 Day 295 39 日間	高度 関連なし	投与中断	回復

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a: 文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.2.1.2 を引用）

(3) 外国 304 試験

外国 304 試験で認められた重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-47 に示した。

重篤な有害事象は，ゾルピデム ER 群 1.5%（4/263 例），本薬 5 mg 群 0.8%（2/266 例）に認められ，プラセボ群，本薬 10 mg 群では認められなかった。本治験で発現した重篤な有害事象は

いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

本薬 5 mg 群で認められた重篤な有害事象は腹部ヘルニア及びウイルス性胃腸炎（各 1 例）であった。

表 2.7.4-47 重篤な有害事象（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	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)
重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
心臓障害	0	1 (0.4)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0
小腸閉塞	0	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	0	1 (0.4)	0	0
末梢血管障害	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.2.1 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重篤な有害事象の発現率を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.4.3 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。

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（72 例）では認められなかった。本薬群合計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 群 1 例，10 mg 群 3 例），足関節部骨折（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例），転倒（5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例）及び糖尿病性ニューロパチー（5 mg 群 2 例）であった。

なお，当該統合解析の対象試験のうち，外国 001 試験（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 28 参照）及び外国 107 試験（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14 参照）では重篤な有害事象の発現が認められなかった。外国 201 試験では，プラセボ群で 1 例に高カリウム血症，本薬 25 mg 群で 1 例に全身性強直性間代性発作が認められた（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.1.2, Table 14.3.2.2.2 参照）。25 mg 群に割り付けられた当該被験者は，Day 2 に全身性強直性間代性発作（2.7.6.17 項参照

〔総括報告書で用いた MedDRA version 16.1 では大発作痙攣〕を発現した。被験者は治験薬の投与を中止し、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

(5)不眠症患者以外の被験者を対象とした臨床試験

不眠症患者以外の被験者を対象とした臨床試験のうち、重篤な有害事象の発現が認められたのは国際共同 202 試験のみであった。死亡例は認められなかったものの、重篤な有害事象の発現が 2 例に認められた（添付資料 5.3.5.4.2 の Table 2, Table 14.3.2.2 参照）。1 例は Day 47（同日本薬 5 mg を服用）に虚血性脳卒中を発現し、入院するとともに、治験薬の投与を中止した。当該事象の重症度は中等度、治験薬との因果関係は医師により「関連なし」と判定され、Day 56 に回復が確認された。別の 1 例は本薬 10 mg を服用中の Day 188 に起立性低血圧を発現し、入院した。当該事象の重症度は中等度、治験薬との因果関係は医師により「関連なし」と判定され、Day 190 に回復が確認された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(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 期に認められた投与中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-48 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。

本薬群合計で複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は、傾眠（5 mg 群 3 例、10 mg 群 9 例）、悪夢（5 mg 群 1 例、10 mg 群 4 例）、動悸（10 mg 群 2 例）、浮動性めまい、回転性めまい及び疲労（それぞれ 5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）であった。投与中止に至った傾眠は、プラセボ群（0.6% [2/319 例]）、5 mg 群（1.0% [3/314 例]）と比べて 10 mg 群（2.9% [9/314 例]）で発現率がやや高かった。

表 2.7.4-48 投与中止に至った有害事象（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	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
投与中止に至った有害事象	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	0	1 (0.3)
心臓障害	0	0	2 (0.6)
動悸	0	0	2 (0.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.3)	2 (0.6)
耳鳴	0	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	0	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.3)	0
上腹部痛	0	1 (0.3)	0

表 2.7.4-48 投与中止に至った有害事象（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	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6)	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.3)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転倒	0	1 (0.3)	0
企図的過量投与	1 (0.3)	0	0
下肢骨折	0	1 (0.3)	0
臨床検査	0	1 (0.3)	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0	0
食欲亢進	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	3 (1.0)	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.3)	0
頸部痛	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	0	1 (0.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリ ープを含む）	0	0	2 (0.6)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.3)
神経系障害	5 (1.6)	5 (1.6)	12 (3.8)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)
注意力障害	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.3)
頭部不快感	0	0	1 (0.3)
頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0
記憶障害	1 (0.3)	0	0
傾眠	2 (0.6)	3 (1.0)	9 (2.9)
精神障害	3 (0.9)	2 (0.6)	8 (2.5)
異常な夢	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感情不安定	0	0	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.3)
解離性障害	0	0	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
悪夢	0	1 (0.3)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)	0	0
多汗症	0	0	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.10.1 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投与中止に至った有害事象は，本

薬 10 mg 群で 2 例 (3.7%) に発現した傾眠であった (添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.3.1 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)

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) における投与中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-49 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やや高かった。

本薬投与例で複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は, 傾眠 (5 mg 投与例 7 例, 10 mg 投与例 16 例), 悪夢 (5 mg 投与例 2 例, 10 mg 投与例 4 例), 浮動性めまい (5 mg 投与例 3 例, 10 mg 投与例 2 例), 頭痛 (5 mg 投与例 3 例), 転倒 (5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 2 例), 動悸 (10 mg 投与例 2 例), 回転性めまい, 疲労及び異常な夢 (それぞれ 5 mg 投与例 1 例, 10 mg 投与例 1 例) であった。投与中止に至った傾眠は, 本薬 5 mg 投与例 (1.6% [7/447 例]) と比べて 10 mg 投与例 (3.7% [16/437 例]) で発現率がやや高かった。

表 2.7.4-49 投与中止に至った有害事象 (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	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)
投与中止に至った有害事象	23 (5.1)	41 (9.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	1 (0.2)
心臓障害	0	2 (0.5)
動悸	0	2 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.2)	2 (0.5)
耳鳴	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	0	1 (0.2)
眼そう痒症	0	1 (0.2)
胃腸障害	4 (0.9)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.2)	0
アルコール性膵炎	1 (0.2)	0
口内乾燥	1 (0.2)	0
胃腸出血	0	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	2 (0.5)
無力症	0	1 (0.2)
疲労	1 (0.2)	1 (0.2)
全身健康状態低下	1 (0.2)	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.5)
足関節部骨折	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)	2 (0.5)
下肢骨折	1 (0.2)	0
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 PR 延長	1 (0.2)	0
心電図異常	0	1 (0.2)

表 2.7.4-49 投与中止に至った有害事象（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	5 mg 投与例 (447 例)	10 mg 投与例 (437 例)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (0.2)	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.5)
乳管内増殖性病変	0	1 (0.2)
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
神経系障害	14 (3.1)	20 (4.6)
脳血管発作	0	1 (0.2)
注意力障害	0	1 (0.2)
浮動性めまい	3 (0.7)	2 (0.5)
頭部不快感	0	1 (0.2)
頭痛	3 (0.7)	0
嗜眠	1 (0.2)	0
睡眠時麻痺	1 (0.2)	0
傾眠	7 (1.6)	16 (3.7)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0
精神障害	4 (0.9)	8 (1.8)
異常な夢	1 (0.2)	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.2)
解離性障害	0	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)	0
悪夢	2 (0.4)	4 (0.9)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.5)
びまん性脱毛症	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.10.2 を引用）

本薬投与例の日本人集団において、投与中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 投与例で 1 例に悪心、傾眠及び浮動性めまいが認められ、10 mg 投与例で 2 例に傾眠が認められた（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.3.2 参照）。

(3) 外国 304 試験

外国 304 試験で認められた投与中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-50 に示した。

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, ギルピデム ER 群 2.7% (7/263 例) では発現率がやや高かった。本薬群合計で複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は、頭痛 (5 mg 群 1 例, 10 mg 群 1 例) であった。

表 2.7.4-50 投与中止に至った有害事象（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	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)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
心臓障害	0	1 (0.4)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.5)	0	0	0
舌不快感	1 (0.5)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.4)	0	0
過敏症	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
認知障害	0	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0
頭痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
嗜眠	0	0	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.4)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
精神障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不安	0	1 (0.4)	0	0
悪夢	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	0	0
頻呼吸	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	0	0
寝汗	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.4)	0	0
末梢血管障害	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.3.1 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投与中止に至った有害事象の発現率を添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.7.1 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。

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.1% (14/664 例)、ゾルピデム ER 群 2.7% (7/263 例)、本薬 5 mg 群 3.0% (25/820 例)、10 mg 群 5.4% (44/815 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。本薬群合計で複数の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は、傾眠 (5 mg 群 8 例, 10 mg 群 16 例)、悪夢 (5 mg 群 3 例, 10 mg 群 4 例)、浮動性めまい (5 mg 群 3 例, 10 mg 群 2 例)、頭痛 (5 mg 群 4 例, 10 mg 群 1 例)、転倒 (5 mg 群 1 例, 10 mg 群 2 例)、動悸 (10 mg 群 2 例)、回転性めまい、疲労、嗜眠及び異常な夢 (それぞれ 5 mg 群 1 例, 10 mg 群 1 例) であった。

なお、当該統合解析の対象試験のうち、単回投与試験の外国 001 試験 (添付資料 5.3.3.1.1 の Table 28 参照) 及び外国 107 試験 (添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.2.3.1 参照) では投与中止に至った有害事象の発現が認められなかった。外国 201 試験では、本薬 25 mg 群で 1 例に全身性强直性間代性発作 (総括報告書で用いた MedDRA version 16.1 では大発作痙攣) が認められ、被験者は治験薬の投与を中止した (2.7.4.2.1.3 項)。

(5) 不眠症患者以外の被験者を対象とした臨床試験

不眠症患者以外の被験者を対象とした臨床試験のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現が認められたのは以下の試験であった。

- ・ 外国 002 試験：健康成人 25 mg 群の 1 例が軽度の発熱にて治験薬の投与を中止した。治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判定された (添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.3.2.1 参照)。
- ・ 外国 005 試験：投与中止に至った有害事象は本薬 25 mg 群の 2 例に認められ (筋緊張低下、不安各 1 例)、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定されたが、両事象ともに転帰は回復であった (添付資料 5.3.1.2.1 の Listing 16.2.7.2 参照)。
- ・ 外国 009 試験：治験中止に至った有害事象はアルコール単独投与群の 2 例 (悪心、嘔吐各 1 例)、本薬 10 mg 及びアルコール併用群の 1 例 (筋力低下) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、ともに転帰は回復であった (添付資料 5.3.3.4.3 の Listing 16.2.7 参照)。
- ・ 外国 108 試験：投与中止に至った有害事象は本薬 5 mg 群の 2 例に認められ (睡眠時麻痺及び覚醒時幻覚 1 例、ヘモグロビン異常 1 例)、このうち、睡眠時麻痺及び覚醒時幻覚は治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、両事象ともに転帰は回復であった (添付資料 5.3.4.1.1 の Listing 16.2.7.1 参照)。
- ・ 国際共同 202 試験：投与中止に至った有害事象の発現が 2 例に認められた。1 例は Day 47 (同日、本薬 5 mg を服用) に虚血性脳卒中を発現し、入院するとともに、治験薬の投与を中止した。当該事象の重症度は中等度、治験薬との因果関係は医師により「関連なし」と判定され、Day 56 に回復が確認された。別の 1 例では本薬 5 mg を服用中に上肢骨折及び譫妄が認められた。重症度は上肢骨折が高度、譫妄が軽度であり、いずれも治験薬との因果関係は医師により「関連なし」と判定され、回復が確認された。(添付資料 5.3.5.4.2 の Table 14.3.2.3 参照)。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(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 期に認められた有害事象について、器官別大分類別の発現率を

表 2.7.4-51 に示した。

発現率が高かった器官別大分類（10%以上）は、プラセボ群で感染症および寄生虫症（30.4% [97/319 例]）、神経系障害（12.5% [40/319 例]）及び筋骨格系および結合組織障害（11.0% [35/319 例]）、本薬 5 mg 群で感染症および寄生虫症（27.4% [86/314 例]）、神経系障害（20.4% [64/314 例]）及び筋骨格系および結合組織障害（14.3% [45/314 例]）、10 mg 群で感染症および寄生虫症（26.1% [82/314 例]）及び神経系障害（24.5% [77/314 例]）であった。これらのうち、神経系障害の発現率はプラセボ群（12.5%）と比べて本薬 5 mg 群（20.4%）及び 10 mg（24.5%）で高かった。

表 2.7.4-51 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団、国際共同 303 試験 [投与第 1 期]）

MedDRA version 21.0 器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
心臓障害	2 (0.6)	11 (3.5)	5 (1.6)
耳および迷路障害	6 (1.9)	3 (1.0)	8 (2.5)
内分泌障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
眼障害	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (1.0)
胃腸障害	19 (6.0)	26 (8.3)	23 (7.3)
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)
肝胆道系障害	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.6)
免疫系障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	97 (30.4)	86 (27.4)	82 (26.1)
傷害、中毒および処置合併症	27 (8.5)	20 (6.4)	18 (5.7)
臨床検査	15 (4.7)	13 (4.1)	14 (4.5)
代謝および栄養障害	10 (3.1)	10 (3.2)	8 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	35 (11.0)	45 (14.3)	20 (6.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.0)
神経系障害	40 (12.5)	64 (20.4)	77 (24.5)
製品の問題	0	1 (0.3)	0
精神障害	14 (4.4)	22 (7.0)	21 (6.7)
腎および尿路障害	4 (1.3)	5 (1.6)	5 (1.6)
生殖系および乳房障害	3 (0.9)	5 (1.6)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3.8)	13 (4.1)	14 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (4.4)	10 (3.2)	18 (5.7)
外科および内科処置	0	0	1 (0.3)
血管障害	6 (1.9)	4 (1.3)	5 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3.2.1 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有害事象について、器官別大分類別の発現率を表 2.7.4-52 に示した。

日本人集団で発現率が高かった器官別大分類（10%以上）は、プラセボ群で感染症および寄生