虫症（25.9%［14/54 例］），本薬 5 mg 群で感染症および寄生虫症（15.1%［8/53 例］），10 mg 群で感染症および寄生虫症（22.2%［12/54 例］）及び神経系障害（18.5%［10/54 例］）であった。これらの事象のうち，神経系障害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 3.7%，5 mg 群 9.4%及び 10 mg 群 18.5%）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。

表 2.7.4-52　器官別大分類別の有害事象（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	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)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.9)	0	0
胃腸障害	5 (9.3)	0	2 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.7)	0	1 (1.9)
免疫系障害	1 (1.9)	0	0
感染症および寄生虫症	14 (25.9)	8 (15.1)	12 (22.2)
傷害，中毒および処置合併症	3 (5.6)	2 (3.8)	2 (3.7)
臨床検査	2 (3.7)	2 (3.8)	2 (3.7)
代謝および栄養障害	2 (3.7)	1 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.6)	0	2 (3.7)
神経系障害	2 (3.7)	5 (9.4)	10 (18.5)
精神障害	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.7)	0	2 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.6)	1 (1.9)	5 (9.3)
血管障害	1 (1.9)	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 5.1.1.2.1 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）における器官別大分類別の発現率を表 2.7.4-53 に示した。

発現率が高かった器官別大分類（10%以上）は，本薬 5 mg 投与例で感染症および寄生虫症（33.3%［149/447 例］），神経系障害（23.5%［105/447 例］），筋骨格系および結合組織障害（14.3%［64/447 例］）及び胃腸障害（11.9%［53/447 例］），10 mg 投与例で感染症および寄生虫症（32.7%［143/437 例］），神経系障害（25.9%［113/437 例］）及び筋骨格系および結合組織障害（10.5%［46/437 例］）であった。

表 2.7.4-53　器官別大分類別の有害事象（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	5 mg 投与例（447 例）	10 mg 投与例（437 例）
有害事象	299 (66.9)	289 (66.1)
血液およびリンパ系障害	7 (1.6)	4 (0.9)
心臓障害	14 (3.1)	8 (1.8)
耳および迷路障害	8 (1.8)	11 (2.5)
内分泌障害	2 (0.4)	0
眼障害	6 (1.3)	6 (1.4)
胃腸障害	53 (11.9)	43 (9.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (8.1)	30 (6.9)
肝胆道系障害	5 (1.1)	2 (0.5)
免疫系障害	3 (0.7)	5 (1.1)
感染症および寄生虫症	149 (33.3)	143 (32.7)
傷害，中毒および処置合併症	40 (8.9)	34 (7.8)
臨床検査	32 (7.2)	27 (6.2)
代謝および栄養障害	20 (4.5)	12 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	64 (14.3)	46 (10.5)
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）	3 (0.7)	6 (1.4)
神経系障害	105 (23.5)	113 (25.9)
製品の問題	1 (0.2)	0
精神障害	29 (6.5)	30 (6.9)
腎および尿路障害	8 (1.8)	8 (1.8)
生殖系および乳房障害	8 (1.8)	3 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (4.9)	18 (4.1)
皮膚および皮下組織障害	22 (4.9)	24 (5.5)
外科および内科処置	0	1 (0.2)
血管障害	8 (1.8)	10 (2.3)

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

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1 を引用）

本薬投与例の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）における器官別大分類別の発現率を表 2.7.4-54 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，本薬 5 mg 投与例で感染症および寄生虫症（19.2%［15/78 例］）及び神経系障害（14.1%［11/78 例］），10 mg 投与例で感染症および寄生虫症（28.6%［22/77 例］），神経系障害（22.1%［17/77 例］）及び皮膚および皮下組織障害（10.4%［8/77 例］）であった。

表 2.7.4-54　器官別大分類別の有害事象（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］）

MedDRA version 21.0　器官別大分類	5 mg 投与例 （78 例）	10 mg 投与例 （77 例）
有害事象	34 (43.6)	42 (54.5)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.3)
胃腸障害	4 (5.1)	7 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	2 (2.6)
免疫系障害	1 (1.3)	2 (2.6)
感染症および寄生虫症	15 (19.2)	22 (28.6)
傷害，中毒および処置合併症	3 (3.8)	4 (5.2)
臨床検査	7 (9.0)	4 (5.2)
代謝および栄養障害	2 (2.6)	2 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6)	5 (6.5)
神経系障害	11 (14.1)	17 (22.1)
精神障害	1 (1.3)	2 (2.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	1 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	3 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.1)	8 (10.4)

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2.2 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有害事象について，器官別大分類別の発現率を表 2.7.4-55 に示した。

発現率が高かった器官別大分類（5%以上）は，プラセボ群で神経系障害（9.6%［20/209 例］）及び感染症および寄生虫症（7.2%［15/209 例］），ゾルピデム ER 群で神経系障害（12.5%［33/263 例］），胃腸障害（7.2%［19/263 例］）及び精神障害（6.1%［16/263 例］），本薬 5 mg 群で神経系障害（11.3%［30/266 例］）及び感染症および寄生虫症（8.3%［22/266 例］），10 mg 群で神経系障害（13.4%［36/268 例］）及び感染症および寄生虫症（6.0%［16/268 例］）であった。

表 2.7.4-55　器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

MedDRA version 20.1　器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓障害	2 (1.0)	4 (1.5)	2 (0.8)	9 (3.4)
耳および迷路障害	0	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)
眼障害	2 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸障害	10 (4.8)	19 (7.2)	7 (2.6)	7 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	8 (3.0)	5 (1.9)	4 (1.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	2 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	15 (7.2)	13 (4.9)	22 (8.3)	16 (6.0)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.4)	6 (2.3)	5 (1.9)	6 (2.2)
臨床検査	6 (2.9)	7 (2.7)	3 (1.1)	12 (4.5)
代謝および栄養障害	2 (1.0)	11 (4.2)	2 (0.8)	5 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.4)	10 (3.8)	11 (4.1)	5 (1.9)
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 (0.5)	0	0	0
神経系障害	20 (9.6)	33 (12.5)	30 (11.3)	36 (13.4)
精神障害	2 (1.0)	16 (6.1)	5 (1.9)	9 (3.4)
腎および尿路障害	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (2.9)	9 (3.4)	5 (1.9)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)

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

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.3.2 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器官別大分類別の発現率は添付資料 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。

本薬群合計で最も発現率が高かった神経系障害は，プラセボ群 10.7%（71/664 例），ゾルピデム ER 群 12.5%（33/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 16.7%（12/72 例），5 mg 群 17.7%（145/820 例），10 mg 群 20.4%（166/815 例），15～25 mg 群 35.6%（42/118 例）に認められた。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，神経系障害の発現率は本薬 5 mg 群及び 10 mg 群より高かった。次に発現率が高かった感染症および寄生虫症は，プラセボ群 17.6%（117/664 例），ゾルピデム ER 群 4.9%（13/263 例），本薬 1～2.5 mg 群 5.6%（4/72 例），5 mg 群 21.2%（174/820 例），10 mg 群 20.0%（163/815 例），15～25 mg 群 4.2%（5/118 例）に認められた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述の記載箇所を表 2.7.4-56 に示した。

重篤な有害事象の叙述を各試験の総括報告書に添付した。また，評価資料については 2.7.6 項の付録に試験ごとに示した。

表 2.7.4-56　重篤な有害事象の叙述の記載箇所

試験名	添付資料番号	各総括報告書の記載箇所	CTD の記載箇所
外国 005 試験	5.3.1.2.1	該当被験者なし	－
外国 001 試験	5.3.3.1.1	該当被験者なし	－
外国 002 試験	5.3.3.1.2	該当被験者なし	－
外国 003 試験	5.3.3.1.3	該当被験者なし	－
外国 007 試験	5.3.3.1.4	該当被験者なし	－
外国 102 試験	5.3.3.3.1	該当被験者なし	－
外国 104 試験	5.3.3.3.2	該当被験者なし	－
外国 105 試験	5.3.3.3.3	該当被験者なし	－
外国 004 試験	5.3.3.4.1	該当被験者なし	－
外国 008 試験	5.3.3.4.2	該当被験者なし	－
外国 009 試験	5.3.3.4.3	該当被験者なし	－
外国 012 試験	5.3.3.4.4	該当被験者なし	－
外国 108 試験	5.3.4.1.1	該当被験者なし	－
外国 103 試験	5.3.4.1.2	該当被験者なし	－
外国 106 試験	5.3.4.1.3	該当被験者なし	－
外国 107 試験	5.3.4.2.1	該当被験者なし	－
外国 201 試験	5.3.4.2.2	14.3.3 項	付録 2.7.6-7
国際共同 303 試験	Core CSR：5.3.5.1.1	14.3.3 項	付録 2.7.6-12
	Synoptic CSR：5.3.5.1.2	14.3.3 項	
外国 304 試験	5.3.5.1.3	14.3.3 項	付録 2.7.6-15
国際共同 202 試験	Core Study CSR：5.3.5.4.1	14.3.3 項	－
	継続期 Synoptic CSR：5.3.5.4.2	14.3.3 項	

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(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，各臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各検査項目）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.4 項参照）。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における TEMAV の発現率を表 2.7.4-57 に示した。

TEMAV の発現率が高かった（本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上）臨床検査値は，トリグリセリド高値（プラセボ群 4.7%［15/318 例］，本薬 5 mg 群 4.8%［15/313 例］，10 mg 群 8.0%［25/312 例］），グルコース高値（プラセボ群 1.6%［5/318 例］，本薬 5 mg 群 3.2%［10/313 例］，10 mg 群 1.6%［5/312 例］）及びコレステロール高値（プラセボ群 0.6%［2/318 例］，本薬 5 mg 群 2.6%［8/313 例］，10 mg 群 2.2%［7/312 例］）であった。

表 2.7.4-57　治験薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

臨床検査項目		プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
ヘモグロビン	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
リンパ球	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	4 (1.3)	5 (1.6)	0
好中球	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
血小板	解析対象例数	317	312	311
	異常低値	0	0	1 (0.3)
白血球	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	0	0	2 (0.6)
アルカリホスファターゼ	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	1 (0.3)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	0	3 (1.0)
直接ビリルビン	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	1 (0.3)	0
総ビリルビン	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	0	1 (0.3)
カルシウム	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	0	1 (0.3)	0
コレステロール	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	8 (2.6)	7 (2.2)
クレアチニン	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	0	0	3 (1.0)
グルコース	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	5 (1.6)	10 (3.2)	5 (1.6)
カリウム	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	4 (1.3)	2 (0.6)	6 (1.9)
リン	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	2 (0.6)	0	1 (0.3)
ナトリウム	解析対象例数	318	313	312
	異常低値	0	1 (0.3)	1 (0.3)
	異常高値	1 (0.3)	0	2 (0.6)
トリグリセリド	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	15 (4.7)	15 (4.8)	25 (8.0)
尿酸	解析対象例数	318	313	312
	異常高値	2 (0.6)	0	2 (0.6)

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.3.1.1.1 を引用）

国際共同 303 試験の投与第 1 期の日本人集団における TEMAV の発現率を表 2.7.4-58 に示した。

日本人集団で TEMAV の発現率が高かった（本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上）臨床検査値は，トリグリセリド高値（プラセボ群 3.7%［2/54 例］，本薬 5 mg 群 11.3%［6/53 例］，

10 mg 群 3.7%［2/54 例］），リンパ球数減少（プラセボ群 3.7%［2/54 例］，本薬 5 mg 群 3.8%［2/53 例］，10 mg 群 0%［0/54 例］），好中球数減少（プラセボ群 0%［0/54 例］，本薬 5 mg 群 3.8%［2/53 例］，10 mg 群 1.9%［1/54 例］）及びコレステロール高値（プラセボ群 0%［0/54 例］，本薬 5 mg 群 1.9%［1/53 例］，10 mg 群 3.7%［2/54 例］）であった。

表 2.7.4-58　治験薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常（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］）

臨床検査項目		プラセボ群 （54 例）	5 mg 群 （53 例）	10 mg 群 （54 例）
ヘモグロビン	解析対象例数	54	53	54
	異常低値	2 (3.7)	1 (1.9)	0
リンパ球	解析対象例数	54	53	54
	異常低値	2 (3.7)	2 (3.8)	0
好中球	解析対象例数	54	53	54
	異常低値	0	2 (3.8)	1 (1.9)
白血球	解析対象例数	54	53	54
	異常低値	0	0	1 (1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	1 (1.9)	0	0
コレステロール	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	0	1 (1.9)	2 (3.7)
クレアチニン	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	0	0	1 (1.9)
グルコース	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	2 (3.7)	0	1 (1.9)
トリグリセリド	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	2 (3.7)	6 (11.3)	2 (3.7)
尿酸	解析対象例数	54	53	54
	異常高値	1 (1.9)	0	0

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 7.1.1，Table 7.1.2 及び Table 7.1.3 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 試験の本薬投与例において，各臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各検査項目）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の 2 章参照）。

国際共同 303 試験の本薬投与例における TEMAV の発現率を表 2.7.4-59 に示した。

TEMAV の発現率が高かった（いずれかの投与量で発現率 2%以上）臨床検査値は，トリグリセリド高値（本薬 5 mg 投与例 5.4%［24/441 例］，10 mg 投与例 7.9%［34/433 例］），グルコース高値（本薬 5 mg 投与例 3.4%［15/441 例］，10 mg 投与例 1.6%［7/433 例］）及びコレステロール高値（本薬 5 mg 投与例 2.0%［9/441 例］，10 mg 投与例 1.8%［8/433 例］）であった。

表 2.7.4-59　本薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

臨床検査項目		5 mg 投与例（447 例）	10 mg 投与例（437 例）
ヘモグロビン	解析対象例数	441	433
	異常低値	4 (0.9)	2 (0.5)
リンパ球	解析対象例数	441	433
	異常低値	7 (1.6)	3 (0.7)
好中球	解析対象例数	441	433
	異常低値	8 (1.8)	5 (1.2)
血小板	解析対象例数	439	429
	異常低値	0	1 (0.2)
白血球	解析対象例数	441	433
	異常低値	1 (0.2)	2 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	441	433
	異常高値	2 (0.5)	4 (0.9)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	441	433
	異常高値	2 (0.5)	4 (0.9)
直接ビリルビン	解析対象例数	441	433
	異常高値	1 (0.2)	1 (0.2)
総ビリルビン	解析対象例数	441	433
	異常高値	0	2 (0.5)
カルシウム	解析対象例数	441	433
	異常低値	2 (0.5)	1 (0.2)
コレステロール	解析対象例数	441	433
	異常高値	9 (2.0)	8 (1.8)
クレアチニン	解析対象例数	441	433
	異常高値	0	5 (1.2)
グルコース	解析対象例数	441	433
	異常低値	1 (0.2)	0
	異常高値	15 (3.4)	7 (1.6)
カリウム	解析対象例数	441	433
	異常低値	0	2 (0.5)
	異常高値	5 (1.1)	7 (1.6)
リン	解析対象例数	441	433
	異常低値	1 (0.2)	1 (0.2)
ナトリウム	解析対象例数	441	433
	異常低値	1 (0.2)	1 (0.2)
	異常高値	0	2 (0.5)
トリグリセリド	解析対象例数	441	433
	異常高値	24 (5.4)	34 (7.9)
尿酸	解析対象例数	441	433
	異常高値	2 (0.5)	2 (0.5)

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.3.1.2.1 を引用）

国際共同 303 試験の本薬投与例の日本人集団における TEMAV の発現率を表 2.7.4-60 に示した。

日本人集団で TEMAV の発現率が高かった（いずれかの投与量で発現率 2%以上）臨床検査値は，トリグリセリド高値（本薬 5 mg 投与例 7.7%［6/78 例］，10 mg 投与例 6.5%［5/77 例］），好

中球数減少（本薬 5 mg 投与例 3.8%［3/78 例］，10 mg 投与例 2.6%［2/77 例］），リンパ球数減少（本薬 5 mg 投与例 5.1%［4/78 例］，10 mg 投与例 0%［0/77 例］），ヘモグロビン低値（本薬 5 mg 投与例 2.6%［2/78 例］，10 mg 投与例 1.3%［1/77 例］），コレステロール高値（本薬 5 mg 投与例 1.3%［1/78 例］，10 mg 投与例 2.6%［2/77 例］），クレアチニン高値及びグルコース高値（それぞれ本薬 5 mg 投与例 0%［0/78 例］，10 mg 投与例 2.6%［2/77 例］）であった。

表 2.7.4-60　本薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常（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］）

臨床検査項目		5 mg 投与例 （78 例）	10 mg 投与例 （77 例）
ヘモグロビン	解析対象例数	78	77
	異常低値	2 (2.6)	1 (1.3)
リンパ球	解析対象例数	78	77
	異常低値	4 (5.1)	0
好中球	解析対象例数	78	77
	異常低値	3 (3.8)	2 (2.6)
白血球	解析対象例数	78	77
	異常低値	1 (1.3)	1 (1.3)
コレステロール	解析対象例数	78	77
	異常高値	1 (1.3)	2 (2.6)
クレアチニン	解析対象例数	78	77
	異常高値	0	2 (2.6)
グルコース	解析対象例数	78	77
	異常高値	0	2 (2.6)
トリグリセリド	解析対象例数	78	77
	異常高値	6 (7.7)	5 (6.5)

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 7.2.1，Table 7.2.2 及び Table 7.2.3 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験において，各臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各検査項目）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の 12.4 項参照）。

外国 304 試験における TEMAV の発現率を表 2.7.4-61 に示した。

TEMAV の発現率が高かった（本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上）臨床検査値は，カリウム高値（プラセボ群 4.4%［9/204 例］，ゾルピデム ER 群 2.7%［7/255 例］，本薬 5 mg 群 3.0%［8/266 例］，10 mg 群 3.0%［8/265 例］），トリグリセリド高値（プラセボ群 3.9%［8/204 例］，ゾルピデム ER 群 1.6%［4/255 例］，本薬 5 mg 群 3.8%［10/266 例］，10 mg 群 1.1%［3/265 例］），好中球数減少（プラセボ群 3.0%［6/203 例］，ゾルピデム ER 群 3.5%［9/255 例］，本薬 5 mg 群 3.4%［9/265 例］，10 mg 群 1.5%［4/263 例］）及びコレステロール高値（プラセボ群 0.5%［1/204 例］，ゾルピデム ER 群 2.0%［5/255 例］，本薬 5 mg 群 2.3%［6/266 例］，10 mg 群 1.1%［3/265 例］）であった。

表 2.7.4-61　治験薬投与後に発現した顕著な臨床検査値異常（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

臨床検査項目		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）
アルブミン	解析対象例数	204	255	266	265
	異常低値	0	1 (0.4)	0	0
アルカリホスファターゼ	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	0	1 (0.4)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
カルシウム	解析対象例数	204	255	266	265
	異常低値	0	4 (1.6)	0	0
総ビリルビン	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	0	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
グルコース	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	2(1.0)	7 (2.7)	3 (1.1)	3 (1.1)
コレステロール	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	1 (0.5)	5 (2.0)	6 (2.3)	3 (1.1)
クレアチニン	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	1 (0.5)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	1 (0.5)	6 (2.4)	5 (1.9)	2 (0.8)
ヘモグロビン	解析対象例数	203	255	265	264
	異常低値	0	0	1 (0.4)	0
白血球	解析対象例数	203	255	265	264
	異常低値	2 (1.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
カリウム	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	9 (4.4)	7 (2.7)	8 (3.0)	8 (3.0)
	異常低値	0	1 (0.4)	0	0
リンパ球	解析対象例数	203	255	265	263
	異常低値	3 (1.5)	0	3 (1.1)	0
好中球	解析対象例数	203	255	265	263
	異常低値	6 (3.0)	9 (3.5)	9 (3.4)	4 (1.5)
ナトリウム	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	0	2 (0.8)	0	0
トリグリセリド	解析対象例数	204	255	266	265
	異常高値	8 (3.9)	4 (1.6)	10 (3.8)	3 (1.1)

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.4.1 を引用）

(4)不眠症患者を対象としたその他の臨床試験

外国 201 試験で TEMAV の発現率が最も高かった臨床検査値は，尿酸高値（プラセボ群 14.3%［8/56 例］，本薬 1 mg 群 15.6%［5/32 例］，2.5 mg 群 3.7%［1/27 例］，5 mg 群 18.4%［7/38 例］，10 mg 群 21.9%［7/32 例］，15 mg 群 12.5%［7/56 例］，25 mg 群 8.0%［4/50 例］）であった。このほかの TEMAV は本薬群合計での発現率が 10%未満で，散発的であり，一定の傾向はみられな

かった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.4.4 参照）。

外国 001 試験の原発性不眠症患者パートでは，TEMAV の発現率は概して低かったが，尿酸高値が本薬群合計 17.1%（6/35 例）及びゾルピデム IR 群 18.2%（2/11 例）に認められた。また，無機リン低値が本薬群合計 11.4%（4/35 例）及びプラセボ群 16.7%（2/12 例）に認められた（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.3.4.3.2 参照）。

外国 107 試験では，臨床検査値に臨床的に問題となる所見は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.4.1 参照）。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

(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，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.5.1 項参照）。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の発現率を表 2.7.4-62 に示した。

臨床的に重要な異常値の発現率が高かった（本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上）項目は，体重増加（プラセボ群 5.0%［16/319 例］，本薬 5 mg 群 4.5%［14/313 例］，10 mg 群 3.8%［12/314 例］）及び体重減少（プラセボ群 2.2%［7/319 例］，本薬 5 mg 群 1.6%［5/313 例］，10 mg 群 2.9%［9/314 例］）であった。

表 2.7.4-62　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

検査項目		プラセボ群（319 例）	5 mg 群（314 例）	10 mg 群（314 例）
収縮期血圧	解析対象例数	319	313	314
	低下（90 mmHg未満かつBLから20 mmHg以上の低下）	0	0	0
	上昇（180 mmHg超かつBLから20 mmHg以上の上昇）	2 (0.6)	0	0
拡張期血圧	解析対象例数	319	313	314
	低下（50 mmHg未満かつBLから15 mmHg以上の低下）	1 (0.3)	0	0
	上昇（105 mmHg超かつBLから15 mmHg以上の上昇）	1 (0.3)	3 (1.0)	0
脈拍数	解析対象例数	319	313	314
	減少（50 bpm未満かつBLから15 bpm以上の減少）	0	0	0
	増加（120 bpm超かつBLから15 bpm以上の増加）	0	0	0
呼吸数	解析対象例数	317	307	305
	減少（8回／分未満かつBLから4回／分以上の減少）	0	2 (0.7)	1 (0.3)
	増加（30回／分超かつBLから10回／分以上の増加）	0	0	0
体重	解析対象例数	319	313	314
	減少（BLから7%以上の減少）	7 (2.2)	5 (1.6)	9 (2.9)
	増加（BLから7%以上の増加）	16 (5.0)	14 (4.5)	12 (3.8)

BL＝ベースライン
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.5.2.1 を引用）

国際共同 303 試験の投与第 1 期の日本人集団における，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の発現率を表 2.7.4-63 に示した。

日本人集団において臨床的に重要な異常値の発現率が高かった（本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上）項目は，拡張期血圧上昇（プラセボ群 1.9%［1/54 例］，本薬 5 mg 群 3.8%［2/53 例］，10 mg 群 0%［0/54 例］）及び体重増加（プラセボ群 9.3%［5/54 例］，本薬 5 mg 群 9.4%［5/53 例］，10 mg 群 1.9%［1/54 例］）であった。

表 2.7.4-63　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（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］）

検査項目		プラセボ群（54 例）	5 mg 群（53 例）	10 mg 群（54 例）
収縮期血圧	解析対象例数	54	53	54
	低下（90 mmHg未満かつBLから20 mmHg以上の低下）	0	0	0
	上昇（180 mmHg超かつBLから20 mmHg以上の上昇）	0	0	0
拡張期血圧	解析対象例数	54	53	54
	低下（50 mmHg未満かつBLから15 mmHg以上の低下）	0	0	0
	上昇（105 mmHg超かつBLから15 mmHg以上の上昇）	1 (1.9)	2 (3.8)	0
脈拍数	解析対象例数	54	53	54
	減少（50 bpm未満かつBLから15 bpm以上の減少）	0	0	0
	増加（120 bpm超かつBLから15 bpm以上の増加）	0	0	0
呼吸数	解析対象例数	54	53	54
	減少（8回／分未満かつBLから4回／分以上の減少）	0	0	0
	増加（30回／分超かつBLから10回／分以上の増加）	0	0	0
体重	解析対象例数	54	53	54
	減少（BLから7%以上の減少）	0	0	1 (1.9)
	増加（BLから7%以上の増加）	5 (9.3)	5 (9.4)	1 (1.9)

BL＝ベースライン
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 8.1.1 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 試験の本薬投与例において，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の 2 章参照）。

国際共同 303 試験の本薬投与例における，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の発現率を表 2.7.4-64 に示した。

臨床的に重要な異常値の発現率が高かった（いずれかの投与量で発現率 2%以上）項目は，体重増加（本薬 5 mg 投与例 11.0%［49/447 例］，10 mg 投与例 12.1%［53/437 例］）及び体重減少（本薬 5 mg 投与例 7.8%［35/447 例］，10 mg 投与例 6.6%［29/437 例］）であった。

表 2.7.4-64　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

検査項目		5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）
収縮期血圧	解析対象例数	447	437
	低下（90 mmHg未満かつBLから20 mmHg以上の低下）	0	0
	上昇（180 mmHg超かつBLから20 mmHg以上の上昇）	0	1 (0.2)
拡張期血圧	解析対象例数	447	437
	低下（50 mmHg未満かつBLから15 mmHg以上の低下）	1 (0.2)	0
	上昇（105 mmHg超かつBLから15 mmHg以上の上昇）	4 (0.9)	0
脈拍数	解析対象例数	447	437
	減少（50 bpm未満かつBLから15 bpm以上の減少）	1 (0.2)	0
	増加（120 bpm超かつBLから15 bpm以上の増加）	0	1 (0.2)
呼吸数	解析対象例数	446	436
	減少（8回／分未満かつBLから4回／分以上の減少）	3 (0.7)	2 (0.5)
	増加（30回／分超かつBLから10回／分以上の増加）	0	0
体重	解析対象例数	447	437
	減少（BLから7%以上の減少）	35 (7.8)	29 (6.6)
	増加（BLから7%以上の増加）	49 (11.0)	53 (12.1)

BL＝ベースライン
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.5.2.2 を引用）

国際共同 303 試験の本薬投与例の日本人集団における，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の発現率を表 2.7.4-65 に示した。

日本人集団において臨床的に重要な異常値の発現率が高かった（いずれかの投与量で発現率 2%以上）項目は，体重増加（本薬 5 mg 投与例 12.8%［10/78 例］，10 mg 投与例 14.3%［11/77 例］），体重減少（本薬 5 mg 投与例 2.6%［2/78 例］，10 mg 投与例 5.2%［4/77 例］）及び拡張期血圧上昇（本薬 5 mg 投与例 2.6%［2/78 例］，10 mg 投与例 0%［0/77 例］）であった。

表 2.7.4-65　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（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］）

検査項目		5 mg 投与例（78 例）	10 mg 投与例（77 例）
収縮期血圧	解析対象例数	78	77
	低下（90 mmHg未満かつBLから20 mmHg以上の低下）	0	0
	上昇（180 mmHg超かつBLから20 mmHg以上の上昇）	0	0
拡張期血圧	解析対象例数	78	77
	低下（50 mmHg未満かつBLから15 mmHg以上の低下）	1 (1.3)	0
	上昇（105 mmHg超かつBLから15 mmHg以上の上昇）	2 (2.6)	0
脈拍数	解析対象例数	78	77
	減少（50 bpm未満かつBLから15 bpm以上の減少）	0	0
	増加（120 bpm超かつBLから15 bpm以上の増加）	0	0
呼吸数	解析対象例数	78	77
	減少（8回／分未満かつBLから4回／分以上の減少）	0	0
	増加（30回／分超かつBLから10回／分以上の増加）	0	0
体重	解析対象例数	78	77
	減少（BLから7%以上の減少）	2 (2.6)	4 (5.2)
	増加（BLから7%以上の増加）	10 (12.8)	11 (14.3)

BL＝ベースライン
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 8.1.2 を引用）

(3)外国 304 試験

外国 304 試験において，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の 12.5.1 項参照）。

外国 304 試験における，バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値の発現率を表 2.7.4-66 に示した。

本薬 5 mg 群又は 10 mg 群で発現率 2%以上の検査項目はなかった。

表 2.7.4-66　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

検査項目		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）
収縮期血圧	解析対象例数	204	256	266	265
	低下（90 mmHg未満かつBLから20 mmHg以上の低下）	0	1 (0.4)	0	0
	上昇（180 mmHg超かつBLから20 mmHg以上の上昇）	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
拡張期血圧	解析対象例数	204	256	266	265
	低下（50 mmHg未満かつBLから15 mmHg以上の低下）	0	0	1 (0.4)	0
	上昇（105 mmHg超かつBLから15 mmHg以上の上昇）	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脈拍数	解析対象例数	203	256	266	264
	減少（50 bpm未満かつBLから15 bpm以上の減少）	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (1.1)	2 (0.8)
	増加（120 bpm超かつBLから15 bpm以上の増加）	0	0	0	0
呼吸数	解析対象例数	202	255	263	261
	減少（10回／分未満）	0	0	0	0
	増加（20回／分超）	1 (0.5)	0	4 (1.5)	3 (1.1)
体重	解析対象例数	204	256	266	265
	減少（BLから7%以上の減少）	1 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
	増加（BLから7%以上の増加）	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)

BL＝ ベースライン
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.5.3 を引用）

(4)不眠症患者を対象としたその他の臨床試験

外国 201 試験で臨床的に重要となるバイタルサイン（脈拍数，拡張期血圧，収縮期血圧，呼吸数，体温）の変化はみられなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の 12.5.1.3 項参照）。

外国 001 試験の原発性不眠症患者パートでは，臨床的に重要な所見は認められなかった（添付資料 5.3.3.1.1 の 12.5.1 項参照）。

外国 107 試験では，臨床的に重要な所見は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の 12.5.1.1 項参照）。

2.7.4.4.2 心電図

(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，各心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，Bazett 式による補正 QT［QTcB］，QTcF 及び RR 間隔）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.5.2 項参照）。

国際共同 303 試験の投与第 1 期における QTcF 異常値の発現率を表 2.7.4-67 に示した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期の治験期間を通して，投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者はなかった。QTcF の延長が 30 ms を超えた被験者は，プラセボ群 6.0%（19/315 例），本薬 5 mg 群 3.9%（12/311 例），10 mg 群 6.8%（21/308 例）で認められたが，投与量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

また，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。450 ms を超えた被験者は，プラセボ群 4.4%（14/315 例），本薬 5 mg 群 2.9%（9/311 例），10 mg 群 2.9%（9/308 例）で認められたが，本薬各群の発現率はプラセボ群と比べてやや低かった。

表 2.7.4-67　QTcF の異常値（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

QTcF		プラセボ群 （319 例）	5 mg 群 （314 例）	10 mg 群 （314 例）
解析対象例数		315	311	308
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	19 (6.0)	12 (3.9)	21 (6.8)
	60 ms超の延長	0	0	0
投与後の測定値	450 ms超	14 (4.4)	9 (2.9)	9 (2.9)
	500 ms超	0	0	0

QTcF＝Fridericia 式による補正 QT
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.6.3.1 を引用）

国際共同 303 試験の投与第 1 期の日本人集団における QTcF 異常値の発現率を表 2.7.4-68 に示した。

国際共同 303 試験の投与第 1 期の治験期間を通して，日本人集団で投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者はなかった。QTcF の延長が 30 ms を超えた被験者は，プラセボ群 0%（0/54 例），本薬 5 mg 群 1.9%（1/53 例），10 mg 群 5.6%（3/54 例）で認められた。

また，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。450 ms を超えた被験者は，プラセボ群 1.9%（1/54 例），本薬 5 mg 群 1.9%（1/53 例），10 mg 群 3.7%（2/54 例）で認められた。

表 2.7.4-68　QTcF の異常値（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］）

QTcF		プラセボ群 （54 例）	5 mg 群 （53 例）	10 mg 群 （54 例）
解析対象例数		54	53	54
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	0	1 (1.9)	3 (5.6)
	60 ms超の延長	0	0	0
投与後の測定値	450 ms超	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)
	500 ms超	0	0	0

QTcF＝Fridericia 式による補正 QT
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 9.1.1 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 試験の本薬投与例において，各心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB，QTcF 及び RR 間隔）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の 2 章参照）。

国際共同 303 試験の本薬投与例における，QTcF 異常値の発現率を表 2.7.4-69 に示した。

国際共同 303 試験の本薬投与例において，投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者は本薬 5 mg 投与例 0.5%（2/443 例），10 mg 投与例 0%（0/431 例），30 ms を超えた被験者は本薬 5 mg 投与例 13.3%（59/443 例），10 mg 投与例 12.5%（54/431 例）で認められ，投与量による明らかな違いはなかった。

また，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。450 ms を超えた被験者は，本薬 5 mg 投与例 3.6%（16/443 例），10 mg 投与例 3.9%（17/431 例）で認められ，投与量による明らかな違いはなかった。

表 2.7.4-69　QTcF の異常値（本薬投与例，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

QTcF		5 mg 投与例 （447 例）	10 mg 投与例 （437 例）
解析対象例数		443	431
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	59 (13.3)	54 (12.5)
	60 ms超の延長	2 (0.5)	0
投与後の測定値	450 ms超	16 (3.6)	17 (3.9)
	500 ms超	0	0

QTcF＝Fridericia 式による補正 QT
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 9.1.3 を引用）

国際共同 303 試験の本薬投与例の日本人集団における QTcF 異常値の発現率を表 2.7.4-70 に示した。

日本人集団において，投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者はなかった。QTcF の延長が 30 ms を超えた被験者は本薬 5 mg 投与例 10.3%（8/78 例），10 mg 投与例 13.0%（10/77 例）で認められた。

また，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。450 ms を超えた被験者は，本薬 5 mg 投与例 2.6%（2/78 例），10 mg 投与例 7.8%（6/77 例）で認められた。

表 2.7.4-70　QTcF の異常値（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］）

QTcF		5 mg 投与例 （78 例）	10 mg 投与例 （77 例）
解析対象例数		78	77
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	8 (10.3)	10 (13.0)
	60 ms超の延長	0	0
投与後の測定値	450 ms超	2 (2.6)	6 (7.8)
	500 ms超	0	0

QTcF＝Fridericia 式による補正 QT
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 9.1.2 を引用）

(3)外国 304 試験

国際共同 303 試験の投与第 1 期において，各心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，

QT 間隔，QTcB，QTcF 及び RR 間隔）の各時点における測定値（平均値）及びベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。また，個々の被験者における推移をシフトテーブルにより検討した結果からも，臨床上の問題は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の 12.5.2 項参照）。

外国 304 試験における，QTcF 異常値の発現率を表 2.7.4-71 に示した。

投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者はプラセボ群 0.5%（1/204 例）で認められた。QTcF の延長が 30 ms を超えて延長した被験者は，プラセボ群 8.3%（17/204 例），ゾルピデム ER 群 5.9%（15/256 例），本薬 5 mg 群 8.6%（23/266 例），10 mg 群 6.8%（18/265 例）で認められ，投与群による明らかな違いは認められなかった。

また，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者は本薬 10 mg 群 0.4%（1/265 例）で認められた。450 ms を超えた被験者は，プラセボ群 3.9%（8/204 例），ゾルピデム ER 群 4.7%（12/256 例），本薬 5 mg 群 4.1%（11/266 例），10 mg 群 8.7%（23/265 例）で認められ，本薬 10 mg 群では他の投与群と比較して高かった。

表 2.7.4-71　QTcF の異常値（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

QTcF		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）
解析対象例数		204	256	266	265
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	17 (8.3)	15 (5.9)	23 (8.6)	18 (6.8)
	60 ms超の延長	1 (0.5)	0	0	0
投与後の測定値	450 ms超	8 (3.9)	12 (4.7)	11 (4.1)	23 (8.7)
	500 ms超	0	0	0	1 (0.4)

QTcF = Fridericia 式による補正 QT
該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.6.3 を引用）

(4)不眠症患者を対象としたその他の臨床試験

外国 201 試験では，投与前（ベースライン）からの QTcF の増加が 60 ms を超えた被験者は本薬 25 mg 群の 2.0%（1/50 例），投与後の QTcF が 480 ms を超えた被験者はなかった。本薬投与群において QTcF の異常所見がみられた被験者数はプラセボ群と比べて少なく，一定の傾向はみられなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 42 参照）。

外国 001 試験の原発性不眠症患者パートでは，投与前（ベースライン）からの QTcF の増加が 60 ms を超えた被験者は認められず，30 ms を超えた被験者及び時点は散発的で，本薬の投与による影響は認められなかった（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 32 参照）。投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなく，450 ms を超えた被験者及び時点は散発的で，本薬の投与による影響は認められなかった（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 33 参照）。

外国 107 試験では，QTcF の異常に関する評価を実施していないが，心電図において臨床的に重要な所見は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.4.6.2 参照）。

2.7.4.4.3 呼吸機能に対する安全性の評価

外国 002 試験，外国 102 試験及び外国 201 試験において呼吸機能に対する安全性の評価を実施した。

外国 002 試験（2.7.6.3 項，添付資料 5.3.3.1.2 参照）では，各投与日の投与 30 分前から投与後 12 時間までパルオキシメーターを装着することにより，末梢血中酸素飽和度（SpO_2）を経時的に測定した。本治験において健康高齢者の 3 例に低酸素症（SpO_2<90%）が認められた。このうち中等度の低酸素症を発現した本薬 25 mg 群の 1 例は Day 1 の投与前 30 分間に低酸素症を発現し，その後もほとんどの投与日に間欠的に低酸素状態（SpO_2 の最低値は 76%，数分継続）を経験した。なお，他の 2 例（プラセボ群及び本薬 25 mg 群各 1 例）は軽度の低酸素症であった。

外国 102 試験（2.7.6.6 項，添付資料 5.3.3.3.1 参照）は，健康成人，健康高齢者及び軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸機能安全性評価試験である。本薬の投与は，健康被験者（健康成人及び健康高齢者）及び軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者の SpO_2 及び無呼吸・低呼吸指数（AHI）に対して悪影響を及ぼさなかった。軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者における結果の詳細は 2.7.4.5.1.8 項に示した。

外国 201 試験（2.7.6.17 項，添付資料 5.3.4.2.2 参照）では，ベースライン並びに投与初日（Day 1）及び最終日（Day 15）の投与後に AHI を評価し，不眠症患者における本薬の呼吸機能への影響を検討した。いずれの投与群（プラセボ群，本薬 1 mg 群，2.5 mg 群，5 mg 群，10 mg 群，15 mg 群，25 mg 群）においても，投与初日及び最終日の AHI に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.4 自殺傾向の評価

自殺傾向については C-SSRS を用いて評価した。

(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 期において，自殺行動及び自傷行為については認められなかった。また，自殺念慮については認められたものの，投与期間又は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなることはなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.1 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，自殺行動及び自傷行為については認められなかった。また，自殺念慮については認められたものの，投与期間又は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなることはなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.7.2 参照）。

(3)外国 304 試験

外国 304 試験において，自殺行動及び自傷行為については認められなかった。また，自殺念慮については認められたものの，投与期間又は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなることはなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.7.1 参照）。

(4)不眠症患者を対象としたその他の臨床試験

外国 201 試験では，自殺傾向（自殺行動又は自殺念慮）の発現は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.4.7.1 参照）。

外国 001 試験及び外国 107 試験では，自殺傾向に関連した有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

国際共同 303 試験の投与第 1 期における年齢区分別の有害事象の要約を表 2.7.4-72 に示した。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%［20/228 例］）と 65 歳以上（8.1%［7/86 例］）で同程度であったが，10 mg 群では 65 歳未満（10.9%［25/230 例］）と比べて 65 歳以上（19.0%［16/84 例］）で発現率が高かった。

また，通常高齢者では転倒のリスクが懸念されるが，転倒の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上で同程度であり，さらに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　年齢区分別の有害事象の要約（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ群（230 例）	5 mg 群（228 例）	10 mg 群（230 例）	プラセボ群（89 例）	5 mg 群（86 例）	10 mg 群（84 例）
有害事象	141 (61.3)	135 (59.2)	141 (61.3)	59 (66.3)	57 (66.3)	46 (54.8)
副作用	31 (13.5)	56 (24.6)	63 (27.4)	13 (14.6)	22 (25.6)	28 (33.3)
高度な有害事象	9 (3.9)	6 (2.6)	6 (2.6)	1 (1.1)	7 (8.1)	2 (2.4)
重篤な有害事象	4 (1.7)	4 (1.8)	6 (2.6)	1 (1.1)	3 (3.5)	3 (3.6)
投与中止に至った有害事象	10 (4.3)	8 (3.5)	17 (7.4)	2 (2.2)	5 (5.8)	9 (10.7)
投与中断に至った有害事象	6 (2.6)	10 (4.4)	5 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.5)	3 (3.6)
発現率が高かった有害事象 [a]　MedDRA version 21.0　基本語						
傾眠	5 (2.2)	20 (8.8)	25 (10.9)	0	7 (8.1)	16 (19.0)
上咽頭炎	32 (13.9)	25 (11.0)	23 (10.0)	8 (9.0)	5 (5.8)	6 (7.1)
頭痛	15 (6.5)	20 (8.8)	20 (8.7)	6 (6.7)	8 (9.3)	1 (1.2)
インフルエンザ	13 (5.7)	12 (5.3)	13 (5.7)	2 (2.2)	3 (3.5)	3 (3.6)
上気道感染	8 (3.5)	11 (4.8)	8 (3.5)	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (3.6)
疲労	0	10 (4.4)	8 (3.5)	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.6)
背部痛	5 (2.2)	9 (3.9)	7 (3.0)	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.4)
関節痛	7 (3.0)	10 (4.4)	2 (0.9)	2 (2.2)	4 (4.7)	1 (1.2)
転倒	7 (3.0)	4 (1.8)	4 (1.7)	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
a:　プラセボ群，5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかで発現率 3%以上
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.3.2.2 を引用）

2.7.4.5.1.2 性別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における性別の有害事象の要約を表 2.7.4-73 に示した。

各投与群とも，有害事象の発現率は男性及び女性で同程度であった。本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠の発現率は，男性及び女性で各投与群とも同程度であった。頭痛の発現率は 5 mg 群では男性（4.7%［5/106 例］）と比べて女性（11.1%［23/208 例］）の方が高く，プラセボ群及び 10 mg 群でも女性における発現率がやや高かった。

表 2.7.4-73　性別の有害事象の要約（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	男性			女性		
	プラセボ群（102 例）	5 mg 群（106 例）	10 mg 群（96 例）	プラセボ群（217 例）	5 mg 群（208 例）	10 mg 群（218 例）
有害事象	58 (56.9)	58 (54.7)	57 (59.4)	142 (65.4)	134 (64.4)	130 (59.6)
副作用	9 (8.8)	22 (20.8)	28 (29.2)	35 (16.1)	56 (26.9)	63 (28.9)
高度な有害事象	0	6 (5.7)	3 (3.1)	10 (4.6)	7 (3.4)	5 (2.3)
重篤な有害事象	0	3 (2.8)	5 (5.2)	5 (2.3)	4 (1.9)	4 (1.8)
投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	6 (5.7)	10 (10.4)	10 (4.6)	7 (3.4)	16 (7.3)
投与中断に至った有害事象	0	3 (2.8)	2 (2.1)	7 (3.2)	10 (4.8)	6 (2.8)
発現率が高かった有害事象 [a]　MedDRA version 21.0　基本語						
傾眠	1 (1.0)	9 (8.5)	13 (13.5)	4 (1.8)	18 (8.7)	28 (12.8)
上咽頭炎	12 (11.8)	12 (11.3)	11 (11.5)	28 (12.9)	18 (8.7)	18 (8.3)
頭痛	4 (3.9)	5 (4.7)	5 (5.2)	17 (7.8)	23 (11.1)	16 (7.3)
インフルエンザ	4 (3.9)	4 (3.8)	4 (4.2)	11 (5.1)	11 (5.3)	12 (5.5)
上気道感染	1 (1.0)	5 (4.7)	3 (3.1)	9 (4.1)	8 (3.8)	8 (3.7)
疲労	0	5 (4.7)	7 (7.3)	1 (0.5)	7 (3.4)	4 (1.8)
背部痛	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.1)	6 (2.8)	10 (4.8)	7 (3.2)
関節痛	3 (2.9)	5 (4.7)	1 (1.0)	6 (2.8)	9 (4.3)	2 (0.9)
転倒	2 (2.0)	0	1 (1.0)	8 (3.7)	5 (2.4)	4 (1.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
a:　プラセボ群，5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかで発現率 3%以上
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.3 及び Table 14.3.1.3.2.3 を引用）

2.7.4.5.1.3 BMI

国際共同 303 試験の投与第 1 期における BMI カテゴリ別の有害事象の要約を表 2.7.4-74 に示した。

有害事象の発現率は 30 kg/m^2 超の 5 mg 群（80.8%［59/73 例］）で 25 kg/m^2 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。

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。

表 2.7.4-74　Body Mass Index（BMI）カテゴリ別の有害事象の要約（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	25 kg/m^2 未満			25～30 kg/m^2			30 kg/m^2 超		
	プラセボ群（122 例）	5 mg 群（129 例）	10 mg 群（113 例）	プラセボ群（112 例）	5 mg 群（112 例）	10 mg 群（123 例）	プラセボ群（85 例）	5 mg 群（73 例）	10 mg 群（78 例）
有害事象	66 (54.1)	62 (48.1)	67 (59.3)	77 (68.8)	71 (63.4)	73 (59.3)	57 (67.1)	59 (80.8)	47 (60.3)
副作用	9 (7.4)	30 (23.3)	30 (26.5)	16 (14.3)	32 (28.6)	39 (31.7)	19 (22.4)	16 (21.9)	22 (28.2)
高度な有害事象	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	2 (1.6)	5 (5.9)	6 (8.2)	4 (5.1)
重篤な有害事象	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.6)	2 (2.4)	4 (5.5)	4 (5.1)
投与中止に至った有害事象	5 (4.1)	4 (3.1)	8 (7.1)	5 (4.5)	6 (5.4)	14 (11.4)	2 (2.4)	3 (4.1)	4 (5.1)
投与中断に至った有害事象	1 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.7)	3 (2.7)	7 (6.3)	2 (1.6)	3 (3.5)	2 (2.7)	3 (3.8)
発現率が高かった有害事象 [a]　MedDRA version 21.0　基本語									
傾眠	1 (0.8)	11 (8.5)	12 (10.6)	2 (1.8)	12 (10.7)	16 (13.0)	2 (2.4)	4 (5.5)	13 (16.7)
上咽頭炎	15 (12.3)	15 (11.6)	14 (12.4)	14 (12.5)	9 (8.0)	11 (8.9)	11 (12.9)	6 (8.2)	4 (5.1)
頭痛	4 (3.3)	11 (8.5)	13 (11.5)	15 (13.4)	10 (8.9)	6 (4.9)	2 (2.4)	7 (9.6)	2 (2.6)
インフルエンザ	6 (4.9)	5 (3.9)	5 (4.4)	8 (7.1)	6 (5.4)	6 (4.9)	1 (1.2)	4 (5.5)	5 (6.4)
上気道感染	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.8)	4 (3.6)	6 (5.4)	5 (4.1)	4 (4.7)	3 (4.1)	4 (5.1)
疲労	0	1 (0.8)	4 (3.5)	1 (0.9)	7 (6.3)	4 (3.3)	0	4 (5.5)	3 (3.8)
背部痛	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.7)	5 (4.5)	3 (2.7)	2 (1.6)	1 (1.2)	6 (8.2)	4 (5.1)
関節痛	5 (4.1)	4 (3.1)	0	2 (1.8)	5 (4.5)	1 (0.8)	2 (2.4)	5 (6.8)	2 (2.6)
転倒	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	4 (3.6)	0	7 (8.2)	0	2 (2.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
a:　プラセボ群，5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかで発現率 3%以上
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.6 及び Table 14.3.1.3.2.6 を引用）

2.7.4.5.1.4 人種

国際共同 303 試験において，人種が Japanese であった被験者の部分集団は，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）と同一であった。当該部分集団の解析結果については，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。

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い事象はなかった。

表 2.7.4-75　人種別の有害事象の要約（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	White			Black or African American			Asian		
	プラセボ群（233 例）	5 mg 群（220 例）	10 mg 群（225 例）	プラセボ群（23 例）	5 mg 群（27 例）	10 mg 群（25 例）	プラセボ群（59 例）	5 mg 群（61 例）	10 mg 群（58 例）
有害事象	156 (67.0)	154 (70.0)	143 (63.6)	14 (60.9)	17 (63.0)	11 (44.0)	29 (49.2)	17 (27.9)	27 (46.6)
副作用	40 (17.2)	66 (30.0)	74 (32.9)	2 (8.7)	4 (14.8)	4 (16.0)	1 (1.7)	7 (11.5)	8 (13.8)
高度な有害事象	9 (3.9)	11 (5.0)	7 (3.1)	1 (4.3)	1 (3.7)	1 (4.0)	0	1 (1.6)	0
重篤な有害事象	3 (1.3)	5 (2.3)	8 (3.6)	2 (8.7)	1 (3.7)	1 (4.0)	0	1 (1.6)	0
投与中止に至った有害事象	10 (4.3)	9 (4.1)	23 (10.2)	2 (8.7)	1 (3.7)	0	0	2 (3.3)	2 (3.4)
投与中断に至った有害事象	4 (1.7)	11 (5.0)	8 (3.6)	2 (8.7)	2 (7.4)	0	1 (1.7)	0	0
発現率が高かった有害事象 [a]	MedDRA version 21.0　基本語								
傾眠	4 (1.7)	19 (8.6)	31 (13.8)	1 (4.3)	1 (3.7)	2 (8.0)	0	6 (9.8)	6 (10.3)
上咽頭炎	27 (11.6)	23 (10.5)	18 (8.0)	1 (4.3)	0	0	12 (20.3)	7 (11.5)	11 (19.0)
頭痛	20 (8.6)	26 (11.8)	18 (8.0)	0	0	1 (4.0)	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
インフルエンザ	12 (5.2)	13 (5.9)	14 (6.2)	0	1 (3.7)	1 (4.0)	3 (5.1)	1 (1.6)	1 (1.7)
上気道感染	8 (3.4)	12 (5.5)	10 (4.4)	2 (8.7)	1 (3.7)	0	0	0	0
疲労	1 (0.4)	12 (5.5)	10 (4.4)	0	0	0	0	0	0
背部痛	5 (2.1)	12 (5.5)	8 (3.6)	1 (4.3)	0	1 (4.0)	2 (3.4)	0	0
関節痛	9 (3.9)	12 (5.5)	3 (1.3)	0	2 (7.4)	0	0	0	0
転倒	8 (3.4)	3 (1.4)	5 (2.2)	2 (8.7)	0	0	0	1 (1.6)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
a:　プラセボ群，5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかで発現率 3%以上
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.4 及び Table 14.3.1.3.2.4 を引用）

2.7.4.5.1.5 併存疾患の有無

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を実施した（2.7.4.2.1.1.4 項）。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を実施した結果も示した。

2.7.4.5.1.6 肝機能障害患者

外国 104 試験（2.7.6.7 項，添付資料 5.3.3.3.2 参照）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安全性及び忍容性を評価した。

有害事象は，軽度肝機能障害患者群の 87.5%（7/8 例），中等度肝機能障害患者群の 75.0%（6/8 例），正常肝機能被験者群の 87.5%（7/8 例）に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが，各事象とも治験終了時までに消失した。

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。

死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び血液凝固検査値において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.4.5.1.7 腎機能障害患者

外国 105 試験（2.7.6.8 項，添付資料 5.3.3.3.3 参照）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安全性及び忍容性を評価した。

有害事象は，重度腎機能障害患者群の 62.5%（5/8 例），正常腎機能被験者群の 87.5%（7/8 例）に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが，各事象とも治験終了時までに消失した。

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。

死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は，正常腎機能被験者群の 1 例に認められた中等度の傾眠を除き，いずれも軽度であった。臨床検査値，心電図及びバイタルサインにおいて，臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.4.5.1.8 閉塞性睡眠時無呼吸患者

外国 102 試験（2.7.6.6 項，添付資料 5.3.3.3.1 参照）において，健康成人，健康高齢者及び軽度の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。

軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者において，治験薬初回投与後の総睡眠時間中の平均 SpO_2 の平均値は，プラセボ群 94.53%，本薬 10 mg 群 94.54%であり，両投与群間に有意差は認められなかった。また，8 日間の治験薬反復投与後の総睡眠時間中の平均 SpO_2 の平均値は，プラセボ群 94.46%，本薬 10 mg 群 94.65%であり，両群間に有意差は認められなかった。

軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者において，有害事象はプラセボ群の 13.2%（5/38 例），本薬 10 mg 群の 15.8%（6/38 例）に認められた。また，有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の事象は認められなかった。副作用は，プラセボ群の 2.6%（1/38 例），本薬 10 mg 群の 5.3%（2/38 例）に認められた。複数被験者に認められた有害事象は傾眠のみであり，本薬 10 mg 群の 2 例に発現した。死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.9 ISWRD を伴う AD-D 患者

国際共同 202 試験の Core Study（2.7.6.20 項，添付資料 5.3.5.4.1 参照）において，ISWRD を伴う AD-D 患者を対象とし，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。本治験では日本人の被験者を含む 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。

本治験の 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%（4/12 例），本薬 2.5 mg 群 25.0%

（3/12 例），5 mg 群 23.1%（3/13 例），10 mg 群 30.8%（4/13 例），15 mg 群 50.0%（6/12 例）であった。また，副作用の発現率は，本薬 5 mg 群 7.7%（1/13 例），10 mg 群 23.1%（3/13 例），15 mg 群 33.3%（4/12 例）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 は AD-D 患者を対象とした臨床試験で最も広く用いられている認知機能評価スケールである。0～85 点のスコアで評価し，0 点は障害なし，85 点は障害の程度が最大であることを示す。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は，プラセボ群，本薬 2.5 mg 群，5 mg 群，10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ–0.33，–4.81，0.01，–1.92 及び 1.18 であり，いずれの投与群でも認知機能の明らかな悪化は認められなかった。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 はスクリーニングを目的として広く用いられている認知機能検査である。合計スコアは 30 点であり，スコアが高いほど認知機能障害の程度が低く，スコアが低いほど障害の程度が高いことが示唆される。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は，プラセボ群，本薬 2.5 mg 群，5 mg 群，10 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 1.88，1.96，1.01，1.15 及び–0.27 であり，いずれの投与群でも認知機能の明らかな悪化は認められなかった。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，不眠症患者ではなく 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。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域別

国際共同 303 試験の投与第 1 期における地域別（北米，欧州・ニュージーランド及びアジア）の有害事象の要約を表 2.7.4-76 に示した。

国際共同 303 試験における日本人集団（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）の解析結果については，各項に記載した。アジアの部分集団に占める日本人集団の割合が高く，アジア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。

本薬群合計で最も発現率が高かった傾眠は，いずれの地域でも投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められ，10 mg 群の発現率は北米（7.8%）及びアジア（11.1%）と比べて欧州・ニュー

ジーランド（17.1%）で高かった。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，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の発現率は 20.0%，12.7%及び 20.4%であり，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い事象はなかった。

表 2.7.4-76　地域別の有害事象の要約（安全性解析対象集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	北米			欧州・ニュージーランド			アジア		
	プラセボ群（100 例）	5 mg 群（102 例）	10 mg 群（102 例）	プラセボ群（164 例）	5 mg 群（157 例）	10 mg 群（158 例）	プラセボ群（55 例）	5 mg 群（55 例）	10 mg 群（54 例）
有害事象	64 (64.0)	64 (62.7)	55 (53.9)	109 (66.5)	113 (72.0)	106 (67.1)	27 (49.1)	15 (27.3)	26 (48.1)
副作用	18 (18.0)	19 (18.6)	26 (25.5)	25 (15.2)	53 (33.8)	57 (36.1)	1 (1.8)	6 (10.9)	8 (14.8)
高度な有害事象	8 (8.0)	6 (5.9)	4 (3.9)	2 (1.2)	7 (4.5)	4 (2.5)	0	0	0
重篤な有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (3.8)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	8 (8.0)	5 (4.9)	7 (6.9)	4 (2.4)	8 (5.1)	17 (10.8)	0	0	2 (3.7)
投与中断に至った有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	3 (1.8)	10 (6.4)	4 (2.5)	1 (1.8)	0	0
発現率が高かった有害事象 [a]　MedDRA version 21.0　基本語									
傾眠	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (7.8)	3 (1.8)	16 (10.2)	27 (17.1)	0	5 (9.1)	6 (11.1)
上咽頭炎	7 (7.0)	2 (2.0)	0	22 (13.4)	21 (13.4)	18 (11.4)	11 (20.0)	7 (12.7)	11 (20.4)
頭痛	6 (6.0)	6 (5.9)	6 (5.9)	14 (8.5)	20 (12.7)	14 (8.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.9)
インフルエンザ	0	6 (5.9)	4 (3.9)	12 (7.3)	8 (5.1)	12 (7.6)	3 (5.5)	1 (1.8)	0
上気道感染	7 (7.0)	5 (4.9)	6 (5.9)	3 (1.8)	8 (5.1)	5 (3.2)	0	0	0
疲労	0	3 (2.9)	4 (3.9)	1 (0.6)	9 (5.7)	7 (4.4)	0	0	0
背部痛	2 (2.0)	4 (3.9)	3 (2.9)	4 (2.4)	8 (5.1)	6 (3.8)	2 (3.6)	0	0
関節痛	1 (1.0)	5 (4.9)	0	8 (4.9)	9 (5.7)	3 (1.9)	0	0	0
転倒	4 (4.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	6 (3.7)	3 (1.9)	3 (1.9)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
発現例数（発現率%）
a:　プラセボ群，5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかで発現率 3%以上
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1.5 及び Table 14.3.1.3.2.5 を引用）

2.7.4.5.2.2 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（2.7.6.10 項，添付資料 5.3.3.4.2 参照）。

高脂肪食摂取後に本薬を投与した際，C_{max} は約 23%低下し，t_{max} の中央値は 2 時間遅延し，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はいずれも 18%増加した。

本薬の安全性プロファイルは空腹時投与及び食後投与で同様であった。全期間で複数の被験者に認められた有害事象は，頭痛（16.7%［4/24 例］），筋骨格痛及び鼻閉（各 8.3%［2/24 例］）であり，睡眠時麻痺は 4.2%（1/24 例）で報告された。本治験で報告された全ての有害事象は重症度が軽度であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.2.3 アルコールの影響

外国 009 試験（2.7.6.11 項，添付資料 5.3.3.4.3 参照）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。

有害事象は，プラセボ群の 33.3%（8/24 例），本薬単独投与群の 96.2%（25/26 例），アルコール単独投与群の 83.3%（20/24 例），本薬及びアルコール併用投与群の 95.2%（20/21 例）に認められた。本治験で最も多く認められた有害事象は傾眠であり，プラセボ群の 12.5%（3/24 例），本薬単独投与群の 88.5%（23/26 例），アルコール単独投与群の 37.5%（9/24 例），本薬及びアルコール併用投与群の 85.7%（18/21 例）に発現した。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は，アルコール単独投与群の 1 例に発現した高度の失神を除き，いずれも軽度又は中等度であった。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，いずれも転帰は回復であった。

Cognitive drug research（CDR）姿勢評価装置で測定した身体動揺値を用いて姿勢安定性を評価した。身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬単独投与群とプラセボ群との間に有意差は示されず，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。また同様に，本薬及びアルコール併用群とアルコール単独投与群との間にも有意差は示されなかったことから，本薬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。

Performance assessment battery（PAB）検査に基づく認知機能スコアについては，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悪化が認められたが，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。また，アルコールとの併用により，レンボレキサントの C_{max} は 35%，$AUC_{(0\text{-}72h)}$は 70%増加しており，併用時に認められた認知機能の相加的な悪化は暴露量の増加が一部起因している可能性がある。なお，いずれの薬力学評価項目（認知機能［Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory 及び Speed of Memory Retrieval］並びに姿勢安定性）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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 他剤に及ぼす本薬併用の影響

外国 012 試験（2.7.6.12 項，添付資料 5.3.3.4.4 参照）において，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンを含む）に及ぼす本薬併用の影響を検討した。本薬と経口避妊薬の併用は，エチニルエストラジオールの C_{max} には影響を与えず，$AUC_{(0\text{-}t)}$はわずかな増加（13%）を示したものの臨床的に意義のある変化ではなかった。ノルエチンドロンの薬物動態には臨床的に意義のある影響は認められなかった。

有害事象は，経口避妊薬単独単回投与後に 5.0%（1/20 例），本薬単独反復投与下で 65.0%（13/20 例），本薬反復投与下での経口避妊薬単回投与後に 25.0%（5/20 例），全期間で 70.0%（14/20 例）に認められた。本治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

でも認められた事象であった。

外国 004 試験（2.7.6.9 項，添付資料 5.3.3.4.1 参照）において，CYP2B6 の基質であるブプロピオン及び CYP3A の基質であるミダゾラムと本薬を併用したとき，S-ブプロピオンの $AUC_{(0\text{-inf})}$は 45.5%減少し，ミダゾラムの暴露量は変化しなかった。

有害事象は，ミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤併用単回投与後で 7.1%（2/28 例），本薬単独での反復投与下で 32.1%（9/28 例），本薬反復投与下でのミダゾラム及びブプロピオンの併用単回投与後で 3.6%（1/28 例）に認められた。

2.7.4.5.3.2 本薬に及ぼす他剤併用の影響

胃酸抑制剤，経口避妊薬，CYP3A の抑制剤・誘導剤と併用した際においても，本薬の忍容性が確認された。詳細を以下の各項に示す。

2.7.4.5.3.2.1 胃酸抑制剤との併用

外国 012 試験（2.7.6.12 項，添付資料 5.3.3.4.4 参照）において，胃酸抑制剤（ファモチジン［ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬］）併用による本薬への影響を検討した。

本薬とファモチジンの併用投与により，レンボレキサントの C_{max} は 27%低下し，t_{max} は 0.5 時間遅延したが，$AUC_{(0\text{-inf})}$には影響を及ぼさなかった。有害事象は，本薬単独単回投与後に 25.0%（4/16 例），本薬及びファモチジンの 2 剤併用単回投与後に 6.3%（1/16 例），全期間で 25.0%（4/16 例）に認められた。本治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も認められた事象であった。

2.7.4.5.3.2.2 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用

外国 004 試験（2.7.6.9 項，添付資料 5.3.3.4.1 参照）及び外国 012 試験（2.7.6.12 項，添付資料 5.3.3.4.4 参照）において，CYP3A の強力な阻害剤（イトラコナゾール）及び中程度の阻害剤（フルコナゾール）併用による本薬への影響を検討した。

イトラコナゾールの併用投与により，レンボレキサントの $AUC_{(0\text{-inf})}$は 270%増加し，C_{max} は 36%上昇した。有害事象は，本薬単独単回投与後に 6.7%（1/15 例），イトラコナゾール反復投与下での本薬単回投与後で 26.7%（4/15 例），全期間で 33.3%（5/15 例）に認められた。また，フルコナゾール併用投与により，レンボレキサントの $AUC_{(0\text{-inf})}$は 317%増加し，C_{max} は 62%上昇した。有害事象は，本薬単独単回投与後に 21.4%（3/14 例），フルコナゾール反復投与下での本薬単回投与後に 21.4%（3/14 例）に認められ，全期間では 28.6%（4/14 例）に認められた。なお，これらの治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も認められた事象であった。

2.7.4.5.3.2.3 CYP3A 誘導剤との薬物相互作用

外国 004 試験（2.7.6.9 項，添付資料 5.3.3.4.1 参照）において，CYP3A の強力な誘導剤（リファンピシン）併用による本薬への影響を検討した。

本薬と強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）を併用した際，レンボレキサントの C_{max} は 92%低下し，$AUC_{(0\text{-inf})}$は 97%減少した。有害事象は，本薬単独単回投与後に 26.7%（4/15 例），

リファンピシン反復投与下での本薬単回投与後で 13.3%（2/15 例）に認められ，全期間では 40.0%（6/15 例）に認められた。本治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も認められた事象であった。

2.7.4.5.3.2.4 経口避妊薬との薬物相互作用

外国 012 試験（2.7.6.12 項，添付資料 5.3.3.4.4 参照）の結果から，経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンを含む）の併用は，本薬の薬物動態に明らかな影響を及ぼさないことが示された（2.7.6.12 項）。本薬単独反復投与後に比べ，本薬反復投与下での経口避妊薬単回投与後に有害事象発現率が増加することはなかった。

2.7.4.5.4 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。外国 012 試験（2.7.6.12 項，添付資料 5.3.3.4.4 参照）で本薬及びファモチジンを投与された被験者 1 例において，最終時（Day 24）の妊娠検査（尿検査）の結果が陽性であった。当該結果は血清検査においても再現されたため，主治医に経過を報告するよう指示した。治験審査委員会に妊娠が認められた旨を報告し，治験実施計画書に従ってフォローアップ調査により転帰を確認した。なお，このほかの臨床試験においては，治験期間中に妊娠は報告されなかった。妊娠の転帰は中絶（日付不明）であった。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。

2.7.4.5.5 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（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.2.2.4 参照）。

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 投与中であった。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った。また，企図的過量投与に関連した有害事象は認められず，自殺行動又は自傷行為につながるものではなかった。

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った。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 投与中であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。ゾルピデム ER を偶発的過量投与した被験者は，過量投与に関連した有害事象として浮動性めまい及び錯乱状態を発現した。一方，本薬を偶発的過量投与した被験者については，過量投