

ベルソムラ[®]錠 10mg、同 15mg、同 20mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は
MSD 株式会社に帰属するものである。

MSD 株式会社

ベルソムラ[®]錠 10mg、同 15mg、同 20mg
再審査資料概要

MSD 株式会社

作成日：2022 年 12 月 13 日
改訂日：2023 年 3 月 24 日

目 次

1	資料概要.....	1
1.1	再審査申請品目の概要.....	1
1.2	承認時の状況.....	3
1.2.1	作用機序及び薬効薬理.....	3
1.2.2	薬物動態.....	8
1.2.3	臨床成績試験の概要.....	21
1.2.4	承認条件.....	30
1.3	承認から再審査申請に至るまでの経緯.....	30
1.3.1	承認事項の一部変更、剤形追加の経緯.....	30
1.3.2	使用上の注意の改訂の経緯.....	30
1.3.3	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯.....	32
1.3.4	国内における使用状況.....	41
1.3.5	外国における承認、販売状況.....	43
1.4	安全性に関する検討.....	44
1.4.1	副作用・感染症発現状況.....	44
1.4.2	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	136
1.4.3	安全性に関する措置.....	145
1.4.4	安全性に関する研究報告.....	147
1.4.5	特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	149
1.4.6	追加のリスク最小化計画の実施結果.....	153
1.4.7	その他の安全性に関する事項.....	154
1.4.8	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....	161
1.5	有効性に関する検討.....	180
1.5.1	有効性に関する調査・試験の実施結果.....	180
1.5.2	有効性に関する措置.....	184
1.5.3	有効性に関する研究報告.....	184
1.5.4	その他の有効性に関する事項.....	184
1.5.5	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	184
1.6	総合評価.....	188
1.6.1	用法及び用量、効能又は効果の変更の可否.....	188
1.6.2	承認条件の見直しの可否.....	188
1.6.3	添付文書等記載事項の改訂の可否.....	188
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の可否.....	188
1.7	引用文献の一覧.....	189

別紙様式一覧

別紙様式 1	再審査申請品目の概要	2
別紙様式 2	承認時までの副作用・感染症の発現状況	22
別紙様式 3	使用上の注意の改訂の経緯	31
別紙様式 4	医薬品リスク管理計画の実施状況	34
別紙様式 5	使用成績調査の概要	36
別紙様式 6	製造販売後データベース調査の概要	非該当 [†] 37
別紙様式 7	製造販売後臨床試験の概要	非該当 [‡] 38
別紙様式 8	追加のリスク最小化活動の概要	40
別紙様式 9	「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況	108
別紙様式 10	副作用・感染症症例報告における発現状況	125
別紙様式 11	副作用・感染症症例報告の目次	非該当 [§] 135
別紙様式 12	追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況	141
別紙様式 13	外国措置報告の状況	非該当 146
別紙様式 14	研究報告の状況	非該当 [¶] 148
別紙様式 15	製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況	143

＜注釈＞

- [†] 本剤は、製造販売後データベース調査を実施していない。
- [‡] 本剤は、製造販売後臨床試験を実施していない。
- [§] 本剤は、副作用・感染症症例報告を電子的に行っているため該当なし。
- ^{||} 外国措置報告がなかったため該当なし。
- [¶] 研究報告がなかったため該当なし。

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要について別紙様式1に示す。

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承認番号	① 22800AMX00671000 ② 22600AMX01302000 ③ 22600AMX01303000
承認年月日	① 2016年9月13日 ② 2014年9月26日 ③ 2014年9月26日
薬効分類	87119
再審査期間	① 残余期間（～2022年9月25日） ② 8年 ③ 8年
販売名	① ベルソムラ®錠10mg ② ベルソムラ®錠15mg ③ ベルソムラ®錠20mg
有効成分名	スボレキサント
申請者名	MSD 株式会社
含量及び剤形	① 含量：本剤1錠中にスボレキサント10 mg を含有する。 剤形：円形、フィルムコーティング錠 ② 含量：本剤1錠中にスボレキサント15 mg を含有する。 剤形：楕円形、フィルムコーティング錠 ③ 含量：本剤1錠中にスボレキサント20 mg を含有する。 剤形：円形、フィルムコーティング錠
用法及び用量	通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mg を、高齢者には1日1回15 mg を就寝直前に経口投与する。
効能又は効果	不眠症
薬価収載年月日	① 2016年11月18日 ② 2014年11月25日 ③ 2014年11月25日
発売年月日	① 2016年12月15日 ② 2014年11月26日 ③ 2014年11月26日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	該当なし
備考	本製品の医薬品リスク管理計画は15 mg 錠及び20 mg 錠の申請時点において策定及び実施が必要とされていなかったものの、承認審査の過程において、新有効成分であること及び医療従事者等に適正使用情報を提供する必要があると判断されたことから、15 mg 錠及び20 mg 錠が発売される時点で策定及び実施がされた。 担当者名：ファーマコビジランス 安全推進部 XXXXXXXXXX 連絡先：TEL XXXXXXXXXX

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用部位・作用機序

覚醒／睡眠を調整する重要な神経伝達物質であるオレキシンは、視床下部に局在するニューロンに発現しており、覚醒に関与する神経核に投射し活性化させることで覚醒を維持している。¹⁾

スボレキサントは、2種のオレキシン受容体〔オレキシン1受容体（OX1R）及びオレキシン2受容体（OX2R）〕の選択的拮抗薬として可逆的に作用し、オレキシンニューロンの神経支配を受けている覚醒に関与する神経核を抑制することにより睡眠を誘発する。¹⁾

1.2.1.2 薬効を裏付ける試験成績

1) OX1R 及び OX2R に対する結合親和性（*in vitro* 試験）

スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒト OX1R 及び OX2R に対する親和性（ K_i 値）はそれぞれ、0.55 及び 0.35 nM で、スボレキサントの結合親和性はヒトと各種動物で類似していた。^{2)、3)} スボレキサントの主要代謝物である M9 の K_i 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 5.9 及び 2.2 nM であった。³⁾

ヒト及びラットの OX1R 及び OX2R を OX-A で刺激した際の細胞内カルシウム応答を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 50 及び 55 nM、ラット OX1R 及び OX2R で 35 及び 38 nM であった。^{2)、3)} M9 の IC_{50} 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 35 及び 79 nM であった。³⁾

表 1.2.1-1 ヒト及び動物のオレキシン受容体に対するスボレキサントの結合親和性³⁾

K_i (nM)		ヒト†	イヌ	アカゲザル	マウス	ウサギ	ラット
OX1R	平均 n	0.55 ± 0.095 18	0.41 ± 0.05 17	2.1 ± 0.22 20	0.62 ± 0.10 11	1.2 ± 0.11 8	0.56 ± 0.08 9
OX2R	平均 n	0.35 ± 0.057 12	0.48 ± 0.06 8	0.68 ± 0.07 6	0.65 ± 0.05 5	0.32 ± 0.04 6	0.36 ± 0.03 13

† 安定的に遺伝子導入した CHO 細胞株のデータ

2) スボレキサントによる脳のオレキシン受容体占有率

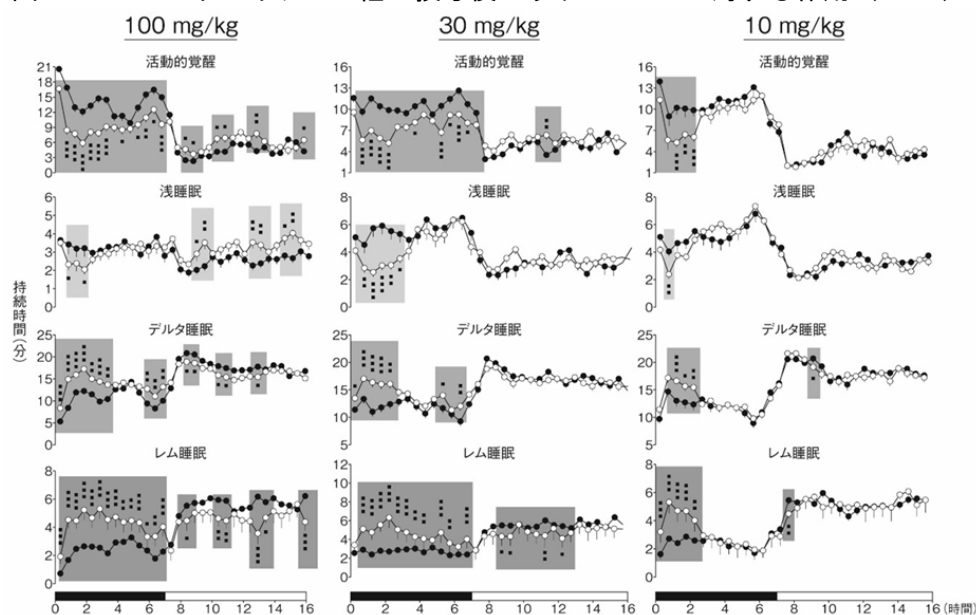
ヒト OX2R を過剰発現させたトランスジェニックラットを用い、スボレキサントが血液脳関門を透過し、受容体を占有するかどうかを検討した。ラットではオレキシン受容体の発現レベルが低く、その脳内分布が限られているためヒト OX2R を脳内に一様に発現するトランスジェニックラットの系統を作製した。トランスジェニックラットに媒体又は各種濃度のスボレキサントを 30 分かけて静脈内投与した（各用量について $n=2$ ）。脳を取り出し、放射性リガンド競合試験を行った。静脈内投与後、トランスジェニックラットの脳内のヒト OX2R に対するスボレキサントの受容体占有率は用量依存的であった。90%の受容体占有率を得るのに必要な濃度を非線形カーブフィッティングにより求めたところ、血漿中濃度で 1,288nM、脳内で 1,291nM であった。³⁾

3) 睡眠脳波（EEG）に対する作用

(1) ラット EEG に対する作用

ラットの通常の活動期（暗期）にスボレキサント10 mg/kg/day、30 mg/kg/day 及び100 mg/kg/day を経口投与し、ラット睡眠脳波（EEG）に対するスボレキサントの作用を検討した。活動期にスボレキサント（10、30、100 mg/kg）を経口投与すると、媒体群と比較してデルタ睡眠とレム睡眠の長さが有意に増加し、同時に活動的覚醒と浅睡眠の長さは有意に減少した（図1.2.1-1）。³⁾

図 1.2.1-1 スボレキサント経口投与後のラット EEG に対する作用（n = 8）[†]



[†] 30分の解析間隔での活動的覚醒、浅睡眠、デルタ睡眠及びレム睡眠の持続時間を、媒体投与群（●）、スボレキサント投与群（○）で示す。X 軸の黒線は消灯時間を示す。1日1回、7日間連続投与したときの4段階の睡眠／覚醒ステージの持続時間の平均±SEMを示し、また有意差がみられた時点を灰色で示した（*：P<0.05、**：P<0.01、***：P<0.001、student's t-test）。

実験方法：雄性SDラットの皮下に、脳波（EEG）と筋電図（EMG）を同時に発信するテレメトリーモニター装置を埋め込み、自由に行動できるラットから信号を記録した。照明は午前4時に消灯し、午後4時に点灯する12時間の明暗サイクルとした。試験期間は、ベースライン（投与なし）の2日間、媒体のみ投与の2日間、媒体又はスボレキサント10、30又は100 mg/kgを経口投与した7日間、次に薬物・媒体投与を入れ替えた7日間の全部で18日間であった。投与は午前9時に行った。結果は8匹のラットの7夜の平均とし、30分ごとに両側 student's t-test で検定した。

(2) イヌ EEG に対する作用

イヌにおけるスボレキサントの有効性を評価するため、スボレキサントの1 mg/kg/day 及び3 mg/kg/day を動物の活動期に経口投与する試験を実施した。

投与直後に有意で用量依存的な睡眠促進作用が認められ、この作用は数時間持続した。イヌは睡眠姿勢をとり、全般的に活動的覚醒時間の減少がみられ（媒体投与群と比較して3 mg/kg では30%、1 mg/kg では22%の減少）、徐波睡眠 I（3 mg/kg で96%、1 mg/kg で61%の増加）、デルタ睡眠（3 mg/kg で150%、1 mg/kg で67%の増加）及びレム睡眠（3 mg/kg で47%、

1 mg/kg で19%の増加) の時間が増加した。³⁾

実験方法：成熟した雄性ビーグル6匹の皮下にテレメトリーモニター装置を埋め込み、脳波 (EEG)、筋電図 (EMG) 及び眼電図 (EOG) 信号を同時に記録した。投与量別に試験を実施し、動物に1 mg/kg 又は 3 mg/kg のスボレキサン[®]又は媒体を午前8時に経口投与した。試験期間は媒体投与による基準値測定期間 (1 mg/kg 投与では2日間、3 mg/kg 投与では3日間)、クロスオーバーでの薬物と媒体投与期間 (1 mg/kg 投与では5日間、3 mg/kg 投与では7日間)、アーム間の媒体でのウォッシュアウト期間 (1 mg/kg 投与では2日間、3 mg/kg 投与では3日間) 及び試験終了時での媒体投与による基準値測定期間 (1 mg/kg 投与では2日間、3 mg/kg 投与では3日間) であった。睡眠段階を4段階の睡眠／覚醒ステージに分類し (活動的覚醒、徐波睡眠 I、デルタ及びレム睡眠)、30秒間隔のエポックごとに各睡眠段階を割り付けた。割り付けた睡眠段階を30分間隔でグループ化した。5～7回投与の結果を集計し、薬物投与と媒体投与ごとに6匹の動物の結果の平均値を求め、30分ごとに両側 student's t-test を用いて統計的に比較を行った。

(3) サル EEG に対する作用³⁾

スボレキサンの有効性を評価するため、アカゲザルを用いて、30 mg/kg/day を消灯直前に経口投与した試験及び10 mg/kg/day を日中に経口投与した試験を行った。

スボレキサンの10 mg/kg/day 及び媒体を動物の通常の入眠時間の7時間前に7日間投与したときのサルの睡眠構築を図1.2.1-2に示す。スボレキサン投与直後にデルタ睡眠 I の出現回数と持続時間が6時間にわたり増加した。活動的覚醒の持続時間は投与後1時間から覚醒期間の終わりまで減少した (7時間)。レム睡眠の出現回数とその持続時間は投与後5時間で増加し、この増加は1時間持続した。夜間の睡眠構築はほとんど影響を受けなかった。

スボレキサンの30 mg/kg/day 及び媒体を動物の通常の入眠時間の1時間前に7日間投与したときのサルの睡眠構築を図1.2.1-3に示す。スボレキサン投与後約0.5時間から30分間、デルタ睡眠 I と REM 睡眠の持続時間が短時間増加し、同時に活動的覚醒の持続時間が減少した。翌日の点灯直後に同様のパターンが再出現した。

図 1.2.1-2 スボレキサント 10 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用
(n = 6) †

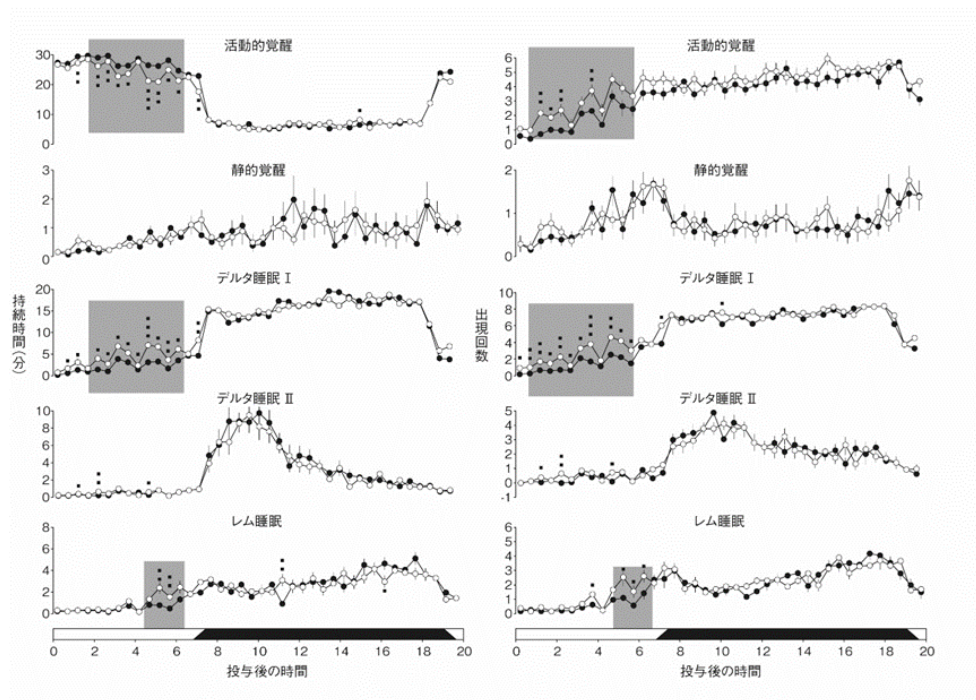
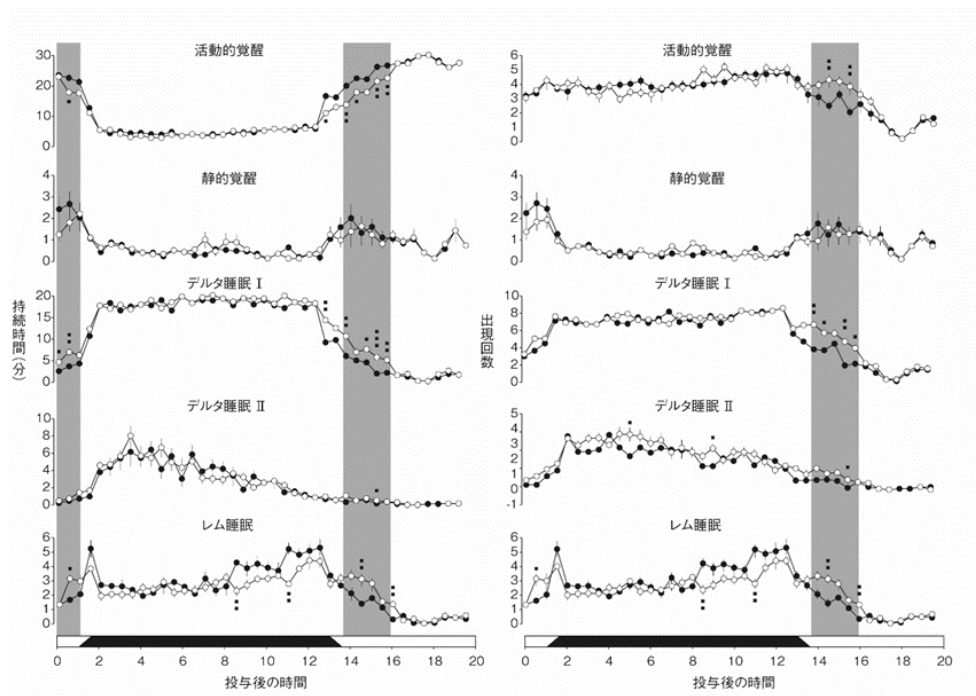


図 1.2.1-3 スボレキサント 30 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用
(n = 6) †



† 30分の解析間隔での活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠 I、デルタ睡眠 II 及びレム睡眠の持続時間（左図）又は出現回数（右図）を媒体投与群（●）、スボレキサント投与群（○）で示す。X 軸の黒線は消灯時間を示す。1日1回、7日間連続投与したときの5段階の睡眠／覚醒ステージの持続時間の平均 ± SEM を示し、また有意差がみられた時点を灰色で示した（* : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$ 、*** : $P < 0.001$ 、student's t-test）。

実験方法：クロスオーバー試験デザインによるサルを用いた試験を実施し、消灯直前にスボレキサント 30 mg/kg/day、日中に10 mg/kg/day を経口投与したときの作用を検討した。個々の試験で6匹の雄の成熟アカゲザルの皮下にテレメトリーモニター装置を埋め込み、EEG、EMG 及び EOG 信号を同時に記録した。30 mg/kg 及び10 mg/kg の投与では1アームは7日間であり、1日ごとに薬物と媒体の投与を入れ替えるクロスオーバーデザインとして実施した。5段階の睡眠／覚醒ステージ〔活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠Ⅰ（浅睡眠）、デルタ睡眠Ⅱ（深睡眠）及びレム睡眠〕に分類した。スコア化した結果は薬物投与後30分間隔で集計し、各ステージの出現数及び持続時間（分）を計算した。各動物でのこれら数値の要約量を算出し、投与条件ごとに平均値を算出した。すべての動物から得られた結果を平均し、30分間ごとに student's t-test により統計的に比較し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

(4) 非日本人健康成人を対象とした単回投与 PSG 試験（外国人データ）

健康成人男性被験者22例を対象に第1日夜に、被験者の通常就寝時間の約1時間前に本剤（10、50及び100 mg）又はプラセボを投与し、本剤の睡眠パラメータに対する作用をポリソムノグラフィー（PSG）により検討した。本剤は検討した3用量いずれも、睡眠期前半の徐波活動（SWA）も後半のレム睡眠時間（REM2）も延長させなかった（表1.2.1-2）。しかしながら、本剤は用量依存的に持続的睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）を短縮し、睡眠効率（SE）を増加させた（表1.2.1-3）。^{3）、4）}

表 1.2.1-2 健康成人男性被験者に本剤 10、50 又は 100 mg を就寝前単回投与した際の
夜間前半の SWA データ及び睡眠期後半の REM データの要約統計量

評価項目	投与群	n	実測値		幾何平均 [†]		幾何平均比 [†]	
			平均値	SD	平均値	95%信頼区間	平均値	90%信頼区間
SWA (μV^2)	プラセボ	20	102.03	55.27	90.83	(73.49, 112.26)		
	10 mg	19	104.98	50.32	94.89	(76.71, 117.37)	1.04	(0.95, 1.15)
	50 mg	20	107.01	53.72	96.88	(78.39, 119.74)	1.07	(0.97, 1.17)
	100 mg	20	98.84	47.26	89.67	(72.55, 110.82)	0.99	(0.90, 1.08)
REM2 (分)	プラセボ	20	63.75	14.01	62.15	(54.95, 70.30)		
	10 mg	19	67.39	18.76	64.78	(57.10, 73.49)	1.04	(0.91, 1.19)
	50 mg	20	66.95	12.36	65.78	(58.16, 74.40)	1.06	(0.93, 1.21)
	100 mg	20	72.95	23.55	69.50	(61.44, 78.60)	1.12	(0.98, 1.27)

† 自然対数変換値に対する混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び95%信頼区間を逆変換

表 1.2.1-3 健康成人男性被験者に本剤 10、50 又は 100 mg を就寝前単回投与した際の

睡眠評価項目 LPS、WASO 及び SE の要約統計量

評価項目	投与群	n	実測値		幾何平均		幾何平均比	
			平均	SD	平均	95%信頼区間	平均	90%信頼区間
LPS (分)	プラセボ	20	18.87	18.31	12.60	(7.22, 21.98)		
	10 mg	19	16.65	17.60	9.11	(5.16, 16.07)	0.72	(0.43, 1.23)
	50 mg	20	7.39	7.91	4.50	(2.58, 7.86)	0.36	(0.21, 0.60)
	100 mg	20	6.09	5.74	2.88	(1.65, 5.02)	0.23	(0.14, 0.39)
WASO (分)	プラセボ	20	22.75	9.65	20.75	(16.61, 25.91)		
	10 mg	19	19.76	13.54	16.69	(13.33, 20.90)	0.80	(0.69, 0.93)
	50 mg	20	15.93	7.75	14.51	(11.61, 18.12)	0.70	(0.60, 0.81)
	100 mg	20	15.65	7.10	14.07	(11.26, 17.57)	0.68	(0.59, 0.79)
SE (%)	プラセボ	20	91.66	3.62	91.59	(90.25, 92.95)		
	10 mg	19	93.14	3.87	93.02	(91.63, 94.43)	1.02	(1.00, 1.03)
	50 mg	20	95.20	1.92	95.18	(93.78, 96.59)	1.04	(1.02, 1.05)
	100 mg	20	95.89	1.91	95.87	(94.47, 97.30)	1.05	(1.03, 1.06)

試験方法：本試験は18～45歳の健康成人男性被験者22例を対象にした無作為化二重盲検プラセボ対照5期クロスオーバー試験である。就床1時間前にプラセボ並びに本剤10 mg、50 mg 及び100 mg のいずれかを単回投与し、PSG を測定した。なお、第5期は、PSG 測定は行わず、夜間を通して薬物動態測定用の血漿検体を採取した。

1.2.1.3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 健康成人

a) 単回投与（日本人データ）³⁾

日本人健康成人（12例）に、本剤40 mg を空腹時単回経口投与した後のスポレキサントは速やかに吸収され、投与後1.5時間（1.0～3.0時間）で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、平均半減期（ $t_{1/2}$ ）は10.0時間であった（表1.2.2-1、図1.2.2-1）。

表 1.2.2-1 日本人健康成人に本剤 40 mg を空腹時又は食後に単回経口投与後の
スボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

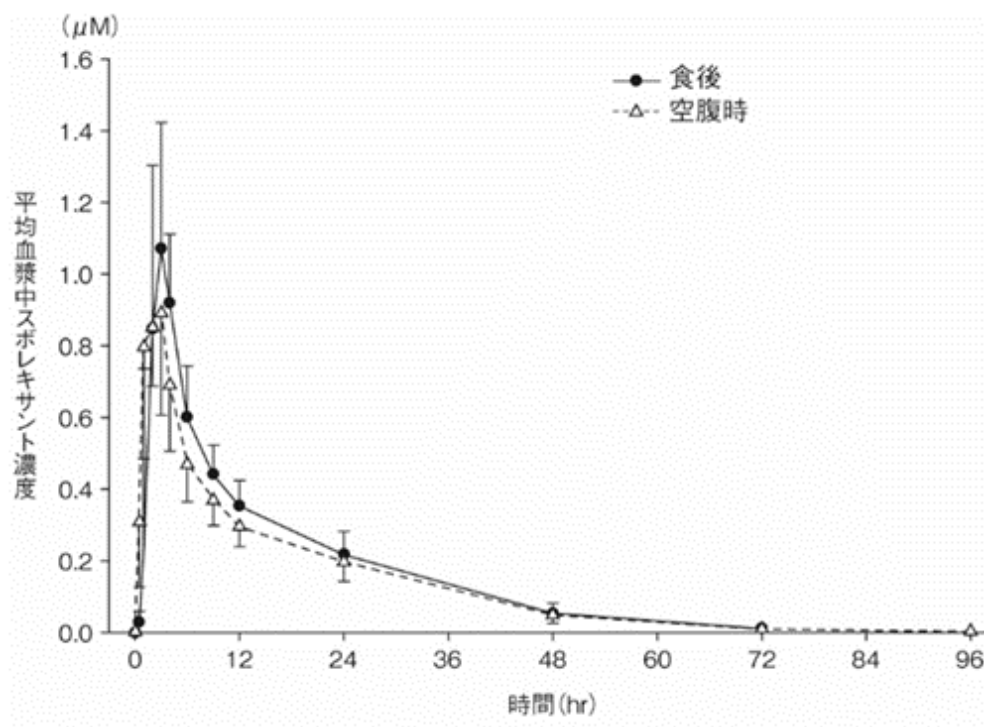
	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	$C_{\max}^{\dagger}$ (μM)	$T_{\max}^{\ddagger}$ (hr)	$t_{1/2}^{\S}$ (hr)
空腹時	12.15 (10.97, 13.46)	1.007 (0.858, 1.182)	1.5 (1.0, 3.0)	10.0 ± 1.0
食後	13.37 (11.62, 15.40)	1.244 (1.053, 1.470)	3.0 (1.0, 6.0)	10.7 ± 1.8

n = 12

† 幾何平均 (95%信頼区間)、‡ 中央値 (最小値、最大値)

§ 調和平均 (ジャックナイフ法により計算した標準偏差)

図 1.2.2-1 日本人健康成人に本剤 40 mg を空腹時又は食後に単回経口投与後の
平均血漿中濃度推移 (平均 ± 標準偏差、n = 12)



b) 単回投与 (外国人データ) ³⁾

外国人健康成人 (16例) に、本剤10～40 mg を空腹時単回経口投与したところ、スボレキサントの曝露量は用量比例性を下回った (表1.2.2-2)。

表 1.2.2-2 外国人健康成人に本剤 10～40 mg を空腹時に単回経口投与後の本剤の
血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	$C_{\max}^{\dagger}$ (μM)	$T_{\max}^{\dagger}$ (hr)	$t_{1/2}^{\S}$ (hr)
10 mg	5.32 (4.55, 6.23)	0.456 (0.403, 0.516)	1.5 (1.0, 4.0)	12.1 ± 1.8
20 mg	9.51 (8.12, 11.14)	0.646 (0.572, 0.731)	1.0 (1.0, 4.0)	12.5 ± 2.6
40 mg	16.21 (13.85, 18.98)	0.956 (0.845, 1.082)	2.0 (1.0, 4.0)	12.6 ± 2.5

n = 16

† 幾何平均 (95%信頼区間)、‡ 中央値 (最小値、最大値)

§ 調和平均 (ジャックナイフ法により計算した標準偏差)

c) 反復投与 (外国人データ) ³⁾

外国人健康男性 (30例) に、本剤10～100 mg を1日1回14日間反復投与 (就寝前・空腹時) したとき、3日目までに定常状態に到達し、本剤40 mg の平均 $t_{1/2}$ (約12時間、95%信頼区間 : 12.0～13.1時間) から予想される値と一致した。 $AUC_{0-24\text{hr}}$ の累積係数は1.21～1.60で、いずれの用量でも類似していた。反復投与時の線形性を評価したところ、AUC の比 (反復投与第14日の $AUC_{0-24\text{hr}}$ / 単回投与の $AUC_{0-\infty}$) は検討した用量範囲で一定であったため (表1.2.2-3)、自己誘導又は自己阻害は示唆されなかった。

表 1.2.2-3 健康成人男性被験者に本剤 10～100 mg を単回又は反復経口投与（14 日間）した際の
 のスボレキサントの薬物動態パラメータの要約

パラメータ	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	100 mg
反復投与14日目（最終投与）					
	n = 6	n = 5	n = 6	n = 6	n = 6
AUC _{0-24hr} [†] (μM・hr)	4.36 (3.33, 5.70)	6.08 (4.60, 8.04)	10.64 (8.13, 13.92)	18.32 (14.00, 23.97)	27.62 (21.11, 36.14)
AUC _{0-4hr} [†] (μM・hr)	1.09 (0.86, 1.38)	1.50 (1.16, 1.95)	3.13 (2.47, 3.97)	4.43 (3.49, 5.61)	5.49 (4.33, 6.96)
C _{max} [‡] (μM)	0.414 (0.335, 0.512)	0.574 (0.458, 0.719)	1.080 (0.873, 1.336)	1.488 (1.203, 1.841)	2.085 (1.686, 2.579)
C _{4hr} [‡] (μM)	0.329 (0.261, 0.416)	0.467 (0.366, 0.596)	0.691 (0.547, 0.872)	1.274 (1.009, 1.609)	1.788 (1.415, 2.258)
C _{24h} [‡] (μM)	0.063 (0.039, 0.102)	0.107 (0.064, 0.178)	0.192 (0.119, 0.310)	0.395 (0.245, 0.638)	0.644 (0.399, 1.040)
T _{max} [‡] (hr)	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 8.0)
t _{1/2} [§] (hr)	8.1 (2.3)	9.2 (0.9)	9.4 (1.5)	11.2 (5.3)	14.5 (7.0)
累積係数：反復投与14日目／単回投与					
	n = 6	n = 5	n = 5	n = 6	n = 6
AUC _{0-24hr} (μM・hr)	1.27 (1.06, 1.52)	1.21 (1.00, 1.46)	1.25 (1.03, 1.51)	1.60 (1.33, 1.91)	1.53 (1.28, 1.83)
AUC _{0-4hr} (μM・hr)	1.08 (0.83, 1.39)	1.00 (0.76, 1.31)	1.44 (1.10, 1.88)	1.46 (1.13, 1.89)	2.27 (1.76, 2.92)
C _{max} (μM)	1.16 (0.98, 1.39)	1.00 (0.83, 1.21)	1.35 (1.12, 1.62)	1.12 (0.94, 1.34)	1.46 (1.23, 1.75)
C _{4hr} (μM)	1.29 (1.10, 1.53)	1.34 (1.13, 1.60)	1.13 (0.95, 1.35)	1.45 (1.23, 1.71)	1.43 (1.21, 1.69)
C _{24h} (μM)	1.65 (1.12, 2.43)	1.56 (1.03, 2.37)	1.59 (1.05, 2.41)	2.42 (1.64, 3.57)	1.60 (1.08, 2.36)
反復投与時の線形比：反復投与14日目のAUC _{0-24hr} ／単回投与時のAUC _{0-∞}					
AUC _{0-24hr} /AUC _{0-4hr}	1.11 (0.87, 1.41)	1.02 (0.79, 1.32)	1.02 (0.79, 1.32)	1.18 (0.93, 1.50)	0.99 (0.78, 1.26)

† 自然対数変換値に対する混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び95%信頼区間を逆変換

‡ 中央値（最小値，最大値）

§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

|| 自然対数変換値に対する混合効果モデルから得られた最小二乗平均の差及び90%信頼区間を逆変換。線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差（残差）の平方根は、AUC_{0-24hr}では0.185、C_{max}では0.182。100を乗じると、併合した被験者内変動係数の推定値となる。

(2) 腎機能障害患者（外国人データ）³⁾

重度腎機能障害患者（CL_{Cr}：30 mL/min/1.73 m²以下）に本剤20 mg を単回投与した後のスボレキサントの C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較して15%及び22%高かった。

(3) 肝機能障害患者（外国人データ）³⁾

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア7～9）に本剤20 mg を単回投与した後のスボレキサントの C_{max} は、健康成人と比較して6%低く、AUC は3%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア10～15）での薬物動態は検討していない。

(4) 相対的バイオアベイラビリティ試験（056試験）（外国人データ）³⁾

外国人健康成人36例（女性：16例、男性：20例）に本剤10 mg 錠2錠と本剤20 mg 錠1錠を

投与したとき、薬物動態（AUC 及び $C_{\max}$ ）は、同程度であった。AUC 及び $C_{\max}$ の幾何平均比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性ガイドラインの基準（80～125%）の範囲内であった。

表 1.2.2-4 本剤 10 mg 錠 2 錠（処方 A）又は 20 mg 錠 1 錠（処方 B）を単回投与した際の
スボレキサントの薬物動態の要約統計量

パラメータ	処方	N	幾何平均	95%信頼区間	比較	幾何平均比 (%)	90%信頼区間	被験者内 CV (%) [†]
AUC _{0-last} (μM•hr)	A	35	7.09	5.95-8.45	A/B	95.71	91.54-100.06	10.8
	B	35	7.41	6.25-8.78				
AUC _{0-∞} (μM•hr)	A	35	7.36	6.14-8.82	A/B	96.65	92.23-101.29	11.4
	B	35	7.61	6.40-9.05				
C _{max} (μM)	A	35	0.697	0.628-0.773	A/B	102.28	94.97-110.15	18.1
	B	35	0.681	0.605-0.767				
			中央値	範囲				
T _{max} (hr)	A	35	1.00	0.50-3.00				
	B	35	1.50	0.50-4.00				
			幾何平均	CV (%) [‡]				
t _{1/2} (hr)	A	35	11.5	38.3				
	B	35	11.5	35.7				

[†] 分散共分散行列の要素に基づいて推定： $CV(\%) = 100 \times \sqrt{[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB})/2]}$

[‡] $CV(\%) = 100 \times \sqrt{[\exp(s^2) - 1]}$ 。 s^2 は自然対数尺度上の分散の推定値。

処方 A：本剤10 mg 錠を2錠、処方 B：本剤20 mg 錠を1錠、CV (%)：変動係数(%)

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

(1) 食事の影響

日本人データ³⁾：本剤40 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントの $C_{\max}$ は23%増加したが、AUC は変化しなかった。 $T_{\max}$ は1時間延長した。

外国人データ³⁾：本剤40 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントの $C_{\max}$ は9%増加したが、AUC は変化しなかった。 $T_{\max}$ は約1.5時間延長した。

(2) 併用薬の影響

薬物相互作用（外国人データ）

a) アルコール⁵⁾

健康成人30例に本剤40 mg 及びアルコール0.70 g/kg を併用単回投与した際、精神運動機能の相加的な低下がみられた。

b) スボレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

①ケトコナゾール³⁾

健康成人（10例）を対象に、本剤（4 mg 単回）と CYP3A を強く阻害するケトコナゾール（400 mg1日1回経口反復）11日間反復投与の2日目に併用した際、スボレキサントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は23%及び179%増加した。

本剤10 mg とケトコナゾールを併用した際のスボレキサントの曝露量を予想したところ、AUC の平均値は、本剤20 mg を非高齢者に単独投与した際の AUC と比べて約1.9倍増加した（図1.2.2-2）。これらの AUC の分布は、第Ⅲ相試験での最高用量（40 mg）を投与した際の AUC の分布を上回ることが予想された。一方、 $C_{\max}$ については、本剤とケトコナゾールを併用投与した際と本剤を単独投与した際とで同程度であったことから、本剤10 mg とケトコナゾールを併用投与した際の $C_{\max}$ は、本剤20 mg を単独投与した際の $C_{\max}$ よりも低い結果が得られると予想された（図1.2.2-3）。また、高齢者においても、スボレキサントの曝露量に同様の変動が得られると予測された（図1.2.2-4、図1.2.2-5）。³⁾

②ジルチアゼム³⁾

健康成人（18例）を対象に、本剤（20 mg 単回）をジルチアゼム（240 mg1日1回反復）6日間反復投与の2日目に併用した際、スボレキサントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は22%及び105%増加した。

本剤10 mg とジルチアゼムを併用した際のスボレキサントの曝露量を予想したところ、AUC の平均値は、本剤20 mg を非高齢者に単独投与した際の AUC に比べて、わずかに（約8%）下回った（図1.2.2-2、表1.2.2-5）。一方、 $C_{\max}$ の平均値は、本剤20 mg 単独投与時に比べて約19%低下すると予測された（図1.2.2-3、表1.2.2-5）。また、本剤10 mg とジルチアゼムを併用投与した際の AUC の平均値は、本剤15 mg を高齢者に単独投与した際と比べて18%増加すると予測されたが、その分布は高齢者に本剤15 mg を投与した際に得られる範囲に十分含まれると予測された（図1.2.2-4）。一方、本剤10 mg とジルチアゼムを併用投与した際の $C_{\max}$ の平均値は、本剤15 mg を高齢者に単独投与した際と比べ、5%低下すると予測された（図1.2.2-5）。³⁾

図 1.2.2-2 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で
本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の実測値又は予測値

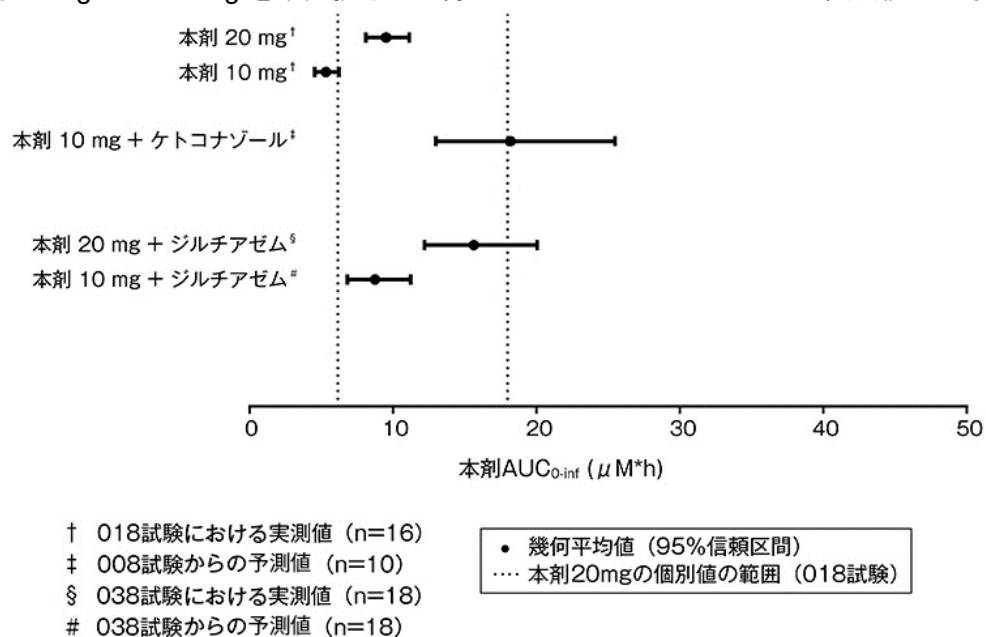


図 1.2.2-3 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で
本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の実測値又は予測値

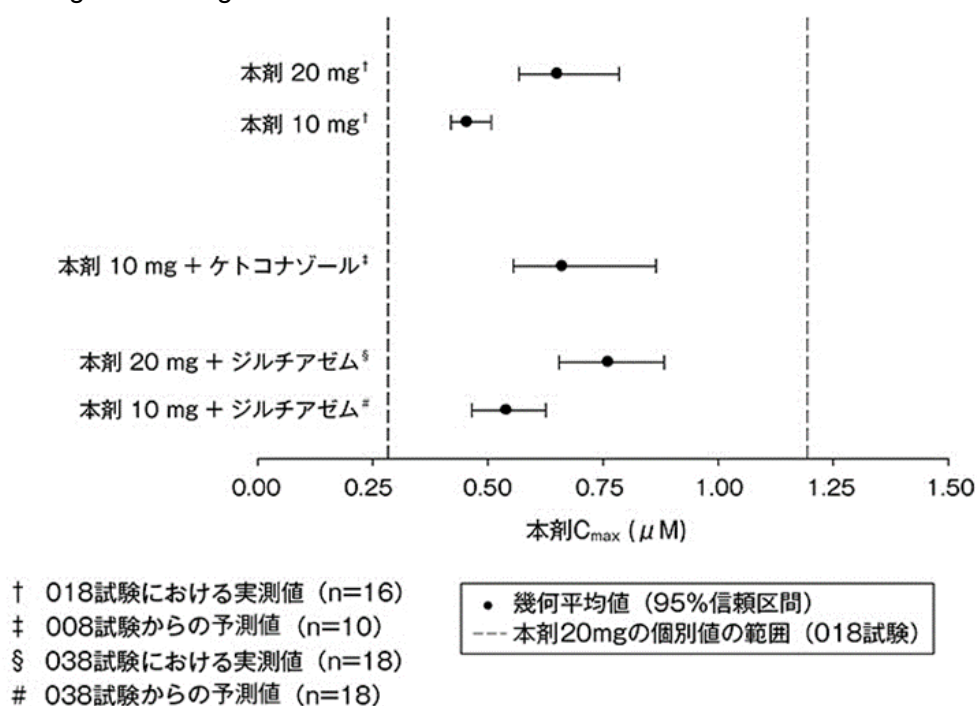


図 1.2.2-4 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で
本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の予測値

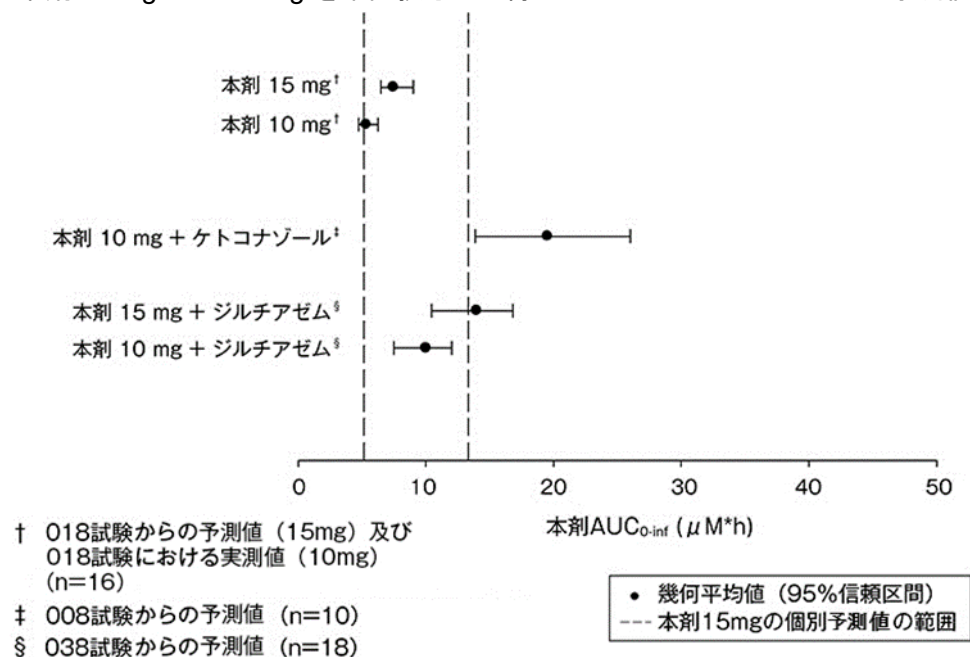


図 1.2.2-5 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で
本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の予測値

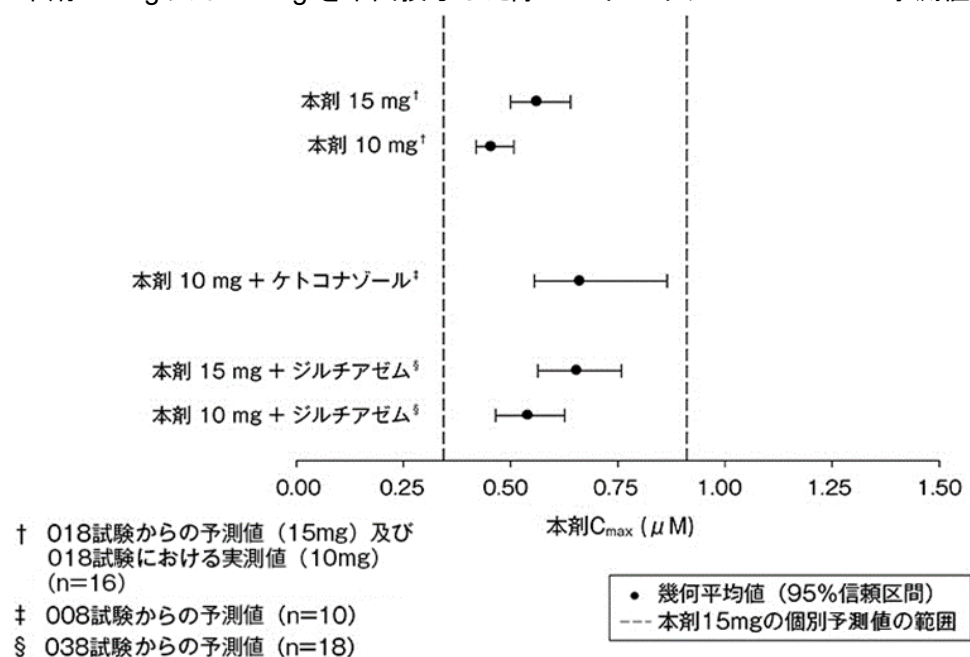


表 1.2.2-5 非高齢者に中等度 CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム）と併用もしくは非併用で
本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際の AUC 又は C_{max} の要約統計量

Dose	スボレキサント単独投与		スボレキサント + ジルチアゼム 240 mg	
	AUC [§] (μM・h)	C _{max} [§] (μM)	AUC (μM・h)	C _{max} (μM)
10 mg	5.32 (4.55, 6.23)	0.456 (0.403, 0.516)	8.76 [†] (6.84, 11.23)	0.525 [†] (0.457, 0.604)
20 mg	9.51 (8.12, 11.14)	0.646 (0.572, 0.731)	15.64 [‡] (12.21, 20.04)	0.740 [‡] (0.643, 0.851)

幾何平均（95%信頼区間）

† 038試験からの非モデル化予測値（t-分布より算出した信頼区間）（n = 18）

‡ 038試験からの非モデル化値（t-分布より算出した信頼区間）（n = 18）

§ 018試験における実測値（n = 16）

③リファンピシン³⁾

健康成人（10例）を対象に、本剤（40 mg 単回）をリファンピシン（600 mg1日1回反復）17日間反復投与の14日目に併用した際、スボレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は64%及び88%減少した。

c) 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

①*in vitro* 代謝試験³⁾

スボレキサントは CYP3A 及び腸管の P 糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）及びトランスポーター（OATP1B1、BCRP、OCT2）に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。スボレキサントを反復投与することによって、主に CYP 分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

②ジゴキシン（P 糖蛋白基質）³⁾

健康成人（19例）を対象に、本剤（40 mg1日1回反復）を11日間反復投与し、4日目にジゴキシン（0.5 mg 単回）を併用した際、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-last}は21%及び27%増加した。スボレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加した。

③ミダゾラム³⁾

健康成人（12例）を対象に、本剤（80 mg 単回）とミダゾラム（2 mg 単回）を併用した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-∞}に影響を及ぼさなかった。本剤（80 mg1日1回反復）とミダゾラム（2 mg 単回）を併用した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は23%及び47%増加した。

④パロキセチン³⁾

健康成人（22例）を対象に、本剤40 mg をパロキセチン20 mg 反復投与（12日間以上）に併用投与したとき、単独投与時と比較して、 AUC_{0-24hr} に臨床的に重要な差はなかった。また、認知機能検査（DVT 等）に有意な変化は認められなかった。

⑤ワルファリン³⁾

健康成人（13例）を対象に、本剤40 mg を20日間反復投与し、14日目にワルファリン30 mg を併用投与したとき、ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ に影響を認めなかった。

⑥経口避妊薬³⁾

健康成人女性（18例）を対象に、本剤40 mg を14日間反復投与し、14日目に経口避妊薬（エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート製剤）を併用投与したとき、エチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン（ノルゲスチメートの活性代謝物）の $AUC_{0-\infty}$ に影響はみられなかった。

5) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因（外国人データ）³⁾

(1) 年齢

健康成人に、本剤40 mg を1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントの AUC_{0-24hr} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ、 $10.64 \mu M \cdot hr$ 、 $1.080 \mu M$ 及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40 mg を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントの AUC_{0-24hr} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ、 $17.88 \mu M \cdot hr$ 、 $1.336 \mu M$ 及び18.4時間であり、健康成人と比べて、 AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15 mg 及び20 mg をそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後9時間の血漿中濃度（ C_{9hr} ）は、それぞれ $0.362 \mu M$ 及び $0.321 \mu M$ で同程度であった。本剤40 mg を投与した際の薬物動態を PPK モデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントの C_{9hr} は、非高齢者に対して高齢者で約15%増加した。

(2) 性別

本剤20 mg を不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの C_{9hr} は、男性患者で $0.335 \mu M$ 及び女性患者で $0.351 \mu M$ であり、同程度であった。本剤40 mg を投与した際の薬物動態を PPK モデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントの C_{9hr} は、男性に対して女性で約5%増加した。

(3) BMI

本剤20 mg を不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの C_{9hr} は、低体重患者（BMI : 18.5 kg/m^2 未満、6例）で $0.171 \mu M$ 、標準 BMI（ 18.5 kg/m^2 以上、 25 kg/m^2 未

満、139例) の患者で $0.323\ \mu\text{M}$ 、前肥満患者 (BMI : $25\ \text{kg}/\text{m}^2$ 以上、 $30\ \text{kg}/\text{m}^2$ 未満、94例) で $0.384\ \mu\text{M}$ 及び肥満患者 (BMI : $30\ \text{kg}/\text{m}^2$ 以上、42例) で $0.353\ \mu\text{M}$ であった。本剤 $40\ \text{mg}$ を投与した際の薬物動態を PPK モデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントの $C_{9\text{hr}}$ は、標準 BMI に対して肥満患者で約19%増加した。

(4) 人種

本剤の薬物動態に白人、黒人、アジア人を含む人種は影響を及ぼさなかった。また、外国人と日本人での薬物動態は同様であった。

1.2.2.2 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法³⁾

空腹時に $10\sim 80\ \text{mg}$ を健康被験者に投与した第 I 相試験 [16 試験 (単回投与試験 12 試験、反復投与試験 4 試験)] の 321 例から得た 5,157 検体のデータセットを用いて解析を行ったところ、第 I 相試験結果を最もよく反映した最終の母集団薬物動態解析モデルは、3 コンパートメントモデルであった。

2) 吸収速度定数³⁾

最終モデル (3 コンパートメントモデル) により得られた k_a は、 $1.97\ \text{hr}^{-1}$ (%SEM : 11.4) と推定された。

3) バイオアベイラビリティ³⁾

本剤 $20\ \text{mg}$ を経口投与した際の平均絶対的バイオアベイラビリティは 62% (5~95 パーセンタイル : 55~69%) であると推定された。

4) 消失速度定数

該当資料なし

5) クリアランス³⁾

最終モデル (3 コンパートメントモデル) により得られた見かけのクリアランス CL/F は $4.81\ \text{L}/\text{hr}$ (%SEM : 4.7) と推定された。

6) 分布容積

スボレキサントの平均分布容積は約 $49\ \text{L}$ であった。

7) 血漿蛋白結合率³⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は 99.5%であった。

1.2.2.3 吸収

本剤を健康成人48例に静脈内投与（5～30 mg）及び経口投与（10～80 mg）した際の曝露量は、用量範囲での増加は用量比例性をわずかに下回って増加した。³⁾

1.2.2.4 分布

1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

1.2.2.5 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康成人男性被験者 6 例に^[14C]スボレキサント 50 mg (200 µCi) を単回経口投与したときの代謝を評価した。動物同様、ヒトにおいても、スボレキサントは代謝によって消失した。ヒトにおけるスボレキサントの主要代謝経路は、トリアゾールベンジル部位の水酸化による M9 の生成と、これに続く M9 の酸化によるカルボン酸体 (M4) の生成又は M9 のグルクロン酸抱合化による M11 の生成であると考えられた。スボレキサントを単回投与したときの血漿中の主要放射性成分は未変化体及び M9 であった。³⁾

2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

スボレキサントの代謝には主に CYP3A が関与し、CYP2C19 もわずかに関与していた。また、スボレキサントは CYP3A への阻害作用を有する (*in vitro*)。³⁾

3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトでの該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

スボレキサントの主要代謝物である M9 の OX1R 及び OX2R に対する K_i 値はそれぞれ 5.9 nM ($n=4$) 及び 2.2 nM ($n=8$) であった。*In vitro* 機能試験において、M9 は OX1R 及び OX2R に対してアンタゴニストとして作用し、その IC_{50} 値はそれぞれ 35 nM ($n=7$) 及び 79 nM ($n=10$) であった。M9 は脳内へは移行しないと考えられる。³⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

1.2.2.6 排泄

1) 排泄部位及び経路

スボレキサントの主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した [^{14}C] スボレキサントの約 66%が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は 23%であった。スボレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスボレキサント（未変化体）は投与量の 1%未満であった。（外国人データ）³⁾

2) 排泄率

「1) 排泄部位及び経路」の項を参照すること。

3) 排泄速度

尿及び便の全平均放射能回収率は、投与後 336 時間で 90%であり、放射能の大半は投与後 144 時間（82%）までに排泄された。（外国人データ）³⁾

1.2.2.7 トランスポーターに関する情報

In vitro 試験においてスボレキサント及び M9は腸管の P 糖蛋白（P-gp）を阻害する可能性があることが示されている。他のトランスポーター（BCRP、OATP1B1、OCT2）に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。

また、M9は P-gp の基質である。³⁾

表 1.2.2-6 スボレキサント及び M9 によるヒトトランスポーターの阻害定数 (IC_{50}) †

トランスポーター	基質	陽性対照阻害剤	IC_{50} (μM)	
			スボレキサント	M9
P-gp	ジゴキシシン	NS	18.7 ± 3.3	73 ± 16
BCRP	メトトレキサート	Ko143	10~15	~15
OATP1B1	ピタバスタチン	シクロスポリンA	~10	>15
OCT2	メトホルミン	デシニウム22	1.3 ± 0.3	>15

† 溶媒対照と比較して酵素活性を50%低下させるのに必要なスボレキサント又は M9濃度
NS 試験せず

1.2.3 臨床成績試験の概要

承認時までの副作用・感染症の発現状況について別紙様式2に示す。

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（1/2）

調査・試験名

原発性不眠症患者を対象としたスボレキサントの第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	254
副作用等の発現症例数	53
副作用等の発現割合	20.87%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	2 (0.79)
膿痂疹	1 (0.39)
鼻咽頭炎	1 (0.39)
代謝および栄養障害	1 (0.39)
食欲減退	1 (0.39)
精神障害	9 (3.54)
異常な夢	2 (0.79)
激越	1 (0.39)
無オルガズム症	1 (0.39)
無感情	1 (0.39)
抑うつ気分	1 (0.39)
入眠時幻覚	1 (0.39)
悪夢	3 (1.18)
神経系障害	29 (11.42)
手根管症候群	1 (0.39)
注意力障害	1 (0.39)
浮動性めまい	4 (1.57)
味覚異常	2 (0.79)
頭痛	10 (3.94)
嗜眠	1 (0.39)
片頭痛	1 (0.39)
錯感覚	1 (0.39)
睡眠時麻痺	1 (0.39)
傾眠	12 (4.72)
トンネル状視野	1 (0.39)
下肢静止不能症候群	1 (0.39)
眼障害	1 (0.39)
霧視	1 (0.39)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.39)
咽喉乾燥	1 (0.39)
胃腸障害	7 (2.76)
腹部不快感	1 (0.39)
上腹部痛	1 (0.39)
便秘	1 (0.39)
下痢	1 (0.39)
口内乾燥	2 (0.79)
消化不良	2 (0.79)
悪心	2 (0.79)

承認時までの副作用・感染症の発現状況（2/2）

調査・試験名

原発性不眠症患者を対象としたスボレキサントの第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	254
副作用等の発現症例数	53
副作用等の発現割合	20.87%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.18)
脱毛症	1 (0.39)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.39)
湿疹	1 (0.39)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.39)
筋骨格硬直	1 (0.39)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.54)
胸部不快感	1 (0.39)
疲労	6 (2.36)
異常感	1 (0.39)
倦怠感	1 (0.39)
臨床検査	6 (2.36)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.39)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.79)
血中ビリルビン増加	1 (0.39)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.39)
好中球数減少	1 (0.39)
体重増加	1 (0.39)
白血球数減少	1 (0.39)
細菌検査陽性	1 (0.39)

MedDRA/J version(20.0)

1) 安全性

(1) 後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）⁶⁾

副作用の発現割合は、本剤10 mg 群4.8% (3/62例)、本剤20 mg 群6.6% (4/61例)、本剤40 mg 群22.0% (13/59例)、本剤80 mg 群23.0% (14/61例) であった。本剤群で認められた主な副作用は、傾眠及び頭痛であった。発現割合が2%以上の副作用のうち、傾眠、頭痛及び筋力低下の発現率は、本剤10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群と比べ、本剤40 mg 群及び80 mg で高かったが、これらの副作用の大部分が軽度であり、発現割合に明らかな用量依存的な増加は認められなかった。日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルはおおむね類似しており、忍容性は全般的に良好であった。

(2) 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）⁷⁾

治療期における本剤群（承認用量群：非高齢者20 mg、高齢者15 mg、高用量群：非高齢者40 mg、高齢者30 mg）とプラセボ群での有害事象発現割合は同程度であった。副作用の発現割合は本剤群がプラセボ群より高かった。最も発現割合が高かった副作用は傾眠であった（承認用量群：4.3%、高用量群：9.9%、プラセボ群：3.1%）。プラセボ群で死亡1例が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現割合は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的な有意差はなかった。

延長期での有害事象発現割合は治療期と比べ低く、本剤群とプラセボ群で同程度であり、新たな有害事象は発現しなかった。副作用の発現割合は本剤群とプラセボ群で同様であり治療期と比べても低く、いずれかの投与群で発現率が2%以上の副作用はなかった。また、いずれの投与群でも死亡又は重篤な副作用はなかった。いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現割合は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的な有意差はなかった。

退薬期において、本剤高用量／プラセボ群で1例に重篤な副作用（心房細動）が発現した。心房細動は投与88日目のポリソムノグラフィー（PSG）検査中に発現し、3時間以内に回復したものの、治験薬の投与を中止した。

年齢別の安全性において、各投与群の高齢者及び非高齢者で同様の結果が得られた。

日本人集団においても、非日本人集団と同様、本剤の最長6ヵ月間投与での安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

(3) 第Ⅲ相有効性検証試験（029試験）⁷⁾

治療期における本剤群（承認用量群：非高齢者20 mg、高齢者15 mg、高用量群：非高齢者40 mg、高齢者30 mg）とプラセボ群での有害事象発現割合は同程度であった。副作用の発現割合は本剤群がプラセボ群より高かった。最も発現割合が高かった副作用は傾眠であ

った（承認用量群：7.9%、高用量群：9.3%、プラセボ群：2.9%）。高用量群で死亡1例が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現割合は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的な有意差はなかった。

年齢別の安全性において、各投与群の高齢者及び非高齢者で同様の結果が得られた。

(4) 第Ⅲ相試験併合解析（028及び029試験）³⁾

028試験において、治療期及び延長期（0～6ヵ月）の副作用は、本剤群（承認用量群：非高齢者20 mg、高齢者15 mg、高用量群：非高齢者40 mg、高齢者30 mg）254例中53例（20.9%）、プラセボ群384例中57例（14.8%）に認められた。本剤群の主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。

029試験において、治療期の副作用は、本剤群（承認用量群：非高齢者20 mg、高齢者15 mg、高用量群：非高齢者40 mg、高齢者30 mg）239例中58例（24.3%）、プラセボ群383例中63例（16.4 %）に認められた。本剤群の主な副作用は、傾眠（7.9%）、頭痛（4.6%）、口内乾燥（2.5%）、異常な夢（2.5%）、疲労（2.1%）であった。

(5) 長期投与試験（009試験）（外国人データ）⁸⁾

有害事象発現割合は、本剤群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）とプラセボ群で同程度であった。副作用発現割合は、本剤群の方がプラセボ群より高かった。副作用による中止の発現率も同様に、本剤群の方がプラセボ群よりやや高かった。死亡例はなく、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率は、両群で同程度であった。重篤な副作用は、本剤群1例（肺障害）、プラセボ群3例（イレウス：1例、心房細動：2例）に発現した。

(6) 薬物乱用試験（025試験）（外国人データ）⁹⁾

娯楽目的の多剤使用経験のある健康被験者を対象に、承認用量よりも高用量である本剤40、80、及び150 mgを単回投与したとき、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデム15及び30 mgと同程度であった。

(7) 反跳性不眠に関する併合解析（外国人／日本人データ）³⁾

不眠症の成人及び高齢者を対象とした第Ⅲ相試験（028及び029試験）では、本剤を3ヵ月投与終了直後の夜に実施したPSGにより測定した持続睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）により客観的評価を実施し、併合解析を行った。また、第Ⅲ相試験（009、028及び029試験）では、主観的総睡眠時間（sTST）、主観的睡眠潜時（sTSO）を退薬期の最初の3夜に実施し、併合解析を行った。なお、ベースラインに比べて悪化した患者の割合及びベースラインからの平均変化量を比較することで評価を行った。

WASOに基づく反跳性不眠の発現率は、本剤高用量／プラセボ群（33.6%）の方がプラセ

ボ／プラセボ群（24.1%）よりも高かった。本剤承認用量／プラセボ群の発現率（33.3%）の95%信頼区間（下限に0が含まれていた）は、プラセボ／プラセボ群と変わらなかった。いずれの投与群でも退薬期第1日夜の WASO はベースラインより短かった（本剤承認用量／プラセボ群：-23.0分、本剤高用量／プラセボ群：-19.8分、プラセボ／プラセボ群：-31.8分）。

LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、本剤／プラセボ群とプラセボ／プラセボ群で同程度であった（本剤承認用量／プラセボ群：18.3%、本剤高用量／プラセボ群：16.8%、プラセボ／プラセボ群：16.4%）。退薬期第1日夜の LPS は、退薬期においても、ベースラインから短縮した（本剤承認用量／プラセボ群：-34.5分、本剤高用量／プラセボ群：-33.6分、プラセボ／プラセボ群：-32.7分）。

sTST に基づく退薬期の最初の3夜における反跳性不眠の発現率は、プラセボ／プラセボ群（37.2%）に比べて本剤高用量／プラセボ群（48.5%）で高く、第1日、第2日及び第3日夜にも差が認められた。本剤承認用量／プラセボ群（41.3%）とプラセボ／プラセボ群との間には、第1日、第2日又は第3日夜のいずれでも差は認められなかった。sTST の平均変化量は、すべての投与群及び評価時点でベースラインから延長した。

sTSO に基づく退薬期の最初の3夜における反跳性不眠の発現率は、投与群間で差は認められなかった（本剤承認用量／プラセボ群：36.2%、本剤高用量／プラセボ群：37.7%、プラセボ／プラセボ群：34.0%）。sTSO の平均変化量は、本剤承認用量／プラセボ群の第1日夜の sTSO はベースラインと同程度であったが、その他すべての投与群及び評価時点でベースラインから短縮した。

(8) 退薬症候に関する併合解析（外国人／日本人データ）³⁾

退薬症候は、退薬期での電子日誌による退薬症候調査票（Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire）で評価した。治療期の最終投与日をベースラインとし、退薬期の最初の3夜の電子日誌で評価した。いずれの退薬期の評価でも、退薬症候調査票の項目が新たに発現した場合又はベースラインと比較して悪化した場合、症候ありと定義した。3項目以上の退薬症候が認められた場合、その患者で退薬症候があると定義した。第Ⅲ相試験の3試験（028、029及び009試験）の患者集団に対して併合解析を実施し、本剤／プラセボ群と本剤／本剤群を比較したところ、本剤の投与中止後に発現した退薬症候については、本剤の用量又は退薬症候の発現時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められず、投与群間に顕著な差は認められなかった。

2) 有効性

(1) 後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）⁶⁾

原発性不眠症患者（n = 254、うち日本人34例）を対象に、スボレキサン[®]4用量の安全性、忍容性及び有効性を検討した。プラセボ及びスボレキサン[®]4用量のうちいずれかを服用する、4通りの独立した2つの治療期からなる2期クロスオーバー試験であり、適格性を確認した患者をスボレキサン[®]・プラセボ、又はプラセボ・スボレキサン[®]の順序でスボレキサン[®]4用量（10、20、40及び80 mg）のうちいずれかの用量に、二重盲検下（社内割付）で割り付けた。治療期Ⅰ期及びⅡ期はそれぞれ4週間で、治療期Ⅰ期開始前には、単盲検下でプラセボ観察期を、治療期Ⅰ期及びⅡ期の間には単盲検下のプラセボウォッシュアウト期を設定した。

主要評価項目である睡眠効率（SE）において、第1日夜及び第4週時夜の SE（%）は、本剤のすべての用量で、プラセボに対して統計的に優越性を示した。

副次評価項目である中途覚醒時間（WASO）及び持続睡眠潜時（LIPS）の結果は以下のとおりであった。

WASO（分）：治療期第1日夜及び第2週時夜の WASO は、本剤のすべての用量で、プラセボに対して統計的に優越性を示した。

LIPS（分）：本剤のいずれの用量でもプラセボに対して統計的な優越性を示さなかった。しかし、数値的には本剤のすべての用量で短縮しており、複数の用量（第1日夜80 mg 及び 40 mg、第4週20 mg）でプラセボと比較し名目上の有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。

日本人集団は SE、WASO 及び LPS において、全集団と一貫性を示した。

(2) 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）⁷⁾

原発性不眠症患者（非高齢者及び高齢者）（n = 1,022、うち日本人247例）を対象に、質問票及び PSG を用いた多施設共同無作為化二重盲検（社内割付）プラセボ対照並行群間試験であり、スボレキサン[®]の安全性、忍容性及び有効性を検討した。患者は、質問票のみを実施する集団（Q コホート）又は PSG 測定及び質問票を実施する集団（PQ コホート）のいずれかに登録され、スクリーニング期（2週間の単盲検のプラセボ観察期を含む）後、3 : 2 : 3 の割付比でスボレキサン[®]高用量（非高齢者 : 40 mg、高齢者 : 30 mg）、スボレキサン[®]低用量（非高齢者 : 20 mg、高齢者 : 15 mg）又はプラセボに割り付けた。二重盲検治療期は3ヵ月間とした。本試験には任意の3ヵ月間の二重盲検延長期及び治療期終了後の1週間の二重盲検退薬期（治療期の終了時、又は患者が延長期に参加した場合は延長期の終了時のいずれかに実施）を設定した。

主要評価項目（1ヵ月時及び3ヵ月時）及び副次評価項目（第1週又は第1日夜、承認用量群の第1週又は第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時）の本剤高用量群の各評価項目のベースラインからの変化量の結果は以下のとおりであった。

主観的総睡眠時間（sTSTm）（分）：本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラ

セボ群に対して優越性を示した ($P<0.00001$)。また、本剤承認用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボ群と比較し、有意な改善を示した ($P<0.025$)。 (FAS-e-diary)

WASO (分) : ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜で、プラセボ群に対して優越性を示した ($P<0.00001$)。また、本剤承認用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜で、プラセボ群と比較し、有意な改善を示した ($P<0.0001$)。 (FAS-PSG)

主観的睡眠潜時 (sTSOm) (分) : ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週で、プラセボ群に対して優越性を示した ($P<0.01$)。また本剤承認用量群は、第1週及び3ヵ月時でプラセボ群と比較し、名目上の P 値に基づき有意な改善を示した ($P<0.05$)。 (FAS-e-diary)

客観的持続睡眠潜時 (LPS) (分) : ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜でプラセボ群に対して優越性を示した ($P<0.001$)。また本剤承認用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜でプラセボ群と比較し、名目上の P 値に基づき有意な改善を示した ($P<0.01$)。 (FAS-PSG)

日本人集団は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週の sTSTm 及び sTSOm のベースラインからの変化量において、全集団と一貫性を示した。

(3) 第Ⅲ相有効性検証試験 (029試験) ⁷⁾

原発性不眠症患者 (非高齢者及び高齢者) ($n=1,019$) を対象に、質問票及び PSG を用いた多施設共同無作為化二重盲検 (社内割付) プラセボ対照並行群間試験であり、スボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した。患者は、Q コホート又は PQ コホートのいずれかに登録され、スクリーニング期 (2週間の単盲検のプラセボ観察期を含む) 後、Q コホートは1:1:1、PQ コホートは2:1:2の割付比でスボレキサント高用量 (非高齢者: 40 mg、高齢者: 30 mg)、スボレキサント低用量 (非高齢者: 20 mg、高齢者: 15 mg) 又はプラセボに割り付けた。二重盲検治療期は3ヵ月間とした。本試験には治療期終了後の1週間の二重盲検退薬期 (治療期の終了時、又は患者が延長期に参加した場合は延長期の終了時のいずれかに実施) を設定した。

主要評価項目 (1ヵ月時及び3ヵ月時) 及び副次評価項目 (第1週又は第1日夜) の本剤高用量群の各評価項目のベースラインからの変化量の結果は以下のとおりであった。

sTSTm (分) : 本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボ群に対して優越性を示した ($P<0.00001$)。また、本剤承認用量群は、名目上の P 値より、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボ群より改善した ($P<0.00005$)。 (FAS-e-diary)

WASO (分) : 本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜で、プラセボ群に対して優越性を示した ($P<0.00001$)。また、本剤承認用量群は、名目上の P 値より、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜でプラセボ群より改善した ($P<0.00001$)。 (FAS-PSG)

sTSOm (分) : 本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週で、プラセボ群に対して優

越性を示した ($P<0.00005$)。また、本剤承認用量群は、名目上の P 値より、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボより改善した ($P<0.05$)。(FAS-e-diary)

LPS (分)：本剤高用量群は、1ヵ月時及び第1日夜でプラセボ群に対して優越性を示したが ($P<0.00005$)、3ヵ月時では優越性を示さなかった ($P=0.26510$)。また、本剤承認用量群は、名目上の P 値より、1ヵ月時及び第1日夜でプラセボより改善がみられたが ($P<0.05$)、3ヵ月時ではプラセボ群との間に差が認められなかった ($P=0.93219$)。(FAS-PSG)

(4) 第Ⅲ相試験併合解析 (028及び029試験) ³⁾

原発性不眠症患者 (高齢者及び非高齢者) ($n = 2,030$ 、うち日本人247例) を対象とし、主要及び副次評価項目での群間差 (本剤高用量群とプラセボ群及び本剤承認用量群とプラセボ群) をより適切に推定し、背景因子間の一貫性をより正確に評価するため、028及び029試験の3ヵ月間の治療期のデータを併合解析した。本剤承認用量 (18歳以上65歳未満: 20 mg、65歳以上: 15 mg)、高用量 (18歳以上65歳未満: 40 mg、65歳以上: 30 mg)、あるいはプラセボを3ヵ月間1日1回就寝前に投与した〔治療期〕の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3ヵ月間設けた。

主要評価項目 (1ヵ月時及び3ヵ月時) 及び副次評価項目 (第1週又は第1日夜) の本剤高用量群の各評価項目のベースラインからの変化量の結果は以下のとおりであった。

sTSTm (分)：本剤高用量群では、3ヵ月時の主観的評価項目 (sTSTm) がプラセボ群と比較し22.1分延長し、改善効果が認められた ($P<0.00001$)。本剤承認用量では、プラセボ群と比較し16.0分延長し、改善効果が認められた ($P<0.00001$)。

WASO (分)：本剤高用量群では、3ヵ月時の客観的評価項目 (WASO) がプラセボ群と比較し25.9分短縮し、改善効果が認められた ($P<0.00001$)。本剤承認用量では、プラセボ群と比較し23.1分短縮し、改善効果が認められた ($P<0.00001$)。

sTSOm (分)：本剤高用量群では、3ヵ月時の主観的評価項目 (sTSOm) がベースラインから29.8分 (ベースライン値の42%) 短縮し、ベースラインからの変化量のプラセボ群と比較し10.8分短縮し、改善効果を示した ($P<0.00001$)。本剤承認用量群では、プラセボ群と比較し5.9分短縮し、改善効果を示した ($P=0.00675$)。

LPS (分)：本剤高用量群では、3ヵ月時の客観的評価項目 (LPS) がプラセボと比較し6.4分短縮し、改善効果を示した ($P=0.00235$)。本剤承認用量群では、3ヵ月時の LPS ($P=0.06205$) を除くすべての評価項目及び評価時点で P 値 <0.02 であった。

(5) 長期投与試験 (009試験) (外国人データ) ⁸⁾

原発性不眠症患者 (高齢者及び非高齢者) ($n = 781$) を対象とし、質問票を用いて実施した多施設共同無作為化二重盲検 (社内割付) プラセボ対照並行群間試験であり、スボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した。スクリーニング期間 (1週間の単盲検プラセボ観察期を含む) 後、2:1の割付比でスボレキサント (非高齢者: 40 mg、高齢者: 30 mg) 又はプラセボに割り付け、1日1回 (就寝前) 投与した。二重盲検治療期は12ヵ月間とした。

この12ヵ月間の治療期を完了した患者を、2ヵ月間の二重盲検退薬期に組み入れ、退薬症候及び反跳性不眠の発現、及び12ヵ月間投与以降のスボレキサントの治療効果を評価した。12ヵ月間の治療期でスボレキサントを投与された患者は、2ヵ月間の退薬期では1:1の比でスボレキサント又はプラセボに割り付けた。治療期でプラセボを投与された患者は、退薬期でもプラセボを継続投与した。

有効性の主要評価項目として本剤の最長12ヵ月間投与の忍容性を評価し、副次評価項目として sTSTm 及び sTSOm を設定した。

最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）の sTSTm のベースラインからの変化量（睡眠維持効果）を混合効果モデル（本剤群 n = 517、プラセボ群 n = 254）で解析した結果、本剤群はプラセボ群に対して優越性を示した（ $P < 0.0001$ ）。本剤群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は22.7（16.4, 29.0）分であった。さらに、最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）の sTSOm のベースラインからの変化量（入眠効果の改善）を混合効果モデルで解析した結果、本剤群はプラセボ群に対して優越性を示した（ $P = 0.0002$ ）。本剤群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は-9.5（-14.6, -4.5）分であった。

sTSTm 及び sTSOm について、12ヵ月間の治療期の1ヵ月ごとの有効性を検討した。本剤群の sTSTm（睡眠維持効果の評価項目）及び sTSOm（入眠効果の評価項目）は12ヵ月間にわたりプラセボ群より改善していた。12ヵ月間の治療期のベースラインからの変化量の、本剤群とプラセボ群との差の範囲は、sTSTm が22.6～30.3分（P 値はすべて0.0001未満）、sTSOm が-6.7～-10.3分（P 値はすべて0.05未満）であった。

1.2.4 承認条件

承認条件及び指示された承認付帯事項はなかった。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1) 承認事項の一部変更

再審査期間中に承認事項の一部変更は行っていない。

2) 剤形追加

再審査期間中に剤形追加は実施していない。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯について別紙様式3に示す。

別紙様式3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016年11月	「ベルソムラ®錠10mg」の医薬品製造販売承認に伴い、用法・用量に関連する使用上の注意及び相互作用（併用注意）の項に、中等度の CYP3A 阻害剤併用時に10 mg への減量を考慮する旨を追記 上記改定に伴い、重要な基本的注意の項から中等度の CYP3A 阻害剤併用時の注意を削除	自主改訂
2018年11月	その他の副作用の項に「動悸」「不安」「激越」を追記	自主改訂
2020年1月	「サキナビル（インビラーゼ）」、「インジナビル（クリキシバン）」、「テラプレビル（テラビック）」の販売中止に伴い、禁忌及び相互作用（併用禁忌）の項から、当該製品を削除 その他の副作用の項に「皮膚及び皮下組織障害」の項を新設し「そう痒症」を追記	自主改訂
2021年2月	その他の副作用の項に「胃腸障害」の項を新設し「悪心」「嘔吐」を追記	自主改訂
2021年12月	相互作用（併用禁忌）の項に「ポサコナゾール」を追記	令和3年12月17日付 薬生安発1217第2号

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式4に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯を表1.3.3-1に示す。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯 (1/2)

変更年月	活動項目	活動内容	変更概要
2014年10月	—	—	初版作成
2015年4月	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材の作成、配布	記載を追加
	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスクの一部記載整備
	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	使用成績調査開始に伴う実施計画書等の記載整備
2015年8月	追加の医薬品安全監視活動及び追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	使用成績調査の開始
2016年2月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）
2016年3月	—	—	組織体制の変更
2016年6月	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	使用成績調査の登録期間の延長（軽微な変更）
2016年7月	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	使用成績調査の登録期間の一部修正
	—	—	代表取締役社長名を変更
2016年11月	品目の概要	—	10 mg 錠承認に伴う記載整備
	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	10 mg 錠承認に伴う変更
2018年2月	—	—	組織体制の変更
2018年4月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）
2019年4月	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	使用成績調査の業務委託先の社名変更（軽微な変更）
2019年7月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）
2019年9月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）
2020年1月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）

表1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯 (2/2)

変更年月	活動項目	活動内容	変更概要
2020年9月	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）の変更（軽微な変更）
2021年1月	—	—	代表取締役社長名を変更
	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更
2021年8月	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（軽微な変更）
2021年12月	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）の変更
2022年7月	—	—	組織体制の変更（軽微な変更）
2022年8月	—	—	通知に基づく様式変更（軽微な変更）

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響	・高齢者への投与 ・ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等） ・睡眠時随伴症、夢遊症 ・自殺念慮、自殺行動 ・依存性 ・摂食行動に対する影響 ・他の不眠症治療薬との併用 ・呼吸機能障害患者への投与	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・日常診療下での本剤の有効性		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・使用成績調査	・市販直後調査 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資材（ベルソムラ[®]錠を服用される患者さんへ）の作成、配布

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要を別紙様式5に示す。
なお、本剤は製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験を実施していないため、別紙様式6及び別紙様式7は該当なしである。

別紙様式5

使用成績調査の概要

調査の名称：ベルソムラ®錠10mg、15mg、20mg 使用成績調査	
目的	本調査は日常の診療下での、ベルソムラ®錠10mg、15mg、20mg（一般名スボレキサント；以下、合わせて本剤と略す）の有効性及び安全性に関する情報を検出又は確認する。
安全性検討事項	【重要な特定されたリスク】 1. 自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響 【重要な潜在的リスク】 1. 高齢者への投与 2. ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等） 3. 睡眠時随伴症、夢遊症 4. 自殺念慮、自殺行動 5. 依存性 6. 摂食行動に対する影響 7. 他の不眠症治療薬との併用 8. 呼吸機能障害患者への投与 【重要な不足情報】 該当なし また、重点調査項目として、傾眠について調査することとした。
有効性に関する検討事項	主要評価項目：全般改善度（医師の評価、患者の印象） 副次的評価項目：臨床症状（総睡眠時間、入眠潜時）
調査方法	プロスペクティブな中央登録方式
対象患者	以下の本剤の効能・効果にしたがって当該医薬品を使用する患者 ＜本剤の効能・効果＞ 不眠症
実施期間	調査期間：2015年7月21日～2019年7月20日（4年間） 登録期間：2015年7月21日～2016年9月30日（約1年2ヵ月）
目標症例数	3,000症例
観察期間	原則として、本剤投与開始後1ヵ月間を観察期間とした。なお、本剤投与開始後1ヵ月時点で投与継続している患者については、最長本剤投与開始後6ヵ月までを観察する。最長6ヵ月の観察期間満了前に投与を終了又は中止した症例については、投与終了又は中止後30日までを観察した。
実施施設数	884施設
収集症例数	3,428症例
安全性解析対象症例数	3,250症例
有効性解析対象症例数	2,665症例
備考	2016年9月13日に製造販売承認を取得した10 mg 錠は、同年12月15日発売後、本調査の対象とした。 実施計画書の改訂： 2015年4月10日 第2版 ・ 使用成績調査開始に伴う記載整備 2015年6月4日 第2.1版 ・ 補助データの収集を追記、記載整備 2016年3月1日 第3版 ・ 社内組織体制の変更 2016年6月3日 第4版 ・ 登録期間の軽微な延長 2016年7月28日 第5版 ・ 社内組織体制の変更 ・ 登録期間の一部修正 2016年9月13日 第6版 ・ 10 mg 錠承認に伴う更新、記載整備 2019年4月16日 第7版 ・ 業務委託先の社名変更

別紙様式6

製造販売後データベース調査の概要

該当なし。

別紙様式7

製造販売後臨床試験の概要

該当なし。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

再審査期間に実施した追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式8に示す。

別紙様式8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査	
目的	本剤の販売開始後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症（副作用等）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。
安全性検討事項	－
具体的な方法	医薬情報担当者は、本剤の納入が予定される医療機関の医師、薬剤師を訪問して、適正使用情報を提供するとともに、文書を用いて本剤の説明を実施した。納入後は、本剤が納入されたすべての医療機関に対して、納入後2ヵ月間はおおむね2週間に1回の頻度で、その後は市販直後調査期間終了までおおむね1ヵ月に1回の頻度で適宜訪問し、適正使用情報を提供するとともに、文書を用いて本剤の説明及び重篤な副作用等が発生した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう注意喚起及び協力依頼を行った。
実施期間	本剤の販売開始日（2014年11月26日）～2015年5月25日
備考	－

活動の名称：医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響、高齢者への投与、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）、睡眠時随伴症、夢遊症、自殺念慮、自殺行動、依存性、摂食行動に対する影響、他の不眠症治療薬との併用、呼吸機能障害患者への投与
具体的な方法	「適正使用ガイド」を作成し提供する。
実施期間	本剤の販売開始日（2014年11月26日）から継続中
備考	添付資料2.4.2.

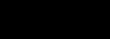
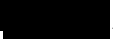
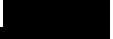
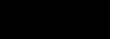
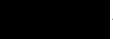
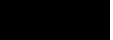
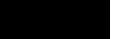
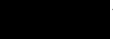
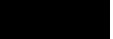
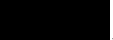
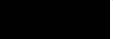
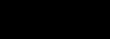
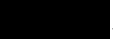
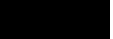
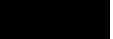
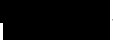
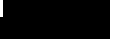
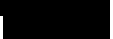
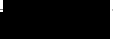
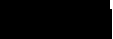
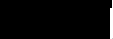
活動の名称：患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
目的	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響に関する情報を患者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響
具体的な方法	患者向け資材により提供する。
実施期間	本剤の販売開始日（2014年11月26日）から継続中
備考	添付資料2.4.2.

1.3.4 国内における使用状況

1) 出荷数量の推移

再審査期間中の安全性定期報告書提出単位の出荷数量を表 1.3.4-1 に示す。

表 1.3.4-1 再審査期間中の本剤出荷数量の推移

年次 (安全性定期報告)	期間	出荷数量
第1回	2014年8月13日～2015年2月12日	ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第2回	2015年2月13日～2015年8月12日	ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第3回	2015年8月13日～2016年2月12日	ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第4回	2016年2月13日～2016年8月12日	ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第5回	2016年8月13日～2017年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第6回	2017年8月13日～2018年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第7回	2018年8月13日～2019年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第8回	2019年8月13日～2020年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第9回	2020年8月13日～2021年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第10回	2021年8月13日～2022年8月12日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
第10回以降	2022年8月13日～2022年9月25日	ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠
再審査期間中の 合計		ベルソムラ®錠10mg :  錠 ベルソムラ®錠15mg :  錠 ベルソムラ®錠20mg :  錠

2) 推定使用患者数の推移

再審査期間中の推定使用患者数（出荷量から類推した患者数）を表 1.3.4-2 に示す。

表 1.3.4-2 再審査期間中の推定使用患者数

(1) 再審査期間中の総出荷数量	■錠
(2) 1症例1年間の総投与量	365.25錠（1日1回1錠）
(3) 販売年数	7.83年（2014年11月26日～2022年9月25日）
1年あたりの推定患者数	$\begin{aligned} & \text{総出荷数量 (1)} \div \text{1症例1年間の総投与量 (2)} \div \text{販売年数 (3)} \\ & = \frac{\text{■錠}}{365.25\text{錠}} \div 7.83\text{年} \\ & = \frac{\text{■}}{7.83} \text{人} \\ & \approx \text{■} \text{万人} \end{aligned}$

1.3.5 外国における承認、販売状況

2022年8月12日時点において、Suvorexant（一般名）は、5ヵ国で市販（販売）許可・承認されている。

主な販売国は、アメリカ（承認年月日：2014年8月13日[†]、含量：5 mg、10 mg、15 mg、20 mg）、オーストラリア（承認年月日：2016年11月16日、含量：15 mg、20 mg）、チリ（承認年月日：2016年12月13日、含量：10 mg、15 mg、20 mg）、カナダ（承認年月日：2018年11月29日、含量：5 mg、10 mg、15 mg、20 mg）、コロンビア（承認年月日：2018年11月28日、含量：15 mg、2018年11月29日、含量：10 mg、20 mg）であり、いずれも効能・効果は不眠症、用法・用量は非高齢者の場合は20 mg、高齢者の場合は15 mg、軽度から中等度のアルツハイマー病患者の場合は10～20 mg である。

[†]：国際誕生日

1.4 安全性に関する検討

有害事象名として「ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）」の基本語（以下、PT）を使用した。なお、有害事象用語を MedDRA/J で同一の PT に集約される場合を同一の有害事象とし、同一症例に同一有害事象（PT）が複数回発現した場合、これらを1例1件として集計した。MedDRA version は、（使用成績調査については24.0、それ以外は）25.0にて集計した。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

1) 副作用・感染症の発現症例収集状況

(1) 副作用の発現症例収集状況

再審査期間中に6,921例10,347件の副作用情報を収集した。

再審査期間中に収集した器官別大分類副作用発現状況を表1.4.1-1に示す。

再審査期間中に収集した副作用において構成比の高い器官別大分類項目は、「神経系障害」31.09%、「精神障害」29.54%、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.78%、「胃腸障害」6.49%、「皮膚および皮下組織障害」3.27%の順であった。

重篤な副作用において構成比の高い器官別大分類項目は「精神障害」24.60%、「神経系障害」23.30%、「一般・全身障害および投与部位の状態」7.67%、「傷害、中毒および処置合併症」5.64%、「腎および尿路障害」5.21%、「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」が各4.78%、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3.76%の順であった。

表 1.4.1-1 再審査期間中に収集した器官別大分類副作用発現状況

器官別大分類 (SOC)	重篤 (例数)	構成比 (%)	非重篤 (例数)	構成比 (%)	総計 (例数)	構成比 (%)
感染症および寄生虫症	33	4.78	66	0.68	99	0.96
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）	7	1.01	1	0.01	8	0.08
血液およびリンパ系障害	7	1.01	6	0.06	13	0.13
免疫系障害	6	0.87	1	0.01	7	0.07
内分泌障害	7	1.01	3	0.03	10	0.10
代謝および栄養障害	13	1.88	98	1.01	111	1.07
精神障害	170	24.60	2,887	29.88	3,057	29.54
神経系障害	161	23.30	3,056	31.63	3,217	31.09
眼障害	5	0.72	130	1.35	134	1.30
耳および迷路障害	6	0.87	54	0.56	60	0.58
心臓障害	33	4.78	138	1.43	171	1.65
血管障害	5	0.72	61	0.63	66	0.64
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	3.76	126	1.30	152	1.47
胃腸障害	12	1.74	660	6.83	672	6.49
肝胆道系障害	17	2.46	39	0.40	56	0.54
皮膚および皮下組織障害	15	2.17	323	3.34	338	3.27
筋骨格系および結合組織障害	11	1.59	166	1.72	177	1.71
腎および尿路障害	36	5.21	162	1.68	198	1.91
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.00	1	0.01	1	0.01
生殖系および乳房障害	2	0.29	38	0.39	40	0.39
先天性、家族性および遺伝性障害	3	0.43	2	0.02	5	0.05
一般・全身障害および投与部位の状態	53	7.67	1,270	13.15	1,322	12.78
臨床検査	16	2.32	283	2.93	298	2.88
傷害、中毒および処置合併症	39	5.64	82	0.85	119	1.15
外科および内科処置	8	1.16	5	0.05	13	0.13
社会環境	0	0.00	2	0.02	2	0.02
製品の問題	0	0.00	1	0.01	1	0.01
総計	691	-	9,661	-	10,347	-

(2) 感染症の発現症例収集状況

再審査期間中に感染症発現症例の収集はなかった。

2) 重篤な副作用の発現状況

再審査期間中に収集した 6,921 例 10,347 件の副作用のうち、重篤な副作用は 529 例 691 件であり、全副作用収集体数に占める割合は 6.68% (691/10,347 件) であった。その内訳を表 1.4.1-2 に示す。

また、重篤な副作用のうち 5.35% (37/691 件) が使用上の注意から予測できる副作用であった。

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (1/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
感染症および寄生虫症	* 蓄膿	2
	* 腸球菌性菌血症	1
	* 消化器カンジダ症	1
	* インフルエンザ	1
	* 食道カンジダ症	2
	* 肺炎	6
	* 誤嚥性肺炎	4
	* ウイルス性肺炎	1
	* 結核	2
	* 尿路感染	1
	* ヘリコバクター感染	11
	* シュードモナス感染	1
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)	* 乳癌	1
	* 結腸癌	1
	* 悪性新生物	2
	* 肺の悪性新生物	1
	* 咽頭新生物	1
	* 頭頸部癌	1
血液およびリンパ系障害	* 無顆粒球症	2
	* 貧血	1
	* 発熱性好中球減少症	1
	* 骨髄抑制	1
	* 血小板減少症	1
	* 出血性素因	1
免疫系障害	* アナフィラキシー反応	4
	* アナフィラキシー様反応	1
	* 薬物過敏症	1
内分泌障害	* 高プロラクチン血症	1
	* 下垂体機能低下症	1
	* 甲状腺機能低下症	1
	* 抗利尿ホルモン不適合分泌	4
代謝および栄養障害	* 脱水	1
	* コントロール不良の糖尿病	1
	* 高カリウム血症	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (2/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
代謝および栄養障害	* 低カリウム血症	5
	* 低ナトリウム血症	3
	* 栄養補給障害	1
	* 食欲減退	1
精神障害	激越	2
	不安	1
	* 双極 1 型障害	1
	* 自殺既遂	6
	* 錯乱状態	2
	* 譫妄	67
	* うつ病	4
	* 失見当識	1
	* 解離性障害	1
	* 薬物依存	1
	* 摂食障害	2
	幻覚	3
	* 幻覚	14
	幻聴	1
	* 幻聴	5
	* 幻視	3
	入眠時幻覚	2
	* 覚醒時幻覚	1
	* 初期不眠症	1
	* 不眠症	4
	* 故意の自傷行為	1
	* 易刺激性	2
	悪夢	4
	* 被害妄想	1
	* 徘徊癖	1
	* 落ち着きのなさ	1
	* 統合失調症	1
	* 自殺念慮	12
	* 自殺企図	13
	* 思考途絶	1
	* 双極性障害	3
	* コミュニケーション障害	1
	* 異常行動	1
	* 精神症状	1
	* 睡眠異常	1
	* 睡眠の質低下	2
	レム睡眠行動障害	1
	* 持続性抑うつ障害	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (3/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
神経系障害	* 無動	1
	* 意識変容状態	19
	* 健忘	2
	* 前向性健忘	2
	* 失語症	1
	* ベル麻痺	1
	* カタプレキシー	2
	* 脳出血	1
	* 脳梗塞	6
	* 昏睡	2
	* 認知症	5
	* アルツハイマー型認知症	1
	* 意識レベルの低下	19
	* 注意力障害	1
	浮動性めまい	6
	* ジスキネジア	3
	* 脳症	1
	* てんかん	4
	* 全身性強直性間代性発作	1
	* 過眠症	1
	* 感覚鈍麻	1
	* 筋緊張低下	1
	* 判断力低下	1
	* 白質脳症	1
	* 意識消失	13
	* 記憶障害	1
	* 精神的機能障害	4
	* 運動障害	1
	* ミオクロヌス	1
	* ナルコレプシー	3
	* 悪性症候群	4
	* 麻痺	3
	* 反回神経麻痺	1
	* 痙攣発作	15
	睡眠時麻痺	2
	傾眠	9
	* 昏迷	1
	* くも膜下出血	2
	* 失神	2
	* 振戦	4
	* 脳圧低下	1
	* 突発的睡眠	2
	* ラクナ梗塞	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (4/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
神経系障害	* 認知障害	1
	* 代謝性脳症	1
	* 頭部動揺	1
	* 言語障害	1
	* 鎮静合併症	3
	* 患者の逃げ出し	1
眼障害	* 眼部腫脹	1
	* 緑内障	2
	* 突然視力消失	1
	* 眼瞼腫脹	1
耳および迷路障害	* メニエール病	2
	* 回転性めまい	1
	* 聴力低下	2
	* 内耳障害	1
心臓障害	* 急性心筋梗塞	1
	* 狭心症	3
	* 不整脈	7
	* 心房細動	1
	* 徐脈	9
	* 心停止	2
	* 心不全	2
	* 急性心不全	1
	* 慢性心不全	1
	* 心筋炎	1
	* 動悸	2
	* 心室性期外収縮	2
	* 心室細動	1
血管障害	* 高血圧	1
	* 低血圧	2
	* ショック	1
	* 血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 誤嚥	1
	* 喘息	1
	* 息詰まり	1
	* 咳嗽	1
	* 呼吸困難	3
	* 肺気腫	1
	* 過換気	1
	* 間質性肺疾患	7
	* 咽頭出血	1
	* 呼吸抑制	7
	* 呼吸障害	1
	* 呼吸不全	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (5/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
胃腸障害	* 嚥下障害	1
	* 胃腸出血	1
	* メレナ	2
	* 口腔内出血	1
	悪心	1
	* 食道炎	1
	嘔吐	1
	* 亜イレウス	1
	* 舌根沈下	2
	* 胃痙	1
肝胆道系障害	* 肝機能異常	9
	* 肝炎	1
	* 急性肝炎	1
	* 劇症肝炎	1
	* 肝障害	3
	* 薬物性肝障害	2
皮膚および皮下組織障害	* 褥瘡性潰瘍	1
	* 薬疹	1
	* 多形紅斑	4
	* 皮下出血	2
	* 多汗症	1
	* 類天疱瘡	2
	そう痒症	1
	* 発疹	1
	* スティーヴンス・ジョンソン症候群	1
	* 中毒性皮疹	1
筋骨格系および結合組織障害	* 膠原病	1
	* 筋固縮	1
	* 筋力低下	1
	* 横紋筋融解症	5
	* 運動性低下	1
	* 脊椎障害	1
	* 抗合成酵素症候群	1
腎および尿路障害	* 排尿困難	1
	* 血尿	1
	* ネフローゼ症候群	1
	* 頻尿	1
	* 腎不全	2
	* 腎尿細管障害	1
	* 膀胱出血	1
	* 尿閉	15
	* 尿細管間質性腎炎	2
	* 尿路出血	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧 (6/7)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数
腎および尿路障害	* 腎機能障害	8
	* 急性腎障害	2
生殖系および乳房障害	* 女性化乳房	1
	* 勃起不全	1
先天性、家族性および遺伝性障害	* 骨形成不全症	1
	* 合指症	1
	* 腎無形成	1
一般・全身障害および投与部位の状態	* 無力症	1
	* 胸部不快感	1
	* 胸痛	1
	* 死亡	8
	* 薬物相互作用	1
	* 歩行不能	1
	* 低体温	1
	* 足のもつれ	1
	* 倦怠感	1
	* 壊死	1
	* 末梢性浮腫	1
	* 有害事象	32
	* 口腔内泡沫	1
	* 多臓器機能不全症候群	2
臨床検査	* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	* 血中クレアチニン増加	1
	* 血圧低下	3
	* 癌胎児性抗原増加	1
	* 薬物濃度減少	1
	* 好酸球数増加	1
	* 好中球数減少	2
	* プロトロンビン時間延長	1
	* 白血球数減少	1
	* 肺機能検査異常	2
傷害、中毒および処置合併症	* アルコール中毒	1
	* 顔面骨骨折	1
	* 転倒	10
	* 大腿骨頸部骨折	3
	* 大腿骨骨折	3
	* 骨折	2
	* 上腕骨骨折	2
	* 橈骨骨折	1
	* 肋骨骨折	1
	* 交通事故	1

表 1.4.1-2 再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧（7/7）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）		例数
傷害、中毒および処置合併症	*	脊椎圧迫骨折	2
	*	硬膜下血腫	1
	*	硬膜下出血	1
	*	挫傷	1
	*	脳挫傷	1
	*	神経損傷	1
	*	皮膚裂傷	1
	*	頭蓋骨骨折	1
	*	上肢骨折	2
	*	各種物質毒性	3
外科および内科処置	*	胃瘻造設術	1
	*	胃腸管挿入	1
	*	入院	6

*：使用上の注意から予測できない副作用

(1) 使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知で重篤な副作用は、515例654件であった。主な未知で重篤な副作用は譫妄67例、有害事象32例、意識変容状態及び意識レベルの低下が各19例、尿閉及び痙攣発作が各15例であった。未知で重篤な副作用の発現状況を別紙様式9に示す。また、未知で重篤な副作用の一覧を表1.4.1-3に示す。

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧（1/16）

最新プライマリ SOC（日）	最新 PT（日）	性別	年齢	発現までの日数	転帰
感染症および寄生虫症	蓄膿	女性	71歳	不明	不明
	蓄膿	女性	60歳台	不明	不明
	腸球菌性菌血症	男性	61歳	28日	不明
	消化器カンジダ症	女性	21歳	不明	不明
	インフルエンザ	女性	不明	不明	不明
	食道カンジダ症	女性	成人	不明	不明
	食道カンジダ症	女性	51歳	不明	不明
	肺炎	男性	71歳	11日	不明
	肺炎	女性	81歳	11日	死亡
	肺炎	女性	80歳台	不明	不明
	肺炎	女性	80歳台	不明	不明
	肺炎	女性	71歳	3日	軽快
	肺炎	男性	81歳	不明	不明
	誤嚥性肺炎	男性	81歳	不明	死亡
	誤嚥性肺炎	男性	81歳	不明	不明
	誤嚥性肺炎	男性	高齢者	不明	不明
	誤嚥性肺炎	女性	31歳	170日	回復
	ウイルス性肺炎	男性	61歳	28日	不明
	結核	女性	81歳	10日	不明
	結核	女性	71歳	不明	不明
	尿路感染	女性	80歳台	不明	不明
	ヘリコバクター感染	不明	不明	不明	不明
	ヘリコバクター感染	不明	不明	不明	不明
	ヘリコバクター感染	男性	41歳	不明	不明
	ヘリコバクター感染	男性	71歳	不明	不明
	ヘリコバクター感染	女性	成人	不明	不明
	ヘリコバクター感染	女性	不明	不明	不明
	ヘリコバクター感染	女性	不明	不明	不明
	ヘリコバクター感染	女性	71歳	不明	不明
	ヘリコバクター感染	男性	61歳	不明	不明
	ヘリコバクター感染	男性	40歳台	不明	不明
	ヘリコバクター感染	男性	61歳	不明	不明
	シュドモナス感染	女性	不明	不明	不明
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）	乳癌	女性	71歳	不明	不明
	結腸癌	男性	71歳	不明	不明
	悪性新生物	不明	成人	不明	死亡
	悪性新生物	不明	成人	不明	死亡

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (2/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
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)	肺の悪性新生物	男性	81歳	26日	死亡
	咽頭新生物	女性	70歳台	不明	不明
	頭頸部癌	不明	81歳	不明	死亡
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	男性	81歳	18日	死亡
	無顆粒球症	女性	71歳	5日	軽快
	貧血	男性	80歳台	不明	軽快
	発熱性好中球減少症	女性	71歳	27日	回復
	骨髄抑制	女性	71歳	27日	回復
	血小板減少症	男性	80歳台	不明	不明
	出血性素因	不明	不明	不明	不明
免疫系障害	アナフィラキシー反応	女性	70歳台	不明	不明
	アナフィラキシー反応	女性	21歳	1日	回復
	アナフィラキシー反応	女性	81歳	2日	回復
	アナフィラキシー反応	女性	31歳	1日	回復
	アナフィラキシー様反応	男性	51歳	1日	回復
	薬物過敏症	女性	61歳	32日	回復
内分泌障害	高プロラクチン血症	女性	30歳台	不明	不明
	下垂体機能低下症	男性	1日	不明	不明
	甲状腺機能低下症	男性	1日	不明	回復
	抗利尿ホルモン不適合分泌	男性	71歳	1日	回復
	抗利尿ホルモン不適合分泌	男性	60歳台	不明	不明
	抗利尿ホルモン不適合分泌	男性	71歳	1日	軽快
	抗利尿ホルモン不適合分泌	女性	不明	不明	不明
代謝および栄養障害	脱水	女性	71歳	-20日	不明
	コントロール不良の糖尿病	女性	不明	不明	不明
	高カリウム血症	女性	61歳	不明	不明
	低カリウム血症	女性	71歳	8日	回復
	低カリウム血症	男性	81歳	不明	未回復
	低カリウム血症	男性	不明	不明	不明
	低カリウム血症	女性	不明	不明	不明
	低カリウム血症	女性	高齢者	不明	不明
	低ナトリウム血症	女性	71歳	98日	回復
	低ナトリウム血症	男性	71歳	1日	回復
	低ナトリウム血症	男性	80歳台	不明	回復
	栄養補給障害	女性	81歳	5日	不明
	食欲減退	女性	81歳	不明	回復
精神障害	双極 1 型障害	男性	不明	不明	不明
	自殺既遂	不明	不明	不明	死亡
	自殺既遂	不明	不明	不明	死亡
	自殺既遂	男性	41歳	4日	死亡

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (3/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
精神障害	自殺既遂	女性	31歳	不明	死亡
	自殺既遂	女性	81歳	4日	死亡
	自殺既遂	男性	71歳	33日	死亡
	錯乱状態	男性	40歳台	不明	未回復
	錯乱状態	男性	51歳	2日	不明
	譫妄	男性	81歳	1,170分	回復
	譫妄	女性	成人	不明	回復
	譫妄	不明	不明	不明	不明
	譫妄	女性	31歳	7日	回復
	譫妄	男性	不明	不明	回復
	譫妄	不明	不明	不明	不明
	譫妄	不明	不明	不明	回復
	譫妄	男性	31歳	不明	回復
	譫妄	不明	不明	不明	不明
	譫妄	女性	91歳	不明	不明
	譫妄	女性	71歳	7日	回復
	譫妄	男性	71歳	不明	不明
	譫妄	女性	71歳	不明	回復
	譫妄	女性	91歳	1日	死亡
	譫妄	男性	71歳	不明	不明
	譫妄	不明	高齢者	不明	回復
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	55日	回復
	譫妄	不明	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	71歳	不明	不明
	譫妄	男性	81歳	不明	回復
	譫妄	男性	51歳	不明	未回復
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	80歳台	不明	未回復
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	71歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	男性	60歳台	不明	回復
	譫妄	男性	61歳	3日	回復
	譫妄	女性	70歳台	不明	不明
	譫妄	男性	70歳台	1日	回復
	譫妄	男性	81歳	不明	軽快
	譫妄	男性	81歳	11日	軽快
	譫妄	不明	高齢者	不明	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (4/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
精神障害	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	91歳	不明	回復
	譫妄	女性	81歳	不明	軽快
	譫妄	女性	81歳	不明	回復
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	80歳台	不明	軽快
	譫妄	不明	高齢者	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	不明	不明
	譫妄	不明	20歳	不明	不明
	譫妄	女性	91歳	不明	不明
	譫妄	男性	61歳	不明	回復
	譫妄	女性	61歳	不明	回復
	譫妄	男性	71歳	不明	未回復
	譫妄	男性	81歳	1日	回復
	譫妄	女性	91歳	不明	軽快
	譫妄	男性	不明	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	92日	軽快
	譫妄	男性	81歳	1日	回復
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	男性	71歳	1日	不明
	譫妄	男性	81歳	5日	回復
	譫妄	男性	81歳	不明	不明
	譫妄	女性	81歳	2日	回復
	譫妄	男性	61歳	不明	回復
	譫妄	女性	81歳	不明	回復
	譫妄	女性	81歳	1日	回復
	譫妄	女性	51歳	不明	不明
	譫妄	男性	81歳	3日	未回復
	うつ病	女性	71歳	不明	不明
	うつ病	女性	20歳台	不明	未回復
	うつ病	男性	71歳	不明	軽快
	うつ病	男性	61歳	1日	回復
	失見当識	女性	21歳	2日	回復
	解離性障害	女性	21歳	83日	不明
	薬物依存	女性	51歳	不明	不明
	摂食障害	女性	20歳台	不明	未回復
	摂食障害	男性	81歳	不明	死亡
	幻覚	女性	71歳	6日	未回復
	幻覚	男性	81歳	11日	軽快
	幻覚	男性	71歳	不明	回復
	幻覚	女性	71歳	443日	回復
	幻覚	不明	71歳	不明	軽快
	幻覚	女性	不明	不明	回復
	幻覚	女性	71歳	不明	回復
	幻覚	女性	21歳	1日	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (5/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
精神障害	幻覚	男性	7歳	4日	回復
	幻覚	女性	7歳	不明	不明
	幻覚	女性	8歳	不明	不明
	幻覚	不明	90歳台	不明	不明
	幻覚	女性	7歳	不明	不明
	幻覚	女性	3歳	不明	回復
	幻聴	女性	7歳	6日	未回復
	幻聴	不明	7歳	不明	軽快
	幻聴	女性	7歳	不明	不明
	幻聴	女性	不明	不明	不明
	幻聴	女性	9歳	不明	不明
	幻視	女性	7歳	不明	未回復
	幻視	女性	8歳	不明	不明
	幻視	女性	6歳	不明	回復
	覚醒時幻覚	男性	8歳	不明	回復
	初期不眠症	女性	7歳	不明	未回復
	不眠症	女性	8歳	1日	不明
	不眠症	男性	8歳	1日	回復
	不眠症	男性	6歳	2日	回復
	不眠症	女性	8歳	29日	回復
	故意の自傷行為	女性	2歳	19日	回復
	易刺激性	男性	不明	不明	不明
	易刺激性	男性	6歳	1日	回復
	被害妄想	女性	7歳	7日	未回復
	徘徊癖	男性	7歳	不明	回復
	落ち着きのなさ	女性	7歳	1日	回復
	統合失調症	男性	3歳	不明	不明
	自殺念慮	男性	7歳	不明	未回復
	自殺念慮	女性	4歳	不明	軽快
	自殺念慮	女性	2歳	不明	軽快
	自殺念慮	女性	8歳	1日	軽快
	自殺念慮	女性	2歳	不明	軽快
	自殺念慮	女性	5歳	36日	未回復
	自殺念慮	男性	2歳	1日	回復
	自殺念慮	女性	2歳	18日	回復
	自殺念慮	女性	9歳	2日	回復
	自殺念慮	男性	6歳	2日	回復
	自殺念慮	女性	9歳	不明	不明
	自殺念慮	男性	6歳	1日	回復
	自殺企図	女性	5歳	22日	不明
	自殺企図	女性	5歳	不明	不明
	自殺企図	女性	50歳台	不明	回復
	自殺企図	男性	7歳	不明	未回復
	自殺企図	男性	2歳	1日	不明
	自殺企図	男性	3歳	不明	軽快

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (6/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
精神障害	自殺企図	女性	61歳	不明	未回復
	自殺企図	男性	21歳	21日	軽快
	自殺企図	女性	21歳	1日	軽快
	自殺企図	女性	31歳	不明	回復
	自殺企図	女性	71歳	不明	回復
	自殺企図	女性	21歳	1日	回復
	自殺企図	女性	30歳台	不明	不明
	思考途絶	男性	40歳台	不明	未回復
	双極性障害	男性	21歳	5日	不明
	双極性障害	女性	61歳	218日	不明
	双極性障害	女性	40歳台	104日	不明
	コミュニケーション障害	男性	40歳台	不明	不明
	異常行動	男性	51歳	2日	不明
	精神症状	不明	高齢者	不明	回復
	睡眠異常	女性	71歳	不明	不明
	睡眠の質低下	男性	81歳	1日	回復
	睡眠の質低下	男性	61歳	2日	回復
	持続性抑うつ障害	男性	不明	不明	不明
神経系障害	無動	男性	61歳	不明	不明
	意識変容状態	男性	51歳	不明	軽快
	意識変容状態	女性	21歳	不明	回復
	意識変容状態	女性	71歳	不明	回復
	意識変容状態	女性	51歳	不明	不明
	意識変容状態	男性	81歳	7日	回復
	意識変容状態	男性	成人	不明	不明
	意識変容状態	女性	71歳	不明	回復
	意識変容状態	女性	71歳	不明	死亡
	意識変容状態	女性	80歳台	不明	不明
	意識変容状態	女性	71歳	不明	回復
	意識変容状態	男性	81歳	不明	回復
	意識変容状態	女性	40歳台	2日	回復
	意識変容状態	男性	81歳	不明	未回復
	意識変容状態	女性	41歳	134日	回復
	意識変容状態	女性	21歳	不明	不明
	意識変容状態	男性	61歳	3日	回復
	意識変容状態	女性	21歳	不明	回復
	意識変容状態	不明	80歳台	不明	不明
	意識変容状態	女性	21歳	10日	不明
	健忘	女性	61歳	不明	不明
	健忘	男性	40歳台	不明	未回復
	前向性健忘	女性	71歳	不明	回復
	前向性健忘	女性	51歳	不明	不明
	失語症	女性	71歳	29日	回復
	ベル麻痺	男性	41歳	420分	未回復

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (7/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
神経系障害	カタプレキシー	女性	不明	不明	未回復
	カタプレキシー	男性	61歳	不明	不明
	脳出血	女性	81歳	不明	不明
	脳梗塞	不明	高齢者	不明	不明
	脳梗塞	女性	60歳台	不明	不明
	脳梗塞	男性	71歳	不明	不明
	脳梗塞	男性	71歳	439日	不明
	脳梗塞	男性	81歳	不明	不明
	脳梗塞	男性	81歳	26日	死亡
	昏睡	不明	不明	不明	回復
	昏睡	男性	81歳	不明	不明
	認知症	女性	91歳	不明	不明
	認知症	男性	不明	不明	不明
	認知症	女性	不明	不明	不明
	認知症	女性	81歳	不明	不明
	認知症	女性	80歳台	不明	不明
	アルツハイマー型認知症	女性	81歳	不明	不明
	意識レベルの低下	男性	71歳	264日	軽快
	意識レベルの低下	男性	31歳	不明	回復
	意識レベルの低下	女性	51歳	25日	回復
	意識レベルの低下	不明	71歳	不明	不明
	意識レベルの低下	女性	60歳台	不明	不明
	意識レベルの低下	女性	71歳	不明	回復
	意識レベルの低下	女性	成人	不明	不明
	意識レベルの低下	男性	90歳台	不明	不明
	意識レベルの低下	不明	高齢者	2日	不明
	意識レベルの低下	女性	61歳	不明	軽快
	意識レベルの低下	女性	81歳	不明	軽快
	意識レベルの低下	男性	不明	不明	不明
	意識レベルの低下	男性	41歳	不明	回復
	意識レベルの低下	女性	80歳台	不明	不明
	意識レベルの低下	男性	不明	不明	不明
	意識レベルの低下	男性	81歳	6日	回復
	意識レベルの低下	男性	81歳	1日	回復
	意識レベルの低下	男性	81歳	2日	回復
	意識レベルの低下	女性	40歳台	不明	回復
	注意力障害	女性	21歳	2日	回復
	ジスキネジア	男性	81歳	58日	未回復
	ジスキネジア	女性	91歳	5日	回復
	ジスキネジア	女性	51歳	1日	軽快
	脳症	女性	31歳	不明	回復
	てんかん	男性	81歳	60日	未回復
	てんかん	男性	61歳	118日	回復

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (8/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
神経系障害	てんかん	男性	1歳	不明	不明
	てんかん	男性	2歳	不明	回復
	全身性強直性間代性発作	女性	5歳	8日	回復
	過眠症	男性	4歳	不明	回復
	感覚鈍麻	女性	7歳	0分	回復
	筋緊張低下	女性	5歳	1日	回復
	判断力低下	女性	2歳	2日	回復
	白質脳症	女性	5歳	不明	軽快
	意識消失	女性	7歳	2日	回復
	意識消失	不明	8歳	3日	不明
	意識消失	男性	5歳	5日	回復
	意識消失	女性	50歳台	9日	軽快
	意識消失	不明	6歳	15日	軽快
	意識消失	男性	8歳	不明	回復
	意識消失	男性	70歳台	不明	不明
	意識消失	女性	7歳	不明	回復
	意識消失	女性	2歳	1日	回復
	意識消失	男性	50歳台	不明	回復
	意識消失	男性	8歳	27日	回復
	意識消失	女性	1歳	不明	不明
	意識消失	女性	6歳	不明	不明
	記憶障害	女性	2歳	2日	回復
	精神的機能障害	女性	8歳	5日	不明
	精神的機能障害	女性	成人	不明	不明
	精神的機能障害	男性	8歳	不明	不明
	精神的機能障害	女性	成人	不明	不明
	運動障害	女性	40歳台	2日	回復
	ミオクローヌス	女性	不明	2日	不明
	ナルコレプシー	女性	4歳	386日	軽快
	ナルコレプシー	不明	60歳台	不明	不明
	ナルコレプシー	女性	3歳	不明	不明
	悪性症候群	男性	8歳	60日	死亡
	悪性症候群	男性	6歳	6日	回復
	悪性症候群	男性	7歳	不明	不明
	悪性症候群	男性	3歳	不明	軽快
	麻痺	男性	7歳	不明	不明
	麻痺	女性	7歳	1日	軽快
	麻痺	男性	不明	1日	不明
	反回神経麻痺	男性	高齢者	不明	不明
	痙攣発作	男性	8歳	不明	不明
	痙攣発作	男性	2歳	1日	回復
	痙攣発作	女性	3歳	不明	不明
	痙攣発作	女性	50歳台	不明	不明
	痙攣発作	女性	70歳台	不明	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (9/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
神経系障害	痙攣発作	男性	3歳	2日	不明
	痙攣発作	女性	5歳	不明	不明
	痙攣発作	男性	3歳	1日	回復
	痙攣発作	男性	3歳	不明	不明
	痙攣発作	男性	6歳	1日	回復
	痙攣発作	男性	3歳	不明	未回復
	痙攣発作	女性	不明	不明	不明
	痙攣発作	女性	8歳	不明	回復
	痙攣発作	女性	5歳	1日	回復
	痙攣発作	女性	6歳	不明	不明
	昏迷	男性	7歳	2日	不明
	くも膜下出血	男性	5歳	不明	回復
	くも膜下出血	男性	8歳	3日	軽快
	失神	男性	8歳	不明	回復
	失神	男性	8歳	203日	未回復
	振戦	不明	6歳	15日	軽快
	振戦	女性	8歳	2日	回復
	振戦	男性	6歳	2日	回復
	振戦	女性	7歳	不明	未回復
	脳圧低下	女性	不明	不明	不明
	突発的睡眠	女性	2歳	不明	不明
	突発的睡眠	男性	6歳	24日	回復
	ラクナ梗塞	女性	8歳	44日	軽快
	認知障害	男性	40歳台	不明	未回復
	代謝性脳症	男性	3歳	不明	不明
	頭部動揺	女性	5歳	1日	軽快
	言語障害	男性	40歳台	不明	不明
	鎮静合併症	男性	8歳	不明	回復
	鎮静合併症	男性	8歳	2日	回復
	鎮静合併症	女性	4歳	15日	軽快
	患者の逃げ出し	男性	8歳	1日	回復
眼障害	眼部腫脹	女性	6歳	1日	未回復
	緑内障	不明	9歳	不明	不明
	緑内障	女性	7歳	不明	不明
	突然視力消失	女性	8歳	不明	不明
	眼瞼腫脹	男性	7歳	6日	回復
耳および迷路障害	メニエール病	男性	70歳台	不明	不明
	メニエール病	女性	不明	不明	不明
	回転性めまい	女性	7歳	3日	回復
	聴力低下	男性	高齢者	不明	不明
	聴力低下	男性	6歳	2日	不明
	内耳障害	女性	6歳	3日	未回復
心臓障害	急性心筋梗塞	女性	8歳	7日	死亡
	狭心症	男性	3歳	不明	未回復
	狭心症	男性	成人	不明	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (10/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
心臓障害	狭心症	女性	61歳	不明	回復
	不整脈	女性	81歳	不明	回復
	不整脈	女性	51歳	不明	不明
	不整脈	男性	不明	不明	軽快
	不整脈	男性	70歳台	不明	不明
	不整脈	女性	81歳	不明	不明
	不整脈	男性	61歳	1日	回復
	不整脈	女性	高齢者	1日	未回復
	心房細動	男性	81歳	66日	不明
	徐脈	女性	11歳	不明	不明
	徐脈	男性	71歳	不明	不明
	徐脈	男性	61歳	不明	回復
	徐脈	女性	31歳	不明	回復
	徐脈	男性	11歳	不明	不明
	徐脈	女性	81歳	不明	不明
	徐脈	女性	不明	不明	不明
	徐脈	女性	41歳	134日	回復
	徐脈	男性	71歳	不明	不明
	心停止	女性	91歳	2日	死亡
	心停止	男性	81歳	7日	回復
	心不全	女性	50歳台	不明	不明
	心不全	女性	不明	不明	軽快
	急性心不全	男性	61歳	不明	死亡
	慢性心不全	男性	81歳	4日	死亡
	心筋炎	男性	61歳	8日	死亡
	心室性期外収縮	女性	91歳	24日	死亡
	心室性期外収縮	男性	61歳	不明	回復
	心室細動	女性	91歳	24日	死亡
血管障害	高血圧	女性	81歳	29日	軽快
	低血圧	女性	61歳	3日	回復
	低血圧	男性	81歳	2日	軽快
	ショック	男性	81歳	7日	回復
	血栓症	女性	71歳	不明	死亡
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	不明	不明	不明	不明
	喘息	女性	11歳	不明	不明
	息詰まり	女性	81歳	不明	不明
	咳嗽	男性	51歳	10日	回復
	呼吸困難	女性	71歳	2日	回復
	呼吸困難	女性	81歳	2日	回復
	呼吸困難	男性	51歳	10日	回復
	肺気腫	男性	71歳	不明	不明
	過換気	女性	71歳	不明	回復
	間質性肺疾患	女性	81歳	不明	回復
	間質性肺疾患	男性	61歳	-1日	回復
	間質性肺疾患	女性	30歳台	不明	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧（11/16）

最新プライマリ SOC（日）	最新 PT（日）	性別	年齢	発現までの日数	転帰
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	男性	81歳	54日	軽快
	間質性肺疾患	女性	91歳	不明	死亡
	間質性肺疾患	男性	41歳	13日	未回復
	間質性肺疾患	女性	41歳	1日	軽快
	咽頭出血	女性	50歳台	不明	不明
	呼吸抑制	男性	81歳	不明	不明
	呼吸抑制	女性	91歳	660分	死亡
	呼吸抑制	女性	81歳	不明	不明
	呼吸抑制	女性	71歳	1日	回復
	呼吸抑制	女性	21歳	不明	不明
	呼吸抑制	男性	81歳	1日	回復
	呼吸抑制	男性	81歳	不明	回復
	呼吸障害	男性	81歳	2日	死亡
	呼吸不全	男性	71歳	不明	回復
胃腸障害	嚥下障害	男性	81歳	2日	死亡
	胃腸出血	不明	不明	不明	不明
	メレナ	女性	81歳	不明	不明
	メレナ	女性	81歳	不明	軽快
	口腔内出血	女性	81歳	3日	軽快
	食道炎	女性	41歳	20日	回復
	亜イレウス	女性	81歳	2日	回復
	舌根沈下	男性	81歳	2日	死亡
	舌根沈下	男性	81歳	1日	回復
	胃痙	不明	不明	不明	不明
肝胆道系障害	肝機能異常	男性	81歳	66日	未回復
	肝機能異常	男性	71歳	22日	軽快
	肝機能異常	男性	80歳台	不明	軽快
	肝機能異常	女性	41歳	8日	軽快
	肝機能異常	男性	71歳	不明	不明
	肝機能異常	女性	41歳	5日	軽快
	肝機能異常	男性	71歳	3日	回復
	肝機能異常	女性	91歳	5日	回復
	肝機能異常	男性	41歳	不明	回復
	肝炎	女性	51歳	3日	軽快
	急性肝炎	女性	91歳	39日	軽快
	劇症肝炎	不明	不明	不明	不明
	肝障害	男性	11歳	50日	回復
	肝障害	女性	91歳	39日	軽快
	肝障害	男性	31歳	不明	回復
	薬物性肝障害	男性	41歳	不明	不明
	薬物性肝障害	男性	61歳	20日	軽快
皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	女性	51歳	26日	回復
	薬疹	男性	41歳	不明	不明
	多形紅斑	男性	51歳	8日	軽快
	多形紅斑	男性	81歳	39日	軽快

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (12/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	男性	41歳	27日	回復
	多形紅斑	女性	50歳	2日	回復
	皮下出血	女性	60歳	2日	不明
	皮下出血	女性	80歳	不明	軽快
	多汗症	男性	60歳	2日	回復
	類天疱瘡	女性	90歳	不明	不明
	類天疱瘡	女性	90歳	55日	未回復
	発疹	男性	50歳	109日	軽快
	スティーヴンス・ジョンソン症候群	女性	90歳	4日	軽快
	中毒性皮膚疹	男性	80歳	19日	軽快
筋骨格系および結合組織障害	膠原病	男性	80歳	不明	未回復
	筋固縮	男性	80歳	58日	未回復
	筋力低下	女性	70歳	不明	不明
	横紋筋融解症	男性	40歳	23日	軽快
	横紋筋融解症	男性	60歳	不明	不明
	横紋筋融解症	女性	50歳	不明	不明
	横紋筋融解症	男性	60歳台	不明	不明
	横紋筋融解症	女性	60歳	17日	軽快
	運動性低下	女性	50歳	1日	回復
	脊椎障害	女性	70歳	不明	不明
	抗合成酵素症候群	男性	40歳	13日	未回復
腎および尿路障害	排尿困難	女性	不明	不明	軽快
	血尿	女性	80歳	不明	未回復
	ネフローゼ症候群	男性	50歳	不明	回復
	頻尿	女性	70歳	1日	回復
	腎不全	女性	70歳台	不明	不明
	腎不全	男性	80歳	不明	不明
	腎尿細管障害	女性	40歳	不明	不明
	膀胱出血	女性	80歳	不明	不明
	尿閉	男性	80歳	不明	回復
	尿閉	男性	80歳	1日	軽快
	尿閉	女性	80歳台	不明	回復
	尿閉	女性	80歳	9日	回復
	尿閉	男性	70歳	1日	未回復
	尿閉	女性	70歳	6日	不明
	尿閉	男性	50歳	不明	不明
	尿閉	女性	80歳	不明	不明
	尿閉	男性	50歳台	不明	回復
	尿閉	女性	100歳	89日	回復
	尿閉	女性	60歳	32日	回復
	尿閉	男性	60歳	33日	回復
	尿閉	男性	50歳	2日	不明
	尿閉	女性	60歳台	不明	回復
	尿閉	男性	70歳	106日	回復

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (13/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
腎および尿路障害	尿細管間質性腎炎	女性	70歳台	不明	不明
	尿細管間質性腎炎	女性	41歳	不明	不明
	尿路出血	不明	不明	不明	不明
	腎機能障害	女性	41歳	不明	不明
	腎機能障害	女性	41歳	不明	不明
	腎機能障害	女性	不明	不明	不明
	腎機能障害	女性	41歳	不明	不明
	腎機能障害	男性	61歳	不明	不明
	腎機能障害	男性	60歳台	不明	不明
	腎機能障害	女性	91歳	不明	不明
	腎機能障害	男性	61歳	39日	不明
	急性腎障害	男性	51歳	不明	回復
	急性腎障害	男性	31歳	不明	回復
生殖系および乳房障害	女性化乳房	男性	71歳	15日	軽快
	勃起不全	男性	不明	不明	不明
先天性、家族性および遺伝性障害	骨形成不全症	男性	1日	不明	不明
	合指症	男性	胎児	不明	未回復
	腎無形成	女性	新生児	不明	回復したが後遺症あり
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	不明	61歳	15日	軽快
	胸部不快感	女性	41歳	134日	回復
	胸痛	男性	71歳	1日	回復
	死亡	女性	61歳	40日	死亡
	死亡	男性	高齢者	不明	死亡
	死亡	女性	71歳	不明	死亡
	死亡	男性	81歳	43日	死亡
	死亡	男性	51歳	6日	死亡
	死亡	女性	91歳	29日	死亡
	死亡	男性	71歳	不明	死亡
	死亡	男性	70歳台	8日	死亡
	薬物相互作用	女性	61歳	不明	不明
	歩行不能	女性	40歳台	不明	回復
	低体温	男性	21歳	不明	回復
	足のもつれ	女性	71歳	62日	不明
	壊死	女性	71歳	不明	死亡
	末梢性浮腫	男性	61歳	24日	不明
	有害事象	不明	不明	不明	不明
	有害事象	女性	成人	不明	不明
	有害事象	不明	不明	不明	不明
	有害事象	不明	81歳	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	不明	61歳	不明	不明
	有害事象	女性	80歳台	不明	不明

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (14/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象	女性	80歳台	不明	不明
	有害事象	女性	91歳	不明	不明
	有害事象	男性	不明	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	男性	不明	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	男性	不明	不明	不明
	有害事象	女性	71歳	不明	不明
	有害事象	女性	不明	不明	不明
	有害事象	不明	11歳	不明	不明
	有害事象	女性	80歳台	不明	不明
	有害事象	女性	80歳台	不明	不明
	有害事象	女性	40歳台	不明	軽快
	有害事象	女性	不明	不明	不明
	有害事象	男性	不明	不明	不明
	有害事象	女性	91歳	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	女性	81歳	不明	不明
	有害事象	女性	90歳台	不明	不明
	有害事象	男性	71歳	不明	不明
	有害事象	不明	11歳	不明	不明
	有害事象	女性	71歳	不明	不明
	有害事象	男性	81歳	不明	不明
	有害事象	不明	90歳台	不明	不明
	口腔内泡沫	女性	50歳台	9日	不明
	多臓器機能不全症候群	男性	61歳	30日	不明
	多臓器機能不全症候群	男性	31歳	不明	不明
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	女性	91歳	11日	軽快
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	50歳台	不明	不明
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	女性	91歳	11日	軽快
	血中クレアチニン増加	男性	71歳	37日	回復
	血圧低下	男性	81歳	6日	回復
	血圧低下	女性	61歳	2日	回復
	血圧低下	女性	81歳	2日	回復
	癌胎児性抗原増加	女性	不明	不明	不明
	薬物濃度減少	女性	61歳	1日	軽快
	好酸球数増加	女性	81歳	不明	回復
	好中球数減少	男性	51歳	11日	未回復
	好中球数減少	女性	81歳	34日	軽快
	プロトロンビン時間延長	男性	81歳	11日	回復

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧 (15/16)

最新プライマリ SOC (日)	最新 PT (日)	性別	年齢	発現までの日数	転帰
臨床検査	白血球数減少	男性	80歳台	不明	軽快
	肺機能検査異常	女性	81歳	不明	回復
	肺機能検査異常	女性	81歳	不明	回復
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	男性	51歳	5日	不明
	顔面骨折	男性	51歳	5日	回復
	転倒	男性	71歳	3日	回復
	転倒	女性	91歳	284日	不明
	転倒	女性	71歳	不明	未回復
	転倒	男性	61歳	6日	不明
	転倒	女性	70歳台	不明	不明
	転倒	女性	81歳	不明	不明
	転倒	女性	81歳	不明	軽快
	転倒	男性	71歳	7日	軽快
	転倒	女性	71歳	20日	不明
	転倒	女性	81歳	2日	未回復
	大腿骨頸部骨折	女性	81歳	不明	不明
	大腿骨頸部骨折	女性	71歳	20日	不明
	大腿骨頸部骨折	女性	81歳	2日	回復
	大腿骨骨折	女性	91歳	284日	軽快
	大腿骨骨折	女性	81歳	不明	不明
	大腿骨骨折	男性	71歳	7日	軽快
	骨折	女性	71歳	不明	未回復
	骨折	女性	70歳台	不明	不明
	上腕骨骨折	不明	不明	不明	不明
	上腕骨骨折	男性	71歳	3日	回復
	橈骨骨折	男性	81歳	203日	不明
	肋骨骨折	不明	高齢者	不明	不明
	交通事故	男性	71歳	不明	不明
	脊椎圧迫骨折	女性	70歳台	不明	未回復
	脊椎圧迫骨折	女性	81歳	不明	不明
	硬膜下血腫	男性	81歳	203日	不明
	硬膜下出血	男性	51歳	不明	回復
	挫傷	男性	51歳	5日	回復
	脳挫傷	男性	81歳	3日	軽快
	神経損傷	男性	81歳	2日	回復
	皮膚裂傷	女性	71歳	68日	回復
	頭蓋骨骨折	男性	81歳	203日	不明
	上肢骨折	女性	91歳	不明	不明
	上肢骨折	女性	81歳	不明	軽快
	各種物質毒性	女性	71歳	不明	死亡
	各種物質毒性	女性	不明	不明	不明
	各種物質毒性	女性	11歳	不明	回復

表 1.4.1-3 使用上の注意から予測できない重篤な副作用の一覧（16/16）

最新プライマリ SOC（日）	最新 PT（日）	性別	年齢	発現までの日数	転帰
外科および内科処置	胃瘻造設術	女性	71歳	不明	不明
	胃腸管挿入	不明	不明	不明	不明
	入院	不明	不明	不明	不明
	入院	男性	91歳	不明	不明
	入院	女性	81歳	不明	不明
	入院	不明	不明	不明	不明
	入院	男性	60歳台	不明	不明
	入院	不明	61歳	不明	不明

（2）転帰が死亡の副作用

再審査期間中に転帰が死亡の副作用を31例41件収集した。その内訳は、死亡8例、自殺既遂6例、悪性新生物2例、肺炎、誤嚥性肺炎、肺の悪性新生物、頭頸部癌、無顆粒球症、譫妄、摂食障害、意識変容状態、脳梗塞、悪性症候群、急性心筋梗塞、心停止、急性心不全、慢性心不全、心筋炎、心室性期外収縮、心室細動、血栓症、間質性肺疾患、呼吸抑制、呼吸障害、嚥下障害、舌根沈下、壊死及び各種物質毒性各1例であった。転帰が死亡の副作用の一覧を表1.4.1-4に示す。

表 1.4.1-4 転帰が死亡の副作用の症例一覧

症例 No.	識別番号	基本語 (PT)	性別	年齢	発現までの日数
1		間質性肺疾患	女性	9歳	不明
2		慢性心不全 摂食障害	男性	8歳	4日 不明
3		自殺既遂	男性	4歳	4日
4		心室細動 心室性期外収縮	女性	9歳	24日 24日
5		自殺既遂	女性	3歳	不明
6		自殺既遂	女性	8歳	4日
7		死亡	男性	8歳	43日
8		自殺既遂	男性	7歳	33日
9		死亡	男性	5歳	6日
10		肺の悪性新生物 脳梗塞	男性	8歳	26日 26日
11		死亡	女性	9歳	29日
12		死亡	男性	7歳	不明
13		死亡	男性	70歳台	8日
14		悪性新生物	不明	成人	不明
15		悪性新生物	不明	成人	不明
16		頭頸部癌	不明	8歳	不明
17		悪性症候群 誤嚥性肺炎	男性	8歳	60日 不明
18		自殺既遂	不明	不明	不明
19		自殺既遂	不明	不明	不明
20		肺炎	女性	8歳	11日
21		死亡	女性	6歳	40日
22		各種物質毒性 意識変容状態	女性	7歳	不明 不明
23		心停止 譫妄 呼吸抑制	女性	9歳	2日 1日 660分
24		心筋炎	男性	6歳	8日
25		無顆粒球症	男性	8歳	18日
26		急性心筋梗塞	女性	8歳	7日
27		死亡	男性	高齢者	不明
28		急性心不全	男性	6歳	不明
29		嚥下障害 舌根沈下 呼吸障害	男性	8歳	2日 2日 2日
30		死亡	女性	7歳	不明
31		壊死 血栓症	女性	7歳	不明 不明

転帰が死亡の症例について詳細を以下に示す。

症例 No.1 :

9歳、女性

「転帰死亡の副作用名」間質性肺疾患

[原疾患・合併症等] 不眠症、、、、、、、

〔併用薬〕 メマンチン塩酸塩、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤、アスピリン・ダイアルミネート、ドネペジル塩酸塩、塩化ベルベリン・ゲンノショウコエキス、アンブロキシール塩酸塩、プラシルカスト水和物、ニトログリセリン

〔経過〕 患者の過去の胸部写真では、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]が確認できた。患者は不眠症に対して本剤を15 mg/日で服用開始した。その後、中途覚醒がなくなり、よく眠れていた。2日後に本剤を7.5 mg に変更。救急搬送の数日前から呼吸困難があったが、投与開始10日後に倒れているところを発見され救急搬送された。薬剤性間質性肺炎を疑い、本剤の投与を中止。投与中止1日後、ステロイドパルス実施後も病態改善せず。感染症も疑い抗生剤投与も改善せず。喀痰培養でも病原体特定されず。投与中止18日後、肺障害は進行し、回復せず、死亡に至った。死因は間質性肺炎。剖検は実施せず。

症例 No.2 :

8歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 慢性心不全、摂食障害

[原疾患・合併症等] 不眠症、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

〔併用薬〕 酪酸菌配合剤、トラセミド、オランザピン、ケトプロフェン、モキシフロキサシン塩酸塩、ピコスルファートナトリウム水和物、ツロブテロール、ビソプロロール、エトドラク、抗精神病薬

[経過] 患者は(右肺)、
の合併症のため入院した際、
WBC：
Neut：％、CRP：mg/dLと高度炎症所見があった。また胸部X線にて右肺に
と高度のを認め、
と診断された。入院継続に伴うストレスや廃用・認知問題のリスクから本剤投与開始7日前に退院し、自宅にて在宅医療を受けることとなった。入院時はが認められたが、全身状態の改善に伴い、自然と洞調律化していた。
より、自身が夜寝られるように患者に睡眠薬を処方してほしいと希望があったため、オランザピン5 mg から本剤15 mgへ切替えを行った。投与開始3日後、本剤内服後、就寝（本剤最終投与）。深夜に呼吸停止しているところを
が発見し、翌日未明死亡していることが確認された。

患者の死因は慢性心不全であった。剖検は実施されていない。

症例 No.3 :

41歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不明

〔併用薬〕 トリアゾラム、フルニトラゼパム、ファモチジン

〔経過〕 患者の原疾患／合併症、既往歴等の情報は得られていない。覚醒剤使用情報のある症例であった。トリアゾラムおよびフルニトラゼパムを投与していた。本剤15 mg 錠を投与開始3日後に████より自殺した旨の連絡があった。これ以上の再調査の協力が得られず、背景疾患や経過等の詳細情報は得られていない。

症例 No.4 :

91歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕 心室細動、心室性期外収縮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、████、████、████、████、████、████、████

〔併用薬〕 非ベンゾ系睡眠薬、ドネペジル塩酸塩、ブロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物

〔経過〕 夜間覚醒に対し本剤15 mg 錠を処方し、しばらく効果を認めたが、症状が再燃したためブロチゾラムを追加投与したところ、その2日後に死亡した。死亡時間の0.5時間～1時間前は比較的認知がしっかりしていたが、突然死のような感じで死亡した。患者の死因は脳梗塞であったが、脳梗塞から突然死となった直接死因は心室性期外収縮の多発による心室細動によるものと思われた。剖検は実施されていない。報告医は「心室性期外収縮の多発」の本剤との因果関係を否定している。

症例 No.5 :

31歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 トリアゾラム

〔経過〕 患者の原疾患／合併症、既往歴等の情報は得られていない。不眠のためトリアゾラムを5日間投与するも効果がなく不眠を訴えたため、本剤20 mg 錠を7日分処方。約1週間後に████自殺をしたことを知ったとの報告。

症例 No.6 :

81歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕不眠症、████、████、████

〔併用薬〕アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ベタヒスチンメシル酸塩、ジフェニドール塩酸塩、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、プロチゾラム、ゾピクロン、エスタゾラム、エチゾラム

〔経過〕1ヵ月ほど不眠で悩んでおり様々なベンゾジアゼピン系薬剤を投薬したが効果がなく、本剤15 mg 錠を処方。2日分服用したが効果がなく投与を中止した。中止2日後に████を大量に服用し自殺した。

症例 No.7 :

8歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕死亡

〔原疾患・合併症等〕不眠症、████、████、████、████、████、████

〔併用薬〕フロセミド、ニコランジル、酸化マグネシウム、カルボシステイン、デュタステリド、シタグリプチンリン酸塩水和物

〔経過〕患者は████状態（████、████で治療中の████）で入院していた。ラメルテオンから本剤15 mg 錠に切替え1ヵ月ほど経過した日中、定期受診した際に心不全治療のためフロセミドの注射を実施した。その日の夕食後、顔色不良となり、呼吸状態が悪化、血圧、脈が測定不能となり、死亡した。死因は不明。

症例 No.8 :

7歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕不眠症、████、████、████、████、████（既往）

〔併用薬〕アムロジピンベシル酸塩、アジルサルタン、プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、ドキサゾシンメシル酸塩

〔経過〕████より████と不眠があり、不眠症に対して本剤15 mg を開始した。その後通院がなかったが、本剤開始1ヵ月後に患者は自殺した。これ以上の再調査の協力が得られず、詳細情報は得られていない。

症例 No.9 :

5歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕死亡

〔原疾患・合併症等〕不眠症、████、████

〔併用薬〕エスゾピクロン、プレガバリン、ラクツロース、大建中湯、ピコスルファートナトリウム水和物、リマプロスト アルファデクス、炭酸ランタン水和物、沈降炭酸カル

シウム、センノシド、セレコキシブ、オロパタジン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、フェブキシスタット、エソメプラゾールマグネシウム水和物、シナカルセト塩酸塩、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物

〔経過〕 患者はリハビリ・■■■■のため入院していた。不眠症に対して本剤15 mgを開始したところ、傾眠が発現したため投与は1回のみで中止した。投与5日後（中止5日後）に病院のベッドで死亡しているのが発見された。剖検は実施されておらず死因は不明だが、感染症疑いと報告されている。

症例 No.10 :

8歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 肺の悪性新生物、脳梗塞

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■

〔併用薬〕 リスペリドン

〔経過〕 患者は■■■■で入院中に■■■■を発症し■■■■の状態であった。■■■■発症5日後に■■■■に対しリスペリドン投与、さらにその翌日不眠症に対し本剤15 mgを投与（1日のみ）。本剤投与25日後に、肺癌及び脳梗塞による状態悪化で死亡。剖検が実施されたかの情報は得られていない。

症例 No.11 :

9歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕 死亡

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、■■■■

〔併用薬〕 ミルタザピン、ドネペジル塩酸塩

〔経過〕 患者は■■■■を既往／合併し（寛解状態とも報告されている）、ミルタザピンさらに■■■■に対しドネペジルを併用している。定期受診時には抑うつや不安などの訴えなく、一方不眠を訴えたため本剤15 mg服用開始。開始2週後、よく眠れるようになったと本剤継続。開始約1ヵ月後、■■■■にはねられ死亡。

症例 No.12 :

7歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 死亡

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、■■■■

〔併用薬〕 アムロジピンベシル酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ニフェジピン、アジスロマイシン水和物、トラネキサム酸、エプラジノン塩酸塩

〔経過〕 患者は■■■■、不眠症の合併症あり。本剤初回服用翌日に■■■■事故（怪我なし）にて本剤投与中止。その約2ヵ月後に、死亡（死因不明）。

症例 No.13 :

70歳台、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 死亡

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、 、

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 患者は を受けており多数の併用薬服用中。本剤開始2日後に摂食不能、さらにその5日後、白血球減少発現。同日死亡。

症例 No.14 :

成人、性別不明

〔転帰死亡の副作用名〕 悪性新生物

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠に対し本剤が投与されていた。その他の併用薬は報告されていない。死因は原疾患（ ）。剖検についての情報は得られていなかった。

症例 No.15 :

成人、性別不明

〔転帰死亡の副作用名〕 悪性新生物

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠に対し本剤が投与されていた。その他の併用薬は報告されていない。死因は原疾患（ ）。剖検についての情報は得られていない。

症例 No.16 :

81歳、性別不明

〔転帰死亡の副作用名〕 頭頸部癌

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、

〔併用薬〕 フェンタニルクエン酸塩

〔経過〕 不眠に対し本剤が投与されていた。死因は原疾患の 。剖検が実施されたかの情報は得られていない。

症例 No.17 :

81歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 悪性症候群、誤嚥性肺炎

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、

〔併用薬〕 ギゾピデム酒石酸塩、ニトラゼパム、 抽出液、

ホスフェニトインナトリウム水和物、ダントロレンナトリウム水和物

〔経過〕 不眠症治療薬の増減を繰り返していた。ニトラゼパムの投与を中止し、本剤15 mg に切替え、本剤開始1日後まで投与した。本剤中止18日後から本剤を再開し、本剤再開8日目に身体のこわばり、企図時不随意運動が発現。CK 上昇、発熱あり。意識混濁を伴う全身性强直間代発作が繰り返し出現、症候性てんかんと診断される。誤嚥性肺炎、肝機能障害、心房細動が順次発現。呼吸状態改善せず。本剤の投与を中止。本剤再開27日後、患者は心停止し死亡した。死因は悪性症候群及び誤嚥性肺炎であった。剖検は実施されなかった。

症例 No.18 :

年齢不明、性別不明

〔転帰死亡の副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不明

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 本剤が投与されていた患者。その他の併用薬は報告されていない。自殺により死亡。剖検についての情報は得られていない。

症例 No.19 :

年齢不明、性別不明

〔転帰死亡の副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠に対し本剤が投与されていた患者。その他の併用薬は報告されていない。自殺により死亡。剖検についての情報は得られていない。

症例 No.20 :

8歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕 肺炎

〔原疾患・合併症等〕

〔併用薬〕 プレガバリン、メマンチン塩酸塩、トリアゾラム、クロチアゼパム、フロセミド、グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠

〔経過〕 在宅ケア中の患者で本剤が投与されていた。本剤開始4日後に譫妄、傾眠が発現し、その後食事が摂れなくなり、肺炎発症し死亡。

症例 No.21 :

6歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕 死亡

妄が発現)し、本剤を投与中止。翌日、不穏に対してハロペリドールを筋肉内注射。その後傾眠状態になり、覚醒と入眠を繰り返したのち熟睡。同日中に呼吸抑制を発現し、その後処置するも心停止、死亡。死因は譫妄、呼吸抑制、心停止。剖検についての情報は得られていない。

症例 No.24 :

6歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 心筋炎

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、 、 、 、

〔併用薬〕 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、プロクロルペラジンマレイン酸塩、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェン、ベポタスチンベシル酸塩、モルヒネ塩酸塩水和物、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、プレドニゾロン、オキシコドン塩酸塩水和物、プレドニゾロン酢酸エステル、ドンペリドン、葉酸、スルファメトキサゾール・トリメトプリム

〔経過〕 本剤投与開始7日前、 に対して、1st ラインとしてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注射剤200 mg × 1回／週を静脈内点滴開始した（総投与回数：1回）。入院導入していた。もともと があったため、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）投与後もモルヒネ投与のために継続入院していた。不眠に対し本剤15 mg を開始した。本剤開始8日後、血圧70台と低値、嘔気、心電図変化あり、トロポニン I が ng/ml と上昇、ECG で 上昇し循環器内科にコンサルト、緊急カテーテル検査で菌血所見なし。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）による薬剤性心筋炎疑い、ステロイドパルスを施行、循環サポートのため PCPS（人工心肺）使用。プレドニゾロン100 mg/body 投与。本剤開始29日後、多臓器不全、呼吸不全進行し、心機能改善せず、PCPS 終了とし、永眠。患者は薬剤性心筋炎により、死亡した。剖検が実施された。剖検所見：心筋炎。他の被疑薬には、モルヒネ塩酸塩水和物、プレドニゾロン、オキシコドン塩酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、プレドニゾロン酢酸エステル、ベポタスチンベシル酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩及びランソプラゾールがあった。

症例 No.25 :

8歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕 無顆粒球症

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、 、 、 、 、

〔併用薬〕 アリピプラゾール、アセナピンマレイン酸塩、ミルタザピン、トラゾドン塩酸塩、メロペネム水和物

[経過] 不眠に対し本剤15 mgを開始した。本剤開始17日後、無顆粒球症が発現。無顆粒球症発現翌日、本剤の投与を中止。本剤投与中止5日後、肺炎、呼吸不全が発現。患者は死亡した。死因は無顆粒球症、肺炎、呼吸不全。剖検に関する情報は得られていない。

症例 No.26 :

8歳、女性

[転帰死亡の副作用名] 急性心筋梗塞

[原疾患・合併症等] 不眠症、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、心電図結果（[]なし、[]あり、[]、ハセガワ式：[]点。）

[併用薬] テルミサルタン、アロプリノール、リバスチグミン、抑肝散加陳皮半夏

[経過] 不眠症の治療として本剤を投与開始。翌日の日中傾眠が出たため[]が1錠から0.5錠に減らして3日後まで飲ませ、その後は服用させずにいた。本剤投与中止1日後、朝、呼吸停止して冷たくなっているところを[]が発見、救急車要請するも死後硬直があるため搬送せず、検死となった。検死を行い、判定は急性心筋梗塞であった。他の被疑薬には、アロプリノールがあった。

症例 No.27 :

高齢者、男性

[転帰死亡の副作用名] 死亡

[原疾患・合併症等] 不眠症、[]

[併用薬] 不明

[経過] 不眠症の治療として本剤を投与開始。その後患者が死亡した。死因と剖検についての情報は得られていない。

症例 No.28 :

6歳、男性

[転帰死亡の副作用名] 急性心不全

[原疾患・合併症等] []

[併用薬] アリピプラゾール水和物、クロナゼパム、アリピプラゾール、ハロペリドール、リスペリドン

[経過] 本剤を投与していた。突然死（急性心不全）が発現した。剖検により、死因は急性心不全であると判明した。他の被疑薬には、アリピプラゾール水和物及びクロナゼパムがあった。

症例 No.29 :

8歳、男性

〔転帰死亡の副作用名〕呼吸障害、嚥下障害、舌根沈下

〔原疾患・合併症等〕不眠症、XXXXXXXXXX

〔併用薬〕ラメルテオン、クエチアピンプマル酸塩、テルミサルタン、酸化マグネシウム

〔経過〕 不眠症の治療として本剤を投与開始。本剤投与1日目の翌朝、覚醒不良、舌根沈下が発現。O₂投与、体位調整から対応。Div で wash out を図る。C - Xp、HD、Heat - CT で明らかな原因を指摘できず。薬剤はすべて中止の上で転院搬送。精査が行われるも原因疾患は特定できず、呼吸管理（詳細不明）を行い数日で覚醒し呼吸も落ち着いた。嚥下障害が残存し、経口摂取が不安定となった。精査目的に神経内科へ転科。その後、誤嚥性肺炎を繰り返す。本剤投与中止27日後、患者は呼吸障害、舌根沈下、嚥下困難により死亡。剖検についての情報は得られていない。その他の被疑薬として、ラメルテオン、クエチアピンプマル酸塩があった。

症例 No.30 :

71歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕死亡

〔原疾患・合併症等〕不眠症

〔併用薬〕不明

〔経過〕 不眠症の治療として本剤を投与開始。その後死亡した。死因と剖検についての情報は得られていない。

症例 No.31 :

71歳、女性

〔転帰死亡の副作用名〕壊死、血栓症

〔原疾患・合併症等〕XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX

〔併用薬〕不明

〔経過〕 不眠症の治療として本剤を投与開始。その後血栓症、壊死により死亡した。死因と剖検についての情報は得られていない。

(3) 使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用

再審査期間中に収集した既知の重篤な副作用は、32例37件であった。主な既知の重篤な副作用は、傾眠9例、浮動性めまい6例、悪夢4例であった。

既知の重篤な副作用の一覧を表1.4.1-5に示す。

表 1.4.1-5 使用上の注意から予測できる重篤な副作用の一覧

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
精神障害	激越	2
	不安	1
	幻覚	3
	幻聴	1
	入眠時幻覚	2
	悪夢	4
	レム睡眠行動障害	1
神経系障害	浮動性めまい	6
	睡眠時麻痺	2
	傾眠	9
心臓障害	動悸	2
胃腸障害	悪心	1
	嘔吐	1
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1

3) 使用上の注意から予測できない（未知）非重篤な副作用の発現状況

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用は、3,781 例 5,222 件であった。主な未知の非重篤な副作用は、不眠症 474 例、中期不眠症 414 例、異常感 238 例、宿酔 171 例、初期不眠症 151 例、嚥下障害 145 例であった。

未知の非重篤な副作用の発現状況を別紙様式 9 に示す。また 5 例以上収集した主な未知の非重篤な副作用の症例一覧を表 1.4.1-6 に示す。

表 1.4.1-6 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の一覧（5 例以上）（1/4）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
感染症および寄生虫症	感染	5
	上咽頭炎	37
血液およびリンパ系障害	貧血	5
代謝および栄養障害	過食	7
	低血糖	6
	低ナトリウム血症	10
	食欲亢進	11
	食欲減退	48
精神障害	攻撃性	13
	怒り	5
	譫妄	22
	妄想	7
	抑うつ気分	9
	うつ病	8
	失見当識	5
	多幸気分	6
	恐怖	6
	幻覚	60
	幻聴	27
	幻視	15
	初期不眠症	151
	不眠症	474
	易刺激性	27
	気力低下	9
	中期不眠症	414
	落ち着きのなさ	24
	睡眠障害	14
	無為	9
	抑うつ症状	9
	感情不安定	5
	異常行動	37
	睡眠の質低下	68
	短時間睡眠	30
	早朝覚醒型不眠症	46
神経系障害	アカシジア	11
	意識変容状態	7
	健忘	22

表 1.4.1-6 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の一覧（5 例以上）（2/4）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
神経系障害	意識レベルの低下	9
	注意力障害	9
	構語障害	16
	味覚不全	75
	ジスキネジア	15
	過眠症	68
	感覚鈍麻	65
	運動低下	5
	筋緊張低下	6
	意識消失	5
	記憶障害	26
	運動障害	8
	錯感覚	12
	感覚障害	5
	振戦	65
	平衡障害	5
	起立障害	15
	認知障害	10
	下肢静止不能症候群	12
	鎮静合併症	12
	不規則睡眠覚醒リズム障害	7
	味覚障害	14
眼障害	眼精疲労	5
	複視	6
	眼痛	11
	羞明	8
	光視症	16
	眼瞼腫脹	7
	霧視	11
	視力低下	11
	視力障害	9
耳および迷路障害	耳鳴	31
	回転性めまい	12
心臓障害	徐脈	5
	頻脈	11
血管障害	高血圧	7
	末梢冷感	9
	ほてり	34
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	14
	呼吸困難	43
	いびき	6
	咽喉刺激感	6
	口腔咽頭痛	8
胃腸障害	腹部不快感	32
	腹部膨満	11
	腹痛	17

表 1.4.1-6 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の一覧（5 例以上）（3/4）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
胃腸障害	上腹部痛	25
	便秘	28
	下痢	44
	口内乾燥	6
	消化不良	9
	嚥下障害	145
	胃食道逆流性疾患	5
	流涎過多	8
	口の感覚鈍麻	19
	口の錯感覚	5
肝胆道系障害	肝機能異常	30
	肝障害	7
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	8
	冷汗	12
	薬疹	31
	湿疹	27
	紅斑	14
	多汗症	36
	寝汗	39
	発疹	45
	そう痒性皮疹	6
	蕁麻疹	23
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	13
	関節障害	5
	背部痛	11
	筋痙縮	16
	筋力低下	41
	筋肉痛	5
	四肢痛	17
	筋骨格硬直	23
	四肢不快感	14
腎および尿路障害	着色尿	11
	排尿困難	25
	夜間頻尿	48
	頻尿	40
	尿失禁	7
	尿閉	5
	尿異常	5
	尿臭異常	5
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	6
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	66
	胸部不快感	22
	胸痛	11
	悪寒	12
	活動性低下	11
	不快感	30

表 1.4.1-6 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の一覧（5 例以上）（4/4）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	43
	顔面浮腫	15
	異常感	238
	冷感	26
	熱感	30
	歩行障害	17
	宿酔	171
	浮腫	17
	末梢性浮腫	19
	疼痛	13
	発熱	21
	絶叫	8
	口渇	85
	体調不良	26
	有害事象	12
	異物感	22
	副作用	6
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11
	血中ブドウ糖増加	6
	血圧低下	19
	血圧上昇	33
	血中プロラクチン増加	5
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8
	血小板数減少	7
	体重減少	7
	体重増加	29
	白血球数減少	8
	尿量増加	7
	肝機能検査値上昇	16
	残留製品存在	18
傷害、中毒および処置合併症	転倒	60
	挫傷	5

4) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況を表 1.4.1-7 に示す。また、安全性検討事項の集計に用いた定義を表 1.4.1-8 に示す。

なお、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示すが、別紙様式 11（副作用・感染症症例報告の目次）は、副作用・感染症報告を電子的に行っているため添付していない。

表 1.4.1-7 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況一覧

安全性検討事項	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク			
自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響	23	3	20
重要な潜在的リスク			
高齢者への投与	3,579	308	3,386
ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）	207	20	191
睡眠時随伴症、夢遊症	1,232	6	1,226
自殺念慮、自殺行動	32	30	2
依存性	1	1	-
摂食行動に対する影響	111	4	107
他の不眠症治療薬との併用 [†]	-	-	-
呼吸機能障害患者への投与	62	11	54
重要な不足情報			
該当なし	-	-	-

[†] 他の不眠症治療薬との併用については、使用成績調査にて検討を行った。

表 1.4.1-8 安全性検討事項の集計に用いた定義

重要な特定されたリスク	
自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響	ナラティブに「運転」、「自動車」、「車」の用語のある症例のうち本剤を服用した上で運転したという事実が確認できた症例を抽出する。
重要な潜在的リスク	
高齢者への投与	「年齢」が65歳以上又は「高齢者」を抽出する。
ナルコレプシー様症状(カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等)	PT「10016173：転倒」、「10003628：脱力発作」、「10007737：カタプレキシー」、「10028713：ナルコレプシー」、「10041002：睡眠時麻痺」又は HLT「10028716：ナルコレプシーおよび関連症状」に該当する事象
睡眠時随伴症、夢遊症	HLT「10033920：睡眠時随伴症」又は「10000178：睡眠関連異常事象」に該当する事象
自殺念慮、自殺行動	MedDRA SMQ 狭域〔自殺／自傷（SMQ）：20000037〕に包含される PT
依存性	MedDRA SMQ 狭域〔薬物乱用および依存（SMQ）：20000101〕に包含される PT
摂食行動に対する影響	PT「10047895：体重減少」、「10047899：体重増加」、「10056814：体重異常」、「10067315：睡眠関連摂食障害」、HLT「10003022：食欲障害」、「10014068：摂食障害 NEC」又は「10018067：全般的栄養障害 NEC」に該当する事象
他の不眠症治療薬との併用	使用成績調査にて検討
呼吸機能障害患者への投与	PT「10009033：慢性閉塞性肺疾患」「10006458：慢性気管支炎」「10014561：肺気腫」「10040979：睡眠時無呼吸症候群」

(1) 重要な特定されたリスク

自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響

再審査期間中に収集した、本剤投与中に自動車運転時に強い眠気や傾眠等を発現した症例は23例で、そのほとんどが傾眠、注意力・運動能力低下であった。このうち傾眠等により交通事故が発生したとの報告は7例にあったが、怪我等による救急搬送や医療機関受診は報告されていない。なお症例 No.22において死亡が報告されているが、交通事故の約2ヵ月に死亡（死因不明）している症例で、交通事故による死亡ではない（2）転倒が死亡の副作用の項の症例 No.12と同一症例）。

本剤投与中に自動車運転時に強い眠気や傾眠等を発現した症例の一覧を表 1.4.1-9に示す。

表 1.4.1-9 本剤投与中に自動車運転時に強い眠気や傾眠等を発現した症例の一覧

症例 No.	年齢	性別	副作用名（PT）
1	8歳	男性	注意力障害
2	6歳	女性	傾眠
3	5歳	女性	意識変容状態、眼瞼障害、倦怠感、頭痛、浮動性めまい
4	不明	男性	悪夢、平衡障害
5	4歳	女性	異常感
6	5歳	男性	傾眠
7	8歳	男性	傾眠、不安
8	4歳	女性	傾眠
9	7歳	男性	傾眠
10	50歳台	女性	交通事故
11	6歳	男性	傾眠
12	6歳	男性	傾眠、激越、視力低下、失見当識
13	50歳台	男性	傾眠
14	6歳	男性	悪夢、傾眠、中期不眠症
15	40歳台	男性	傾眠
16	7歳	男性	傾眠、交通事故、中期不眠症
17	6歳	男性	傾眠
18	3歳	男性	傾眠、無為
19	4歳	女性	感覚鈍麻、刺激反応遅滞、無為
20	5歳	女性	感覚障害
21	4歳	男性	傾眠
22	7歳	男性	傾眠、死亡
23	6歳	女性	悪夢、意識消失、転倒

(2) 重要な潜在的リスク

高齢者への投与

本剤の承認時までに実施された薬物動態試験において、高齢者では非高齢者と比較して血漿中濃度が高値を示したことから、高齢者では非高齢者と比較して低用量が設定された。また一般に高齢者では生理機能が低下し副作用が発現しやすいことから、高齢者における副作用の発現状況の確認を行った。

再審査期間中に収集された副作用のうち高齢者（「高齢者」又は65歳以上の患者）への投与は3,579例5,182件で、年齢あるいは年齢区分が判明している症例における高齢者の分布をみたところ、高齢者の割合は58.38%（3,579例/6,131例）であった。

高齢者における器官別大分類項目の副作用発現状況を確認したところ、構成比の高い器官別大分類項目は「精神障害」29.68%、「神経系障害」28.93%、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.10%、「胃腸障害」7.27%、「皮膚および皮下組織障害」3.37%の順で高齢者と非高齢者（「精神障害」27.04%、「神経系障害」35.90%、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.74%、「胃腸障害」5.04%、「皮膚および皮下組織障害」3.54%）の間で大きな差は認められなかった。（表 1.4.1-10）

表 1.4.1-10 高齢者、非高齢者別にみた器官別大分類（SOC）別副作用発現状況

器官別大分類（SOC）	高齢者		非高齢者	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
感染症および寄生虫症	48	0.93	30	0.94%
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）	6	0.12	0	0.00
血液およびリンパ系障害	11	0.21	0	0.00
免疫系障害	3	0.06	3	0.09
内分泌障害	3	0.06	5	0.16
代謝および栄養障害	63	1.21	27	0.85
精神障害	1,540	29.68	864	27.04
神経系障害	1,501	28.93	1,147	35.90
眼障害	64	1.23	38	1.19
耳および迷路障害	32	0.62	21	0.66
心臓障害	100	1.93	49	1.53
血管障害	42	0.81	17	0.53
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71	1.37	58	1.82
胃腸障害	377	7.27	161	5.04
肝胆道系障害	31	0.60	22	0.69
皮膚および皮下組織障害	175	3.37	113	3.54
筋骨格系および結合組織障害	89	1.72	57	1.78
腎および尿路障害	126	2.43	42	1.31
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0.00	1	0.03
生殖系および乳房障害	11	0.21	20	0.63
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.02	3	0.09
一般・全身障害および投与部位の状態	628	12.10	407	12.74
臨床検査	164	3.16	89	2.79
傷害、中毒および処置合併症	94	1.81	19	0.59
外科および内科処置	5	0.10	2	0.06
社会環境	2	0.04	0	0.00
製品の問題	1	0.02	0	0.00

また重篤性の割合について高齢者と非高齢者で比較したところ、高齢者における副作用の重篤の割合は8.61%（308例/3,579例）、非高齢者における重篤の割合は6.51%（154例/2,364例）であった。

本剤の高齢者における用法・用量は、1日1回15 mgを就寝直前に経口投与である。再審査期間中に収集した本剤の副作用報告症例で15 mg/日を超えて本剤が投与された高齢者における副作用発現状況についても確認した。再審査期間中に収集した本剤が15 mg/日を超えて投与された高齢者における副作用は176例285件で、主な副作用は傾眠32件、悪夢24件、不眠症19件であった。さらに高齢者における CYP3A を阻害する薬剤との相互作用及び関連する副作用の発現状況を確認した。再審査期間中に収集した高齢者における相互作用の報告は29例で、うち CYP3A を阻害する薬剤との相互作用は12例で報告されている。高齢者における相互作用の報告の一覧を表 1.4.1-11に示す。

表 1.4.1-11 高齢者における相互作用の報告の一覧

症例 No.	年齢	性別	相互作用が疑われた併用薬	事象名 (PT)
1	80歳台	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、宿酔
2	81歳	不明	プロチゾラム	薬物相互作用、傾眠、意識消失、低血糖
3	80歳台	男性	メチルジゴキシン	薬物相互作用、各種物質毒性、中期不眠症
4	81歳	女性	ホスフルコナゾール	薬物相互作用、睡眠時随伴症
5	71歳	女性	リファンピシン	薬物相互作用、結核、初期不眠症、精神障害、落ち着きのなさ
6	71歳	男性	ジゴキシン	薬物相互作用
7	91歳	女性	ハロペリドール	薬物相互作用、譫妄、中期不眠症、呼吸抑制、心停止
8	81歳	女性	フルコナゾール	薬物相互作用、睡眠時随伴症
9	81歳	女性	ワルファリンカリウム	薬物相互作用
10	81歳	男性	クエチアピンフマル酸塩	薬物相互作用、譫妄
11	61歳	女性	降圧薬	薬物相互作用、低血圧
12	70歳台	女性	不明	薬物相互作用、有害事象
13	61歳	女性	カルバマゼピン	薬物相互作用、薬物濃度減少、双極性障害
14	71歳	女性	クラリスロマイシン	薬物相互作用
15	71歳	男性	アムロジピンベシル酸塩	薬物相互作用、異常感、不眠症
16	71歳	男性	ミロガバリンベシル酸塩	薬物相互作用、夢遊症
17	90歳台	男性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、異常感
18	71歳	女性	タンドスピロンクエン酸塩	薬物相互作用、意識消失
19	71歳	男性	アムロジピンベシル酸塩	薬物相互作用、治療効果減弱
20	61歳	男性	シクロスポリン	薬物相互作用、カタプレキシー
21	61歳	男性	エロビキシバット水和物	薬物相互作用、治療効果減弱
22	81歳	男性	ベラパミル塩酸塩	薬物相互作用、不眠症、傾眠、意識変容状態
23	高齢者	男性	アルコール	アルコール相互作用、倦怠感、傾眠
24	81歳	女性	シメチジン	薬物相互作用、倦怠感、浮動性めまい、睡眠時麻痺
25	81歳	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、傾眠、宿酔
26	81歳	男性	アミオダロン塩酸塩	薬物相互作用、いびき、心障害、中期不眠症
27	71歳	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、頻脈、不整脈
28	71歳	男性	エリスロマイシン	薬物相互作用、浮動性めまい、不快感、異常感、傾眠
29	91歳	女性	ラメルテオン、ゾルピデム酒石酸塩、リバスチグミン、イルベサルタン、ラロキシフェン塩酸塩、センノシド	薬物相互作用、類天疱瘡

ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）

再審査期間中に収集したナルコレプシー様症状として収集された副作用は207例217件であり、主な副作用は睡眠時麻痺108例、転倒68例、入眠時幻覚25例であった。内訳を表1.4.1-12に示す。

表 1.4.1-12 ナルコレプシー様症状として収集された副作用の一覧

基本語（PT）	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
入眠時幻覚	25	2	23
覚醒時幻覚	3	1	2
睡眠発作	3	0	3
脱力発作	4	0	4
カタプレキシー	3	2	1
ナルコレプシー	3	3	0
睡眠時麻痺	108	2	106
転倒	68	10	60

睡眠時随伴症、夢遊症

再審査期間中に収集した睡眠時随伴症、夢遊症として収集された副作用は1,232例1,294件であり、主な副作用は悪夢873例、異常な夢223例、睡眠時麻痺108例であった。内訳を表1.4.1-13に示す。

表 1.4.1-13 睡眠時随伴症、夢遊症として収集された副作用の一覧

基本語（PT）	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
異常な夢	223	0	223
悪夢	873	4	869
レム睡眠異常	2	0	2
ねごと	12	0	12
夢遊症	40	0	40
睡眠関連異常事象	10	0	10
睡眠時随伴症	14	0	14
睡眠関連摂食障害	6	0	6
錯乱性覚醒	1	0	1
レム睡眠行動障害	5	1	4
睡眠時麻痺	108	2	106

自殺念慮、自殺行動

再審査期間中に自殺念慮、自殺行動として収集された副作用は32例34件であり、内訳は自殺企図及び自殺念慮が各13例、自殺既遂が6例、故意の自傷行為2例であった。自殺念慮、自殺行動として収集された副作用の一覧を表 1.4.1-14に示す。

表 1.4.1-14 自殺念慮、自殺行動として収集された副作用の症例一覧

症例 No.	年齢	性別	副作用名 (PT)
1	31歳	男性	自殺念慮
2	21歳	女性	故意の自傷行為 自殺念慮
3	21歳	男性	自殺企図 自殺念慮
4	91歳	女性	自殺念慮
5	41歳	男性	自殺既遂
6	31歳	男性	自殺企図
7	31歳	女性	自殺既遂
8	81歳	女性	自殺既遂
9	61歳	男性	自殺念慮
10	91歳	女性	自殺念慮
11	61歳	女性	自殺企図
12	21歳	男性	自殺企図
13	71歳	男性	自殺既遂
14	21歳	女性	故意の自傷行為
15	21歳	女性	自殺企図
16	31歳	女性	自殺企図
17	71歳	女性	自殺企図
18	61歳	男性	自殺念慮
19	21歳	女性	自殺企図
20	30歳台	女性	自殺企図
21	不明	不明	自殺既遂
22	不明	不明	自殺既遂
23	51歳	女性	自殺企図
24	71歳	男性	自殺念慮
25	51歳	女性	自殺企図
26	41歳	女性	自殺念慮
27	21歳	女性	自殺念慮
28	50歳台	女性	自殺企図
29	81歳	女性	自殺念慮
30	21歳	女性	自殺念慮
31	71歳	男性	自殺企図
32	51歳	女性	自殺念慮

自殺念慮、自殺行動として収集された副作用の症例について詳細を以下に示す。

症例 No.1 :

31歳、男性

〔副作用名〕 自殺念慮

[原疾患・合併症等] ██████████、不眠症、██████、██████、██████████、██████、██████████
██████、██████、██████、██████████

〔併用薬〕 アセナピンマレイン酸塩、フルニトラゼパム、ビペリデン塩酸塩、パリペリドンパ
ルミチン酸エステル

〔經過〕 詳細不明

症例 No.2 :

21歳、女性

〔副作用名〕 故意の自傷行為、自殺念慮

[illegible]

〔併用薬〕 レチノール・カルシフェロール配合剤、フェニトイン、アリピプラゾール、デュロキセチン塩酸塩、フロセミド、バルプロ酸ナトリウム、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミアンセリン塩酸塩、トラゾドン塩酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、フルニトラゼパム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、メトホルミン塩酸塩、酸化マグネシウム、エレトリプタン臭化水素酸塩、ガバペンチン、フルラゼパム塩酸塩

【経過】 本剤投与開始1年前より、〇〇との診断で、精神科フォロー。〇〇もあつた。不眠症の治療として本剤20 mg×1回／日を投与開始。本剤開始14日後、もともとあつた頭痛、めまい、眼振の増悪の訴えが聞かれた。寝つきが良くなったわけではないが、3時間くらいは寝れるようになった。フルニトラゼパムの投与を中止し、フルラゼパム塩酸塩に変更した。本剤開始17日後夜、「〇〇」（自殺念慮が発現）とのことで、主治医に連絡が入り、本剤を中止するように指示したが、うつで来院できず、飲まないとい寝れないとのことで、患者の意思でその後も本剤を継続。本剤開始18日後、希死念慮は消失した（自殺念慮は回復）。1年ぶりに〇〇の自傷行為が再燃（自傷行為が発現）。本剤開始28日後、本剤を投与中止。眠剤を他剤に変更。本剤開始56日後、報告者病院にて診察。1度〇〇の衝動が現れたが〇〇程度でとどまることができ、その後〇〇はない。自傷行為は回復。報告時点で自殺念慮、自傷行為に関する検査は未実施。頭痛の増悪、めまいの増悪、眼振の増悪の転帰は不明。

症例 No.3 :

21歳、男性

〔副作用名〕 自殺企図、自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████

〔併用薬〕 フルニトラゼパム、ゾピクロン、アリピプラゾール

〔経過〕 患者には、██████、██████の原疾患／合併症があり、██████、██████
██████の既往歴があった。██████歴として、不眠、██████があっ
た。██████の危険因子として、既往歴や██████、又は██████
██████、現在、又は最近の██████（██████
██████など）があった。不眠症の治療として本剤20 mg×1回／日を開始
（最終投与）した。夜間、悪夢にて希死念慮が発現。自殺企図（██████）が発現。投与
翌日、抑うつ症状が発現。重症度は中等度であった。本剤を投与中止し、ゾピクロン
の投与を再開した。本剤投与終了1日後、希死念慮は回復した。その後、抑うつ症状に
対し、薬物（抗うつ剤主体）、精神療法を行い、抑うつ症状は軽快した。報告時点で、
悪夢、自殺企図（██████）の転帰は不明。フルニトラゼパム、ゾピクロン、アリピプラ
ゾールは継続。うつ病強度スコア等の検査はしていない。

症例 No.4 :

9歳、女性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████、██████

〔併用薬〕 ラメルテオン、ランソプラゾール、トコフェロールニコチン酸エステル、牛車腎気
丸、酸化マグネシウム

〔経過〕 ████████になくなっていて、██████もおらず、██████の素因はあったが、うつ病
の診断は受けておらず、特にうつ病の治療薬は飲んでいなかった。自殺の既往はなか
った。不眠症の治療として本剤15 mg×1回／日を開始（最終投与）した。投与翌日診
察時、██████減ったということであったが、本人は「
██████」としきりに何度も訴えた（希
死念慮、うつ状態が発現）。このような発言はそれまでなかった。当日夜の分から本剤
の投与中止。ラメルテオン8 mg、トラゾドン塩酸塩25 mgを処方。その後、症状は回
復した（希死念慮は回復）。

症例 No.5 :

4歳、男性

〔副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不明

〔併用薬〕 トリアゾラム、フルニトラゼパム、ファモチジン

〔経過〕 本剤15 mg×1回／日を開始した。本剤開始3日後、XXXXXXXXXXから自殺したとの連絡を受けた。剖検の情報は報告されていない。

症例 No.6 :

3■歳、男性

「副作用名」自殺企図

[原疾患・合併症等] 不眠症、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX
XXXXXXXXXX

〔併用薬〕 レボメプロマジンマレイン酸塩、クエチアピンフマル酸塩、クロナゼパム、エチゾラム、フルニトラゼパム、リスペリドン、パンテチン、酸化マグネシウム

[illegible]

症例 No.7 :

3歳、女性

〔副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 トリアゾラム

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20mg×1回／日を開始した。本剤投与開始半月後、
自殺をしたことを知った。

症例 No.8 :

8歳、女性

〔副作用名〕自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕不眠症、 、 、

〔併用薬〕アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ベタヒスチンメシル酸塩、ジフェニドール塩酸塩、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、プロチゾラム、ゾピクロン、エスタゾラム、エチゾラム

〔経過〕不眠症の治療として、本剤15mg×1回／日を開始した。本剤開始1日後、本剤の投与を中止した。（2日分で2錠服用。）本剤中止2日後、患者は大量の の服用で死亡した。剖検について情報は報告されていない。

症例 No.9 :

6歳、男性

〔副作用名〕自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕不眠症、 、 、 、

〔併用薬〕ゾルピデム酒石酸塩、イミダプリル塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、メトホルミン塩酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合剤、アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩配合剤、ビソプロロールフマル酸塩

〔経過〕不眠症の治療として、本剤15 mg×1回／日を開始した。翌早朝、奇異な夢をみて覚醒後、それまで経験したことのない自殺念慮に突然おそわれた。午前中いっぱい不安感、抑うつ感が持続した。夜からは本剤は服用せず、同様の経験はしていない。

症例 No.10 :

9歳、女性

〔副作用名〕自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕不眠症、

〔併用薬〕アゼルニジピン、イミダフェナシン、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、酸化マグネシウム、ラクトミン

〔経過〕本剤開始以前から「 」という 願望あり。不眠症の治療として、本剤15 mg×1回／日を就寝前定期服用で開始した。その後、「 」という自殺願望と悪夢の訴えがあった。本剤開始13日後、本剤は不眠時頓服に指示変更され、継続処方された。本剤開始28日後、エスゾピクロン1 mg 頓用に処方変更された。本剤投与中止。報告時点で、「 」という自殺念慮、悪夢の転帰は不明。

症例 No.11 :

61歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 フルニトラゼパム、リスペリドン

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤15 mg×1回／日を開始した。その後、自殺を企図し緊急搬送で報告者病院に入院した。本剤の投与は中止。報告時点で、入院中である。

症例 No.12 :

21歳、男性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████（既往歴）、██████（既往歴）

〔併用薬〕 フルニトラゼパム、硝酸イソソルビド

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20mg×1回／日を開始した。本剤開始20日後、自殺を目的として██████、██████まとめて服用したが、怖くなり、██████、██████のち、██████自動車を運転、██████、運転、██████を起こして病院へ搬送された。報告者の見立てでは「深い傾眠」ということで、呼び掛けには反応して目を開くものの保つことができずにぼーっとして目を閉じてしまった様子。それ以外は問題なかったため、そのまま帰した。その後、██████自殺をしようとするも██████に止められ、病院を受診。その後、患者は落ち着いている。報告時点で、本剤の処置は不明。

症例 No.13 :

71歳、男性

〔副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████、██████、██████、██████術後の手術歴（██████の既往歴）

〔併用薬〕 アムロジピンベシル酸塩、アジルサルタン、プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、ドキサゾシンメシル酸塩

〔経過〕 患者には、本剤開始前から診断された特定の██████（██████）があり、本剤開始前からの██████を示唆する徴候・症状が認められたが精神障害と診断されなかった。症状として不眠、██████があった。本剤開始前に、精神症状の発現との関連があることが一般的に認識されている薬剤での治療、化学物質や毒物への曝露はなかった。精神疾患又は精神症状の家族歴（特に一親等）は不明。██████にて██████と不眠があり、不眠症の治療として、本剤15 mg×1回／日を開始した。その後、通院がなかった。本剤開始14日後、本剤を最終投与。本剤中止18日後、患者は自殺した。剖検は実施されていない。

症例 No.14 :

21歳、女性

〔副作用名〕 故意の自傷行為

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、████、████、████、████、████、
████ (既往歴)、████ (既往歴)、████ (既往歴)

〔併用薬〕 エチゾラム

〔経過〕 █████歳頃から████があり、████を繰り返し、入院していたこともあった。████
████を飲んで████をした時期もあったが、現在は外来のみで経過としては良
くなっていた。本剤以外の服薬はなし。精神疾患又は精神症状の家族歴はなし。不眠
症の治療として、本剤を開始した (投与開始日および投与量不明)。その後、本剤の服
用はやめていたもよう。日付不明日、████飲んで5～10分後に████
し、報告者病院に受診した。眠気が強く、入院。精神療法、ストレスの数値化をメ
インに自己の心理状態を客観視するトレーニングを実施し、退院した。その後、████
との申し出があり、治療中断。報告時点で、再診予約なし。

症例 No.15 :

21歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、████、████、████、████、████、
████、████

〔併用薬〕 エチゾラム、アリピプラゾール、トリヘキシフェニジル塩酸塩、クロナゼパム

〔経過〕 本剤開始前に、患者は特定の████障害 (████、████、████
████を含む) として、████ (████、
████) が診断されていた。また、本剤開始前に、患者に████を示唆する徴
候・症状 (例、████、████、████、████、████、████、
████等) として、████を訴えていたが、精神障害と診断されなかった。
アレルギーなし。本剤の投与を開始した (投与開始日、投与量および使用理由不明)。
その後、朝に自殺目的で████と████を飲んだ。夜に救急車で運
ばれてきて入院。睡眠薬をたくさん飲んでいたのでよく寝ていたが、その他の徴候は
特にみられなかった。意識障害があり、薬物中毒を疑い、経鼻胃管チューブを挿入し、
活性炭、ソルビトールを投与した。翌々日には排便もみられ、意識レベルが徐々に回
復し、E (眼) █████、V (言語) █████、M (運動機能) █████と GCS (グラスゴーコーマスケール)
████点となった。傾眠は軽快し退院、かかりつけ医でフォローとなった。報告時点で、
本剤、エチゾラム、アリピプラゾール、トリヘキシフェニジル塩酸塩、クロナゼパム
の処置は不明。

症例 No.16 :

31歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕

〔併用薬〕 クロルプロマジン・プロメタジン配合剤

〔経過〕 患者にはアルコール摂取歴はなかった。本剤の投与を開始した（投与開始日、投与量及び使用理由不明）。その後、自殺企図として、以上、（詳細な服用量不明）を服用したようであった。他の医療センターで処方された本剤を持ち込んで入院した。傾眠を確認したが、胃洗浄で入管時に暴れたので、不明。意識障害も疑ったが、ないと確認した。翌日、前日の胃洗浄により、呼吸状態や循環は落ち着いた。意識はそれなりに反応あり。自殺企図と傾眠は回復。同日、退院した。報告時点で、本剤の処置は不明。

症例 No.17 :

71歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 ゾルピデム酒石酸塩

〔経過〕 患者には精神疾患の原疾患／合併症はなかった。不眠症の治療として、ゾルピデム酒石酸塩10 mg を就寝前に1錠、本剤15 mg を不眠時に頓用で開始した（投与開始日不明）。その後、を自殺企図で一度に服用し、意識障害の状態になり、救命救急センターに運ばれた。意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) レベル程度で刺激しないと目が開かなかった。などわからない状態。経過観察し、入院。本剤は投与中止。2日間入院し意識は改善傾向で、意識清明になり、自殺企図は回復、退院した。

症例 No.18 :

61歳、男性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 患者は、不眠症（不眠症状の種類：入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、罹病期間：約1ヵ月間）であった。既往歴、アレルギーはなし。過去の副作用歴、飲酒、喫煙の有無は不明。本剤開始前に、患者は特定の精神障害（うつ病、自殺企図、攻撃性又は統合失調・感情障害を含む）を診断されたことはない、また薬物／アルコール乱用歴はなし。本剤開始前に、患者にを示唆する徴候・症状（例、等）が認められたにもかか

わらず、精神障害と診断されなかったこともない。本剤開始前に、患者は精神症状の発現との関連があることが一般的に認識されている（添付文書に記載されている等）薬剤での治療、あるいは化学物質や毒物（鉛、水銀、又はその他の重金属を含む）への曝露がなかった。患者に精神疾患又は精神症状の家族歴（特に一親等）があるかは不明。不眠症の治療として、本剤20 mg×1回／日を開始した（最終服薬）。本剤内服後より（深夜）、興奮状態で「 」、「 」、「 」などと落ち着きがなくなり、 ため、救急搬送となった。ヒドロキシジン塩酸塩50 mg を点滴し、経過観察のため入院とした。数時間後には落ち着いて普通に会話も可能になった。記憶は保たれていた。自分でも
 と述べていた。その後、症状の出現なく、退院した。

症例 No.19 :

21歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、 、 （既往歴）

〔併用薬〕 トラゾドン塩酸塩、アリピプラゾール、ゾピクロン、バルプロ酸ナトリウム、セルトラリン塩酸塩、ミルタザピン

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20 mg×1回／日を開始した（投与開始日不明）。患者は自殺目的で7種類の薬剤（ 、 、 、 、 、 、 ）を過量投与し救急搬送された。過量投与後の症状としてはふらつき、話がかみ合わない等の意識障害があった。補液（詳細不明）3単位を投与。胃洗浄は実施しなかった。数日後、ふらつき、話がかみ合わない等の意識障害は回復した。その後、自殺企図は回復し、他の病院に転院した。

症例 No.20 :

30歳台、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤15mg×1回／日を開始した（投与開始日不明）。患者は自殺企図があり、深夜に 服用した。 が発見し救急搬送。症状としては、傾眠症状があった。処置として、胃洗浄等は実施しなかった。傾眠症状以外は特に目立った症状がなく、患者自身が 希望強く、その日のうちに自宅に帰り経過観察となった。帰宅する頃には症状も改善していた。本剤の投与は中止。

症例 No.21 :

年齢不明、性別不明

〔副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不明

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 本剤の投与を開始した（投与開始日、投与量及び使用理由不明）。日付不明日、[REDACTED]
[REDACTED]自殺。剖検についての情報は得られていない。

症例 No.22 :

年齢不明、性別不明

〔副作用名〕 自殺既遂

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤の投与を開始した（投与開始日及び投与量不明）。日付不明日、患者は自殺した。剖検についての情報は報告されていない。

症例 No.23 :

5歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20 mg × 1回／日を開始した。本剤開始21日後、自殺目的で過量服用し、医療センターへ搬送された。自殺願望の有無は不明。搬送後の行方は不明。

症例 No.24 :

7歳、男性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、[REDACTED]

〔併用薬〕 詳細不明（2製品）

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤の投与を開始した（投与開始日及び投与量不明）。その後、うつ傾向があり精神科（他院）に通院し、本剤を含め3剤を40数日間服用していた。よく効いたのは最初の1週間で、その後は効果にムラがあった。最後の2、3日は効かなくなって、[REDACTED]服用を中止した。日付不明日、頭が[REDACTED]な気がして眠れないと訴え、自殺念慮が発現した。報告時点で自殺念慮は未回復。

症例 No.25 :

51歳、女性

〔副作用名〕 自殺企図

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████、██████、██████

〔併用薬〕 不明

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20 mg×1回/日を開始した。本剤開始2ヵ月後、本剤の投与を中止した。本剤中止2日後、自殺をしたいとのことで██████を服用し、救命センターに運ばれた。搬送時は意識がクリアだったが、後に意識混濁した。挿管し、気道を確保、翌日奪管した。その後、意識混濁は回復。本剤中止4日後、退院し、歩いて帰宅した。

症例 No.26 :

41歳、女性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████、██████、██████
██████ (医薬品歴)

〔併用薬〕 クロルプロマジン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩

〔経過〕 患者は██████で通院していた。██████などもともとはあまりそういうふうを感じることはなかった。不眠症の治療として、本剤20 mg×1回/日、就寝前を開始した。本剤開始4ヵ月後、自殺しそうになっては██████という状態であった。今までなかった自殺衝動を、本剤を服用しだしてから感じた。██████に自殺が紛れてくる感じがあった。██████に思ったが、医師に尋ねても「██████」という返事で、██████に任せられた。医師には██████、医師薬剤師に相談しても██████た。その後、██████とした。本剤開始半年後、徐々に自殺衝動が高まってきて本剤服用を中止していた。その後、自殺念慮は良くなっていた。

症例 No.27 :

21歳、女性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症、██████、██████、██████、██████ (既往歴)

〔併用薬〕 ロフラゼブ酸エチル、ロルメタゼパム

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤開始32日前より投与していたロルメタゼパム1 mg/日に加え、本剤10 mg×1回/日を開始した。その後、睡眠は安定していた。本剤内服後、明確な希死念慮が出現するが、不眠は改善傾向にあり、内服を継続していた。本剤開始

薬した。過量服薬による有害事象、健康被害はなかった。悪夢と希死念慮は軽快。

症例 No.31 :

71歳、男性

〔副作用名〕 自殺企図

[原疾患・合併症等] 不眠症、、、、 (既往歴)

〔併用薬〕 ハロペリドール

〔経過〕 患者にうつ病や他の精神疾患の既往、自殺念慮等の既往、精神的困難を示唆する徴候・症状、精神症状の発現と関連があることが一般的に認識されている薬剤での治療や、化学物質や毒物への曝露、精神疾患や精神症状の家族歴、薬物／アルコール乱用歴はなかった。患者は██████治療のため、一般外科にて入院中。手術後も経過観察のために個室に入院していた。譫妄等による一時不眠の治療として、本剤15 mg × 1回／日を開始した。本剤開始2日後に「██████」と発言があった。その後、譫妄等も軽快していたが、徴候もみられなかったが、██████。その後すぐに発見され、患者は治療のため入院した。本剤の投与は中止した。報告時点で、本剤投与中止後、症状が軽減又は消失したかは不明。自殺未遂（██████）は未回復。集中治療室（ICU）で治療中。植物状態。精神科診断又は精神疾患が疑われる徴候／症状の管理のために行った治療の詳細：なし。

症例 No.32 :

5歳、女性

〔副作用名〕 自殺念慮

〔原疾患・合併症等〕 不眠症

〔併用薬〕 クラリスロマイシン、ブロチゾラム

〔経過〕 不眠症の治療として、本剤20 mg×1回／日を開始した。期間は不明であったが、併用禁忌薬剤のクラリスロマイシンも同時期に服用していた。本剤開始13日後、本剤の投与を中止した。本剤中止22日後、頭痛、めまい、抑うつを理由にクリニックを受診。精神症状の希死念慮がみられていた。報告時点で、希死念慮、抑うつ、頭痛、めまいは未回復。クラリスロマイシンの処置は不明。本剤の服用を止めて3週間経過していたので、影響は少ないと患者に伝えたが、併用禁忌薬剤を[]
[]が大きいらしく、心理的にも回復に至っていない。

依存性

再審査期間中に収集した依存性として収集された副作用は薬物依存1例1件（重篤）のみであった。

摂食行動に対する影響

再審査期間中に収集した摂食行動に対する影響として収集された副作用は111例122件であり、主な副作用は食欲減退が49例、体重増加が29例、食欲亢進が11例であった。内訳を表 1.4.1-15に示す。

表 1.4.1-15 摂食行動に対する影響として収集された副作用の一覧

基本語（PT）	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
拒食	1	0	1
過食	7	0	7
食欲亢進	11	0	11
肥満	1	0	1
栄養補給障害	4	1	3
栄養障害	1	0	1
食欲減退	49	1	48
満腹感欠如	1	0	1
中心性肥満	1	0	1
摂食障害	3	2	1
睡眠関連摂食障害	6	0	6
選択的摂食障害	1	0	1
体重減少	7	0	7
体重増加	29	0	29

他の不眠症治療薬との併用

他の不眠症治療薬との併用については、使用成績調査にて検討を行った。検討結果については、「1.4.2.1 使用成績調査」のとおりであった。

呼吸機能障害患者への投与

再審査期間中に収集した呼吸機能障害患者への投与として収集された副作用は62例107件であり主な副作用は悪夢が12例、傾眠が11例、中期不眠症が6例であった。呼吸機能抑制が考えられる事象として、呼吸困難が4例、間質性肺疾患及び肺機能検査異常が各1例収集されている。内訳を表 1.4.1-16に示す。

表 1.4.1-16 呼吸機能障害患者への投与として収集された副作用の一覧（1/2）

基本語（PT）	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
腸球菌性菌血症	1	1	0
ウイルス性肺炎	1	1	0
アナフィラキシー反応	1	1	0
低ナトリウム血症	2	1	1
異常な夢	1	0	1
不安	2	0	2
譫妄	1	1	0
抑うつ気分	1	0	1
摂食障害	1	1	0
幻覚	1	0	1
初期不眠症	2	0	2
不眠症	4	0	4
言葉もれ	1	0	1
中期不眠症	6	0	6
悪夢	12	1	11
レム睡眠異常	1	0	1
ねごと	1	0	1
自殺念慮	1	1	0
異常行動	1	0	1
睡眠関連異常事象	1	0	1
睡眠の質低下	1	0	1
早朝覚醒型不眠症	1	0	1
レム睡眠行動障害	1	0	1
アカシジア	1	0	1
脱力発作	1	0	1
浮動性めまい	5	0	5
頭痛	1	0	1
睡眠時麻痺	1	0	1
傾眠	11	0	11
下肢静止不能症候群	1	0	1
慢性心不全	1	1	0
心筋炎	1	1	0
心障害	1	0	1
低血圧	1	1	0
呼吸困難	4	1	3
間質性肺疾患	1	1	0
腹痛	1	0	1
便秘	1	0	1
下痢	1	0	1
悪心	4	0	4
亜イレウス	1	1	0
そう痒症	1	0	1
発疹	1	0	1
皮膚出血	1	0	1
筋力低下	1	0	1

表 1.4.1-16 呼吸機能障害患者への投与として収集された副作用の一覧 (2/2)

基本語 (PT)	副作用・感染症の発現状況 (例数)		
	総数	重篤	非重篤
横紋筋融解症	1	1	0
急性腎障害	1	1	0
無力症	1	0	1
胸部不快感	1	0	1
不快感	1	0	1
疲労	1	0	1
異常感	3	0	3
宿酔	1	0	1
倦怠感	3	0	3
多臓器機能不全症候群	1	1	0
肺機能検査異常	1	1	0
転倒	1	0	1

(3) 重要な不足情報

該当なし。

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（1/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
合計	4,141	5,922	515	659	3,781	5,263
感染症および寄生虫症	93	100	28	33	66	67
蜂巣炎	1	1	0	0	1	1
結膜炎	1	1	0	0	1	1
膀胱炎	3	3	0	0	3	3
蓄膿	2	2	2	2	0	0
腸球菌性菌血症	1	1	1	1	0	0
真菌感染	2	2	0	0	2	2
胃腸炎	1	1	0	0	1	1
消化器カンジダ症	1	1	1	1	0	0
帯状疱疹	3	3	0	0	3	3
感染	5	5	0	0	5	5
インフルエンザ	3	3	1	1	2	2
上咽頭炎	37	38	0	0	37	38
食道カンジダ症	2	2	2	2	0	0
中耳炎	1	1	0	0	1	1
歯周炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	6	6	6	6	0	0
誤嚥性肺炎	4	4	4	4	0	0
ウイルス性肺炎	1	1	1	1	0	0
副鼻腔炎	2	2	0	0	2	2
足部白癬	1	1	0	0	1	1
結核	2	2	2	2	0	0
尿路感染	2	2	1	1	1	1
コロナウイルス感染	1	1	0	0	1	1
ヘリコバクター感染	11	11	11	11	0	0
マイコプラズマ感染	2	2	0	0	2	2
シュードモナス感染	1	1	1	1	0	0
気道感染	1	1	0	0	1	1
真菌性舌感染	1	1	0	0	1	1
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）	8	8	7	7	1	1
乳癌	1	1	1	1	0	0
結腸癌	1	1	1	1	0	0
悪性新生物	2	2	2	2	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
口腔新生物	1	1	0	0	1	1
咽頭新生物	1	1	1	1	0	0
頭頸部癌	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（2/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
血液およびリンパ系障害	12	13	6	7	6	6
無顆粒球症	2	2	2	2	0	0
貧血	6	6	1	1	5	5
発熱性好中球減少症	1	1	1	1	0	0
骨髄抑制	1	1	1	1	0	0
血小板減少症	2	2	1	1	1	1
出血性素因	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	7	7	6	6	1	1
アナフィラキシー反応	4	4	4	4	0	0
アナフィラキシー様反応	1	1	1	1	0	0
薬物過敏症	1	1	1	1	0	0
過敏症	1	1	0	0	1	1
内分泌障害	9	10	6	7	3	3
クッシング様症状	1	1	0	0	1	1
高プロラクチン血症	3	3	1	1	2	2
下垂体機能低下症	1	1	1	1	0	0
甲状腺機能低下症	1	1	1	1	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	104	112	12	13	93	99
脱水	1	1	1	1	0	0
コントロール不良の糖尿病	1	1	1	1	0	0
拒食	1	1	0	0	1	1
電解質失調	1	1	0	0	1	1
耐糖能障害	1	1	0	0	1	1
高カルシウム血症	1	1	0	0	1	1
高カリウム血症	1	1	1	1	0	0
高マグネシウム血症	1	1	0	0	1	1
過食	7	8	0	0	7	8
低血糖	6	6	0	0	6	6
低カリウム血症	5	5	5	5	0	0
低ナトリウム血症	13	13	3	3	10	10
食欲亢進	11	11	0	0	11	11
肥満	1	1	0	0	1	1
多飲症	1	1	0	0	1	1
水分摂取量減少	2	2	0	0	2	2
代謝障害	1	1	0	0	1	1
栄養補給障害	4	4	1	1	3	3
栄養障害	1	1	0	0	1	1
食欲減退	49	49	1	1	48	48
満腹感欠如	1	1	0	0	1	1
中心性肥満	1	1	0	0	1	1
精神障害	1,444	1,760	140	157	1,324	1,603
抑うつ気分を伴う適応障害	1	1	0	0	1	1
感情障害	3	3	0	0	3	3
攻撃性	13	13	0	0	13	13
怒り	5	5	0	0	5	5

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（3/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
無感情	1	1	0	0	1	1
行動障害	1	1	0	0	1	1
双極1型障害	1	1	1	1	0	0
自殺既遂	6	6	6	6	0	0
錯乱状態	6	6	2	2	4	4
汚言症	1	1	0	0	1	1
興味の減少	1	1	0	0	1	1
譫妄	89	90	67	68	22	22
妄想	7	7	0	0	7	7
抑うつ気分	9	9	0	0	9	9
うつ病	12	12	4	4	8	8
失見当識	6	6	1	1	5	5
解離性障害	2	2	1	1	1	1
薬物依存	1	1	1	1	0	0
不快気分	2	2	0	0	2	2
摂食障害	3	3	2	2	1	1
遺尿	2	2	0	0	2	2
多幸気分	6	6	0	0	6	6
恐怖	6	6	0	0	6	6
フラッシュバック	1	1	0	0	1	1
幻覚	74	75	14	14	60	61
幻聴	32	32	5	5	27	27
幻視	18	19	3	3	15	16
覚醒時幻覚	3	3	1	1	2	2
錯覚	1	1	0	0	1	1
不相応な情動	3	3	0	0	3	3
初期不眠症	152	152	1	1	151	151
不眠症	478	481	4	4	474	477
故意の自傷行為	2	2	1	1	1	1
易刺激性	29	29	2	2	27	27
嫉妬妄想	1	1	0	0	1	1
リビドー減退	1	1	0	0	1	1
リビドー亢進	4	4	0	0	4	4
気力低下	9	9	0	0	9	9
言葉もれ	1	1	0	0	1	1
躁病	4	4	0	0	4	4
中期不眠症	414	416	0	0	414	416
気分変化	2	2	0	0	2	2
神経過敏	4	4	0	0	4	4
神経症	1	1	0	0	1	1
強迫観念	2	2	0	0	2	2
強迫性障害	1	1	0	0	1	1
パニック反応	2	2	0	0	2	2
性嗜好異常	1	1	0	0	1	1
被害妄想	4	4	1	1	3	3
人格変化	2	2	0	0	2	2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（4/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
徘徊癖	4	4	1	1	3	3
落ち着きのなさ	25	25	1	1	24	24
統合失調症	1	1	1	1	0	0
睡眠発作	3	3	0	0	3	3
睡眠障害	14	14	0	0	14	14
独語	1	1	0	0	1	1
凝視	1	1	0	0	1	1
ストレス	3	3	0	0	3	3
自殺念慮	13	13	12	12	1	1
自殺企図	13	13	13	13	0	0
緊張	3	3	0	0	3	3
思考途絶	1	1	1	1	0	0
精神状態変化	1	1	0	0	1	1
過剰警戒	2	2	0	0	2	2
感情的苦悩	1	1	0	0	1	1
無為	9	9	0	0	9	9
抑うつ症状	9	9	0	0	9	9
感情不安定	5	5	0	0	5	5
不安障害	1	1	0	0	1	1
双極性障害	3	3	3	3	0	0
消極的思考	1	1	0	0	1	1
昏眠	4	4	0	0	4	4
コミュニケーション障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	4	4	0	0	4	4
異常行動	38	38	1	1	37	37
精神症状	4	4	1	1	3	3
睡眠異常	2	2	1	1	1	1
精神病性障害	1	1	0	0	1	1
睡眠の質低下	70	71	2	2	68	69
短時間睡眠	30	30	0	0	30	30
早朝覚醒型不眠症	46	46	0	0	46	46
物質誘発性精神病性障害	1	1	0	0	1	1
まとまりのない会話	1	1	0	0	1	1
持続性抑うつ障害	1	1	1	1	0	0
離人感・現実感消失障害	1	1	0	0	1	1
選択的摂食障害	1	1	0	0	1	1
身体症状症	1	1	0	0	1	1
過覚醒	1	1	0	0	1	1
神経系障害	659	750	128	146	549	604
味覚消失	1	1	0	0	1	1
アカシジア	11	11	0	0	11	11
無動	1	1	1	1	0	0
意識変容状態	26	27	19	20	7	7
健忘	24	24	2	2	22	22
無嗅覚	1	1	0	0	1	1
前向性健忘	4	4	2	2	2	2
失語症	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（5/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
運動失調	1	1	0	0	1	1
脱力発作	4	4	0	0	4	4
自律神経失調	1	1	0	0	1	1
ベル麻痺	1	1	1	1	0	0
運動緩慢	4	4	0	0	4	4
灼熱感	3	3	0	0	3	3
頸動脈狭窄	1	1	0	0	1	1
カタプレキシー	3	4	2	2	1	2
大脳萎縮	1	1	0	0	1	1
脳出血	1	1	1	1	0	0
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
舞蹈病	1	1	0	0	1	1
概日リズム睡眠障害	3	3	0	0	3	3
昏睡	2	2	2	2	0	0
遅延睡眠期	1	1	0	0	1	1
認知症	5	5	5	5	0	0
アルツハイマー型認知症	1	1	1	1	0	0
意識レベルの低下	28	28	19	19	9	9
注意力障害	10	10	1	1	9	9
体位性めまい	3	3	0	0	3	3
よだれ	2	2	0	0	2	2
異常感覚	4	4	0	0	4	4
構語障害	16	16	0	0	16	16
味覚不全	75	75	0	0	75	75
ジスキネジア	18	18	3	3	15	15
構音障害	1	1	0	0	1	1
脳症	1	1	1	1	0	0
てんかん	4	5	4	5	0	0
錐体外路障害	4	4	0	0	4	4
蟻走感	2	2	0	0	2	2
全身性强直性間代性発作	1	1	1	1	0	0
過眠症	69	70	1	1	68	69
感覚鈍麻	66	67	1	1	65	66
運動低下	5	5	0	0	5	5
筋緊張低下	7	7	1	1	6	6
不規則睡眠期	1	1	0	0	1	1
判断力低下	3	3	1	1	2	2
嗜眠	2	2	0	0	2	2
白質脳症	1	1	1	1	0	0
意識消失	18	18	13	13	5	5
記憶障害	27	27	1	1	26	26
精神的機能障害	8	8	4	4	4	4
片頭痛	3	3	0	0	3	3
運動障害	9	9	1	1	8	8
筋痙直	2	2	0	0	2	2
ミオクローヌス	3	3	1	1	2	2
ナルコレプシー	3	3	3	3	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（6/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
悪性症候群	4	4	4	4	0	0
眼振	2	2	0	0	2	2
錯感覚	12	12	0	0	12	12
麻痺	3	3	3	3	0	0
反回神経麻痺	1	1	1	1	0	0
パーキンソニズム	2	2	0	0	2	2
嗅覚錯誤	3	3	0	0	3	3
精神運動亢進	2	2	0	0	2	2
逆行性健忘	2	2	0	0	2	2
鎮静	4	4	0	0	4	4
痙攣発作	15	15	15	15	0	0
感覚障害	5	5	0	0	5	5
感覚消失	1	1	0	0	1	1
刺激反応遅滞	1	1	0	0	1	1
会話障害	3	3	0	0	3	3
昏迷	1	1	1	1	0	0
くも膜下出血	2	2	2	2	0	0
失神	5	5	2	2	3	3
振戦	69	70	4	4	65	66
血管性頭痛	1	1	0	0	1	1
計算力障害	1	1	0	0	1	1
平衡障害	5	5	0	0	5	5
脳圧低下	1	1	1	1	0	0
突発的睡眠	2	2	2	2	0	0
起立障害	15	15	0	0	15	15
ラクナ梗塞	1	1	1	1	0	0
顔面不全麻痺	1	1	0	0	1	1
大脳障害	1	1	0	0	1	1
認知障害	11	11	1	1	10	10
下肢静止不能症候群	12	12	0	0	12	12
群発頭痛	1	1	0	0	1	1
運動機能障害	1	1	0	0	1	1
代謝性脳症	1	1	1	1	0	0
顔面痙攣	1	1	0	0	1	1
頭部動揺	1	1	1	1	0	0
視覚保続	2	2	0	0	2	2
言語障害	2	2	1	1	1	1
鎮静合併症	15	16	3	3	12	13
不規則睡眠覚醒リズム障害	7	7	0	0	7	7
睡眠不足	3	3	0	0	3	3
味覚障害	14	14	0	0	14	14
患者の逃げ出し	3	3	1	1	2	2
眼障害	114	136	5	5	111	131
眼の異常感	1	1	0	0	1	1
調節障害	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	5	5	0	0	5	5
乱視	1	1	0	0	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（7/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
眼瞼痙攣	3	3	0	0	3	3
色視症	1	1	0	0	1	1
後天性色覚異常	1	1	0	0	1	1
複視	6	6	0	0	6	6
ドライアイ	3	3	0	0	3	3
眼瞼紅斑	1	1	0	0	1	1
赤視症	1	1	0	0	1	1
眼の障害	3	3	0	0	3	3
眼痛	11	11	0	0	11	11
眼部腫脹	2	2	1	1	1	1
眼瞼浮腫	4	4	0	0	4	4
眼瞼下垂	1	1	0	0	1	1
緑内障	2	2	2	2	0	0
流涙増加	3	3	0	0	3	3
散瞳	1	1	0	0	1	1
眼充血	1	2	0	0	1	2
羞明	8	8	0	0	8	8
光視症	16	16	0	0	16	16
突然視力消失	1	1	1	1	0	0
眼瞼腫脹	7	8	1	1	7	7
霧視	11	11	0	0	11	11
視力低下	11	11	0	0	11	11
視力障害	9	9	0	0	9	9
硝子体浮遊物	2	2	0	0	2	2
黄視症	1	1	0	0	1	1
動揺視	1	1	0	0	1	1
眼そう痒症	1	1	0	0	1	1
眼部不快感	4	4	0	0	4	4
眼球障害	1	1	0	0	1	1
眼窩周囲腫脹	3	3	0	0	3	3
眼瞼障害	2	2	0	0	2	2
変視症	1	1	0	0	1	1
結膜弛緩症	1	1	0	0	1	1
眼の隈	1	1	0	0	1	1
眼の変色	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	57	62	6	6	52	56
聴覚障害	1	1	0	0	1	1
耳痛	2	2	0	0	2	2
耳部腫脹	1	1	0	0	1	1
聴覚過敏	3	3	0	0	3	3
メニエール病	3	3	2	2	1	1
耳鳴	31	33	0	0	31	33
回転性めまい	13	13	1	1	12	12
聴力低下	4	4	2	2	2	2
耳不快感	1	1	0	0	1	1
内耳障害	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（8/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
心臓障害	52	58	30	32	23	26
急性心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
狭心症	3	3	3	3	0	0
不安定狭心症	1	1	0	0	1	1
不整脈	11	12	7	8	4	4
心房細動	1	1	1	1	0	0
房室ブロック	1	1	0	0	1	1
徐脈	14	14	9	9	5	5
心停止	2	2	2	2	0	0
心不全	2	2	2	2	0	0
急性心不全	1	1	1	1	0	0
慢性心不全	1	1	1	1	0	0
心筋炎	1	1	1	1	0	0
洞性徐脈	1	1	0	0	1	1
頻脈	11	11	0	0	11	11
心室性期外収縮	2	2	2	2	0	0
心室細動	1	1	1	1	0	0
心障害	3	3	0	0	3	3
血管障害	66	67	5	5	61	62
潮紅	1	1	0	0	1	1
高血圧	8	8	1	1	7	7
低血圧	4	4	2	2	2	2
起立性低血圧	3	3	0	0	3	3
蒼白	4	4	0	0	4	4
末梢冷感	9	9	0	0	9	9
ショック	1	1	1	1	0	0
血栓症	1	1	1	1	0	0
ほてり	34	35	0	0	34	35
内出血	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	141	152	25	26	118	126
失声症	1	1	0	0	1	1
誤嚥	1	1	1	1	0	0
喘息	1	1	1	1	0	0
徐呼吸	1	1	0	0	1	1
慢性気管支炎	1	1	0	0	1	1
息詰まり	1	1	1	1	0	0
息詰まり感	1	1	0	0	1	1
咳嗽	15	15	1	1	14	14
咽喉乾燥	4	4	0	0	4	4
発声障害	4	4	0	0	4	4
呼吸困難	46	46	3	3	43	43
肺気腫	1	1	1	1	0	0
鼻出血	1	1	0	0	1	1
しゃっくり	2	2	0	0	2	2
過換気	5	5	1	1	4	4
減呼吸	3	3	0	0	3	3
間質性肺疾患	7	7	7	7	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（9/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
鼻閉	2	2	0	0	2	2
咽頭出血	1	1	1	1	0	0
湿性咳嗽	1	1	0	0	1	1
呼吸抑制	8	8	7	7	1	1
呼吸障害	2	2	1	1	1	1
呼吸不全	1	1	1	1	0	0
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
鼻漏	1	1	0	0	1	1
睡眠時無呼吸症候群	2	2	0	0	2	2
いびき	6	6	0	0	6	6
咽喉刺激感	6	6	0	0	6	6
喘鳴	2	2	0	0	2	2
あくび	2	2	0	0	2	2
鼻部不快感	2	2	0	0	2	2
喉頭不快感	4	4	0	0	4	4
痰貯留	3	3	0	0	3	3
鼻部障害	1	1	0	0	1	1
口腔咽頭不快感	1	1	0	0	1	1
口腔咽頭痛	8	8	0	0	8	8
鼻そう痒症	1	1	0	0	1	1
咽頭異常感覚	1	1	0	0	1	1
肺陰影	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	412	450	8	10	405	440
腹部不快感	32	32	0	0	32	32
腹部膨満	11	11	0	0	11	11
腹痛	17	17	0	0	17	17
上腹部痛	25	25	0	0	25	25
腹部硬直	1	1	0	0	1	1
異常便	3	3	0	0	3	3
口角口唇炎	1	1	0	0	1	1
呼気臭	1	1	0	0	1	1
口唇炎	1	1	0	0	1	1
慢性胃炎	1	1	0	0	1	1
便秘	28	28	0	0	28	28
便意切迫	1	1	0	0	1	1
齲歯	1	1	0	0	1	1
下痢	44	44	0	0	44	44
口内乾燥	6	6	0	0	6	6
消化不良	9	9	0	0	9	9
嚥下障害	146	146	1	1	145	145
おくび	2	2	0	0	2	2
変色便	2	2	0	0	2	2
硬便	1	1	0	0	1	1
胃炎	2	2	0	0	2	2
胃食道逆流性疾患	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	3	3	0	0	3	3
胃腸出血	1	1	1	1	0	0

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（10/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
歯肉出血	1	1	0	0	1	1
歯肉肥厚	1	1	0	0	1	1
歯肉退縮	1	1	0	0	1	1
歯肉腫脹	2	2	0	0	2	2
舌炎	3	3	0	0	3	3
舌痛	2	2	0	0	2	2
吐血	1	1	0	0	1	1
口唇痛	1	1	0	0	1	1
口唇腫脹	3	3	0	0	3	3
メレナ	3	3	2	2	1	1
口腔内出血	2	2	1	1	1	1
食道炎	1	1	1	1	0	0
口腔内不快感	4	4	0	0	4	4
口腔粘膜変色	3	3	0	0	3	3
口腔内痛	1	1	0	0	1	1
耳下腺腫大	1	1	0	0	1	1
口唇色素沈着	1	1	0	0	1	1
流涎過多	8	8	0	0	8	8
脂肪便	1	1	0	0	1	1
口内炎	3	3	0	0	3	3
舌変色	4	4	0	0	4	4
舌の運動障害	1	1	0	0	1	1
舌あれ	2	2	0	0	2	2
歯の沈着物	1	1	0	0	1	1
歯の障害	3	3	0	0	3	3
歯の侵食	2	2	0	0	2	2
唾液変色	2	2	0	0	2	2
亜イレウス	1	1	1	1	0	0
食道不快感	1	1	0	0	1	1
歯不快感	2	2	0	0	2	2
胃障害	1	1	0	0	1	1
口の感覚鈍麻	19	19	0	0	19	19
口の錯感覚	5	5	0	0	5	5
舌根沈下	3	3	2	2	1	1
腹部症状	1	1	0	0	1	1
胃粘膜病変	1	1	0	0	1	1
胃痙	1	1	1	1	0	0
吐き戻し	1	1	0	0	1	1
口腔粘膜紅斑	1	1	0	0	1	1
軟便	4	4	0	0	4	4
口腔内色素沈着	1	1	0	0	1	1
舌不快感	2	2	0	0	2	2
舌紅斑	1	1	0	0	1	1
口唇紅斑	1	1	0	0	1	1
口腔粘膜のあれ	2	2	0	0	2	2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（11/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
肝胆道系障害	54	56	16	17	39	39
肝機能異常	39	39	9	9	30	30
肝炎	1	1	1	1	0	0
急性肝炎	1	1	1	1	0	0
劇症肝炎	1	1	1	1	0	0
黄疸	1	1	0	0	1	1
肝障害	10	10	3	3	7	7
胆嚢ポリープ	1	1	0	0	1	1
薬物性肝障害	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	263	286	14	14	250	272
脱毛症	8	8	0	0	8	8
水疱	2	2	0	0	2	2
冷汗	12	12	0	0	12	12
褥瘡性潰瘍	2	2	1	1	1	1
皮膚炎	2	2	0	0	2	2
アレルギー性皮膚炎	2	2	0	0	2	2
アトピー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
薬疹	32	33	1	1	31	32
湿疹	27	27	0	0	27	27
紅斑	14	14	0	0	14	14
多形紅斑	4	4	4	4	0	0
皮下出血	2	2	2	2	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	1	0	0	1	1
多汗症	37	39	1	1	36	38
乏汗症	1	1	0	0	1	1
爪変色	1	1	0	0	1	1
爪の障害	1	1	0	0	1	1
寝汗	39	39	0	0	39	39
皮膚疼痛	1	1	0	0	1	1
類天疱瘡	2	2	2	2	0	0
光線過敏性反応	2	2	0	0	2	2
痒疹	1	1	0	0	1	1
紫斑	2	2	0	0	2	2
発疹	46	48	1	1	45	47
そう痒性皮膚疹	6	6	0	0	6	6
皮膚剥脱	1	1	0	0	1	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	1	1	0	0
汗腺障害	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	23	23	0	0	23	23
睫毛眉毛脱落症	1	1	0	0	1	1
皮膚腫脹	1	1	0	0	1	1
中毒性皮膚疹	1	1	1	1	0	0
色素沈着障害	1	1	0	0	1	1
皮膚出血	1	1	0	0	1	1
剥脱性発疹	1	1	0	0	1	1
皮膚症状	1	1	0	0	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（12/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
筋骨格系および結合組織障害	163	183	11	11	153	172
関節痛	13	14	0	0	13	14
関節障害	5	5	0	0	5	5
背部痛	11	12	0	0	11	12
膠原病	1	1	1	1	0	0
側腹部痛	1	1	0	0	1	1
関節強直	1	1	0	0	1	1
関節腫脹	1	1	0	0	1	1
筋固縮	2	2	1	1	1	1
筋痙縮	16	16	0	0	16	16
筋力低下	42	44	1	1	41	43
筋肉痛	5	5	0	0	5	5
頸部痛	3	3	0	0	3	3
四肢痛	17	17	0	0	17	17
顎痛	1	1	0	0	1	1
姿勢異常	2	2	0	0	2	2
横紋筋融解症	5	5	5	5	0	0
斜頸	2	2	0	0	2	2
運動性低下	1	1	1	1	0	0
筋緊張	2	2	0	0	2	2
筋骨格硬直	23	24	0	0	23	24
筋骨格不快感	3	3	0	0	3	3
四肢不快感	14	15	0	0	14	15
顎障害	1	1	0	0	1	1
脊椎障害	1	1	1	1	0	0
筋拘縮	1	1	0	0	1	1
抗合成酵素症候群	1	1	1	1	0	0
脊椎痛	1	1	0	0	1	1
関節雑音	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	187	199	31	36	156	163
無尿	1	1	0	0	1	1
膀胱不快感	1	1	0	0	1	1
尿路結石	1	1	0	0	1	1
着色尿	11	11	0	0	11	11
排尿困難	26	26	1	1	25	25
血尿	1	1	1	1	0	0
失禁	3	3	0	0	3	3
排尿異常	3	3	0	0	3	3
尿意切迫	2	2	0	0	2	2
ネフローゼ症候群	1	1	1	1	0	0
夜間頻尿	48	49	0	0	48	49
頻尿	41	41	1	1	40	40
多尿	1	1	0	0	1	1
腎不全	2	2	2	2	0	0
腎尿細管障害	1	1	1	1	0	0
有痛性排尿困難	1	1	0	0	1	1
膀胱出血	1	1	1	1	0	0
尿失禁	7	7	0	0	7	7

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（13/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
尿閉	20	20	15	15	5	5
尿異常	5	5	0	0	5	5
尿細管間質性腎炎	2	2	2	2	0	0
尿路出血	1	1	1	1	0	0
尿臭異常	5	5	0	0	5	5
排尿回数減少	2	2	0	0	2	2
腎機能障害	9	9	8	8	1	1
急性腎障害	2	2	2	2	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	0	0	1	1
新生児黄疸	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	39	40	2	2	37	38
無月経	4	4	0	0	4	4
良性前立腺肥大症	1	1	0	0	1	1
射精障害	1	1	0	0	1	1
乳汁漏出症	6	6	0	0	6	6
女性化乳房	3	3	1	1	2	2
月経中間期出血	3	3	0	0	3	3
月経障害	1	1	0	0	1	1
月経遅延	4	4	0	0	4	4
不規則月経	2	2	0	0	2	2
乳頭障害	1	1	0	0	1	1
頻発月経	1	1	0	0	1	1
陰部そう痒症	2	2	0	0	2	2
子宮脱	1	1	0	0	1	1
自発陰茎勃起	3	3	0	0	3	3
乳房不快感	1	1	0	0	1	1
乳房障害	1	1	0	0	1	1
勃起不全	3	3	1	1	2	2
外陰腫痛	1	1	0	0	1	1
重度月経出血	1	1	0	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	5	5	3	3	2	2
色覚異常	2	2	0	0	2	2
骨形成不全症	1	1	1	1	0	0
合指症	1	1	1	1	0	0
腎無形成	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	960	1029	52	52	914	977
アルコール相互作用	3	3	0	0	3	3
適用部位刺激感	1	1	0	0	1	1
無力症	67	69	1	1	66	68
胸部不快感	23	24	1	1	22	23
胸痛	12	12	1	1	11	11
悪寒	12	12	0	0	12	12
状態悪化	1	1	0	0	1	1
泣き	2	2	0	0	2	2
死亡	8	8	8	8	0	0
活動性低下	11	11	0	0	11	11
不快感	30	30	0	0	30	30

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（14/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
薬効欠如	1	1	0	0	1	1
薬物相互作用	44	44	1	1	43	43
薬剤離脱症候群	2	2	0	0	2	2
顔面浮腫	15	16	0	0	15	16
顔面痛	2	2	0	0	2	2
異常感	238	242	0	0	238	242
冷感	26	26	0	0	26	26
熱感	30	30	0	0	30	30
びくびく感	1	1	0	0	1	1
食物との相互作用	1	1	0	0	1	1
歩行障害	17	17	0	0	17	17
歩行不能	3	3	1	1	2	2
全身性浮腫	1	1	0	0	1	1
宿酔	171	172	0	0	171	172
空腹	4	4	0	0	4	4
高体温症	1	1	0	0	1	1
低体温	1	1	1	1	0	0
足のもつれ	4	4	1	1	3	3
呻吟	1	1	0	0	1	1
壊死	1	1	1	1	0	0
浮腫	17	17	0	0	17	17
末梢性浮腫	20	20	1	1	19	19
疼痛	13	13	0	0	13	13
発熱	21	21	0	0	21	21
リバウンド効果	1	1	0	0	1	1
絶叫	8	8	0	0	8	8
顔面腫脹	3	3	0	0	3	3
治療効果減弱	3	3	0	0	3	3
治療効果増強	2	2	0	0	2	2
口渇	85	85	0	0	85	85
離脱症候群	3	3	0	0	3	3
末梢腫脹	4	4	0	0	4	4
全身健康状態悪化	1	1	0	0	1	1
体調不良	26	26	0	0	26	26
薬剤耐性	1	1	0	0	1	1
有害事象	43	44	32	32	12	12
体温変動感	1	1	0	0	1	1
異物感	22	22	0	0	22	22
口腔内泡沫	1	1	1	1	0	0
副作用	6	6	0	0	6	6
多臓器機能不全症候群	2	2	2	2	0	0
疾患	1	1	0	0	1	1
アレルギー様反応	1	1	0	0	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（15/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
臨床検査	261	299	15	16	247	283
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	12	2	2	10	10
アミラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	11	1	1	10	10
血中アルブミン異常	1	1	0	0	1	1
血中クロール減少	1	1	0	0	1	1
血中コレステロール増加	1	1	0	0	1	1
血中銅増加	2	2	0	0	2	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11	11	0	0	11	11
血中クレアチニン増加	5	5	1	1	4	4
血中ブドウ糖減少	2	2	0	0	2	2
血中ブドウ糖増加	6	6	0	0	6	6
血中乳酸脱水素酵素異常	1	1	0	0	1	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0	0	1	1
血中乳酸増加	1	1	0	0	1	1
血中マグネシウム増加	1	1	0	0	1	1
血中リン	1	1	0	0	1	1
血中カリウム減少	1	1	0	0	1	1
血圧低下	22	22	3	3	19	19
血圧上昇	33	33	0	0	33	33
収縮期血圧低下	1	1	0	0	1	1
血中プロラクチン増加	5	5	0	0	5	5
血中ナトリウム異常	1	1	0	0	1	1
血中ナトリウム減少	2	2	0	0	2	2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	2	0	0	2	2
血中尿素増加	1	1	0	0	1	1
血中尿酸増加	1	1	0	0	1	1
体温低下	3	3	0	0	3	3
体温上昇	1	1	0	0	1	1
C－反応性蛋白増加	1	1	0	0	1	1
二酸化炭素増加	1	1	0	0	1	1
癌胎児性抗原増加	1	1	1	1	0	0
薬物濃度減少	1	1	1	1	0	0
薬物濃度増加	2	2	0	0	2	2
心電図QT延長	1	1	0	0	1	1
脳波異常	1	1	0	0	1	1
好酸球数増加	4	4	1	1	3	3
フィブリンDダイマー増加	1	1	0	0	1	1
全血球数異常	1	1	0	0	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8	0	0	8	8

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（16/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
グリコヘモグロビン増加	2	2	0	0	2	2
心拍数異常	1	1	0	0	1	1
心拍数増加	2	2	0	0	2	2
高比重リポ蛋白減少	2	2	0	0	2	2
国際標準比増加	1	1	0	0	1	1
眼圧上昇	1	1	0	0	1	1
脂質異常	1	1	0	0	1	1
低比重リポ蛋白増加	1	1	0	0	1	1
好中球数減少	3	4	2	2	2	2
酸素飽和度低下	3	3	0	0	3	3
血小板数減少	7	7	0	0	7	7
前立腺特異性抗原増加	1	1	0	0	1	1
プロトロンビン時間延長	2	2	1	1	1	1
脈拍異常	1	1	0	0	1	1
視野検査異常	1	1	0	0	1	1
体重減少	7	7	0	0	7	7
体重増加	29	29	0	0	29	29
白血球数減少	9	9	1	1	8	8
白血球数増加	1	1	0	0	1	1
心電図異常P波	1	1	0	0	1	1
糖鎖抗原19-9増加	1	1	0	0	1	1
サイトメガロウイルス検査陽性	1	1	0	0	1	1
尿中結晶	1	1	0	0	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0	0	2	2
尿量減少	4	4	0	0	4	4
尿量増加	7	7	0	0	7	7
抗精神病薬濃度治療量以下	1	1	0	0	1	1
肝酵素上昇	3	3	0	0	3	3
喀痰異常	1	1	0	0	1	1
腎機能検査異常	1	1	0	0	1	1
肺機能検査異常	2	2	2	2	0	0
プロトロンビン時間比異常	1	1	0	0	1	1
体液pH低下	1	1	0	0	1	1
甲状腺ホルモン増加	1	1	0	0	1	1
抗精神病薬濃度増加	1	1	0	0	1	1
栄養状態異常	1	1	0	0	1	1
QOL低下	1	1	0	0	1	1
ヘリコバクター検査陽性	2	2	0	0	2	2
肝機能検査値上昇	16	16	0	0	16	16
尿中薬物結晶陽性	1	1	0	0	1	1
残留製品存在	18	18	0	0	18	18

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（17/17）

副作用等の種類	総数 [†]		重篤 [†]		非重篤 [†]	
	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]	症例数	件数 [‡]
傷害、中毒および処置合併症	100	123	25	40	78	83
事故	1	1	0	0	1	1
アルコール中毒	1	1	1	1	0	0
顔面骨骨折	1	2	1	2	0	0
転倒	68	71	10	10	60	61
大腿骨頸部骨折	3	3	3	3	0	0
大腿骨骨折	3	3	3	3	0	0
骨折	4	4	2	2	2	2
手骨折	1	1	0	0	1	1
頭部損傷	1	1	0	0	1	1
上腕骨骨折	2	2	2	2	0	0
損傷	2	2	0	0	2	2
関節脱臼	1	1	0	0	1	1
橈骨骨折	1	1	1	1	0	0
肋骨骨折	1	1	1	1	0	0
交通事故	2	2	1	1	1	1
脊椎圧迫骨折	2	2	2	2	0	0
皮下血腫	1	1	0	0	1	1
硬膜下血腫	1	1	1	1	0	0
硬膜下出血	1	1	1	1	0	0
顔面損傷	1	1	0	0	1	1
挫傷	6	6	1	1	5	5
脳挫傷	1	1	1	1	0	0
神経損傷	1	1	1	1	0	0
熱傷	1	1	0	0	1	1
皮膚裂傷	2	2	1	1	1	1
頭蓋骨骨折	1	1	1	1	0	0
上肢骨折	2	2	2	2	0	0
熱中症	2	2	0	0	2	2
各種物質毒性	5	5	3	3	2	2
外科および内科処置	13	13	8	8	5	5
外科手術	2	2	0	0	2	2
胃瘻造設術	1	1	1	1	0	0
胃腸管挿入	1	1	1	1	0	0
入院	6	6	6	6	0	0
デンタルケア	2	2	0	0	2	2
抜歯	1	1	0	0	1	1
社会環境	2	2	0	0	2	2
寝たきり	2	2	0	0	2	2
製品の問題	1	1	0	0	1	1
医療機器閉塞	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.0)

† 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

‡ 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況（1/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
感染症および寄生虫症	0	0	1	1	11	4	1	6	2	2	0	28
蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
腸球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
消化器カンジダ症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
肺炎	0	0	1	0	3	0	0	1	0	1	0	6
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	4
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
結核	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	6	2	0	2	1	0	0	11
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
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	0	2	3	1	0	0	0	1	0	7
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
結腸癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性新生物	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
肺の悪性新生物	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
咽頭新生物	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
頭頸部癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1	1	3	0	0	1	0	0	6
無顆粒球症	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
骨髄抑制	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血小板減少症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
出血性素因	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況（2/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
免疫系障害	0	0	0	1	2	0	0	1	1	1	0	6
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	4
アナフィラキシー様反応	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
薬物過敏症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
内分泌障害	0	0	0	0	2	1	1	0	2	0	0	6
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
下垂体機能低下症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	4
代謝および栄養障害	0	0	0	0	6	1	2	2	0	1	0	12
脱水	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
低カリウム血症	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	0	5
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
栄養補給障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
精神障害	4	15	5	12	30	8	26	21	16	10	1	148
激越	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
不安	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
双極1型障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
自殺既遂	0	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0	6
錯乱状態	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
譫妄	1	2	1	5	18	6	20	8	3	3	0	67
うつ病	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	4
失見当識	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
解離性障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
薬物依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
摂食障害	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
幻覚	0	0	0	1	0	0	1	5	5	4	1	17
幻聴	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0	6

副作用・感染症症例報告における発現状況（3/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
幻視	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	3
入眠時幻覚	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
覚醒時幻覚	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
初期不眠症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
不眠症	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	4
故意の自傷行為	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
易刺激性	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
悪夢	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	4
被害妄想	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
徘徊癖	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
自殺念慮	0	5	0	1	1	0	2	1	1	1	0	12
自殺企図	0	3	2	4	1	0	1	1	1	0	0	13
思考途絶	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
双極性障害	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	3
コミュニケーション障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
異常行動	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精神症状	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
睡眠異常	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
睡眠の質低下	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
レム睡眠行動障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
神経系障害	6	9	13	13	28	19	22	11	13	6	0	140
無動	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
意識変容状態	1	1	2	2	9	1	0	2	1	0	0	19
健忘	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
前向性健忘	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
失語症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ベル麻痺	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
カタブレキシ-	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2

副作用・感染症症例報告における発現状況（4/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
脳出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	0	1	0	1	0	2	1	1	0	0	0	6
昏睡	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
認知症	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0	5
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
意識レベルの低下	1	0	0	3	4	5	1	1	3	1	0	19
注意力障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
浮動性めまい	0	3	1	0	0	1	1	0	0	0	0	6
ジスキネジア	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
脳症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
てんかん	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	4
全身性強直性間代性発作	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
判断力低下	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
白質脳症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
意識消失	0	0	0	2	3	3	0	3	1	1	0	13
記憶障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精神的機能障害	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	4
運動障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ミオクロヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
ナルコレプシー	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3
悪性症候群	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	4
麻痺	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
反回神経麻痺	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
痙攣発作	1	0	3	1	2	1	4	1	1	1	0	15
睡眠時麻痺	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
傾眠	0	1	2	1	2	1	1	0	0	0	0	8
昏迷	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
くも膜下出血	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2

副作用・感染症症例報告における発現状況（5/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
失神	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
振戦	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	4
脳圧低下	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
突発的睡眠	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
ラクナ梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
認知障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
頭部動揺	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
言語障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
鎮静合併症	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3
患者の逃げ出し	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
眼障害	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1	0	5
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
突然視力消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
眼瞼腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
耳および迷路障害	0	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	6
メニエール病	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
回転性めまい	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
聴力低下	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
内耳障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	3	1	2	2	2	6	7	2	3	1	1	30
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
狭心症	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3
不整脈	2	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	7
心房細動	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
徐脈	0	0	1	0	1	2	2	0	2	0	1	9
心停止	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
心不全	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
急性心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
慢性心不全	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況（6/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
動悸	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
心室性期外収縮	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
心室細動	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血管障害	0	0	0	2	0	0	1	1	0	1	0	5
高血圧	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
低血圧	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
ショック	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2	3	3	6	3	2	2	2	0	25
誤嚥	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
喘息	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
息詰まり	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
咳嗽	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
間質性肺疾患	1	0	1	1	0	2	0	1	0	1	0	7
咽頭出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
呼吸抑制	0	1	1	2	0	2	1	0	0	0	0	7
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	1	4	1	1	1	0	2	0	10
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胃腸出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
悪心	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
食道炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
亜イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況（7/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
舌根沈下	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
胃痙	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	1	2	1	2	3	0	0	2	3	1	0	15
肝機能異常	1	2	1	2	1	0	0	0	2	0	0	9
肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
急性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
劇症肝炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肝障害	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	3
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	1	3	1	0	2	2	1	1	12
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
多形紅斑	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	4
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
多汗症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
類天疱瘡	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	2	1	0	3	0	3	0	2	0	0	11
膠原病	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
筋固縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
横紋筋融解症	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0	5
運動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脊椎障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
抗合成酵素症候群	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	0	2	6	7	3	2	6	2	3	0	31
排尿困難	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
頻尿	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腎不全	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2

副作用・感染症症例報告における発現状況（8/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
腎尿細管障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
膀胱出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
尿閉	0	0	1	5	3	1	0	3	0	2	0	15
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
尿路出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腎機能障害	0	0	0	1	1	0	1	3	2	0	0	8
急性腎障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3
骨形成不全症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
合指症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腎無形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	4	5	4	10	8	7	6	6	1	53
無力症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胸部不快感	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
死亡	0	1	1	3	0	1	1	0	1	0	0	8
薬物相互作用	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
歩行不能	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
低体温	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
足のもつれ	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
倦怠感	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
末梢性浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
有害事象	0	0	1	0	4	5	5	7	5	4	1	32
口腔内泡沫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2

副作用・感染症症例報告における発現状況（9/10）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
臨床検査	1	0	0	5	2	1	1	3	2	0	0	15
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血圧低下	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3
癌胎児性抗原増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
薬物濃度減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
好酸球数増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
好中球数減少	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺機能検査異常	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
傷害、中毒および処置合併症	1	3	2	0	2	6	4	3	4	0	0	25
アルコール中毒	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
転倒	0	1	1	0	0	2	3	0	3	0	0	10
大腿骨頸部骨折	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3
骨折	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
交通事故	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脊椎圧迫骨折	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
硬膜下出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
挫傷	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脳挫傷	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況（10/10）

副作用等の種類		副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
		2014年8月 13日～2015 年2月12日	2015年2月 13日～2015 年8月12日	2015年8月 13日～2016 年2月12日	2016年2月 13日～2016 年8月12日	2016年8月 13日～2017 年8月12日	2017年8月 13日～2018 年8月12日	2018年8月 13日～2019 年8月12日	2019年8月 13日～2020 年8月12日	2020年8月 13日～2021 年8月12日	2021年8月 13日～2022 年8月12日	2022年8月 13日～2022 年9月25日	再審査期間 中の合計
神経損傷		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
皮膚裂傷		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
頭蓋骨骨折		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
上肢骨折		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
各種物質毒性		0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
外科および内科処置		0	0	1	0	4	2	0	0	0	0	0	7
胃瘻造設術		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胃腸管挿入		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
入院		0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0	5
出荷数量 原体換算	ベルソムラ錠10mg	-	-	-	-	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	
	ベルソムラ錠15mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	
	ベルソムラ錠20mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	
	原体換算(kg)	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	

MedDRA/J version（25.0）

別紙様式11

副作用・感染症症例報告の目次

副作用・感染症症例報告を電子的に行っているため該当なし。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果は以下のとおりである。

1.4.2.1 使用成績調査

1) ベルソムラ[®]錠10mg、15mg、20mg 使用成績調査

(1) 副作用発現状況

本調査における安全性解析対象症例3,250例において、副作用発現割合は9.75% (317/3,250例) であった。安全性解析対象症例の副作用発現状況は別紙様式15に示す。主な副作用は、傾眠117例 (3.60%)、不眠症40例 (1.23%)、浮動性めまい35例 (1.08%)、悪夢27例 (0.83%) ですべて非重篤であった。これらの副作用の転帰は回復が169件、軽快が33件、未回復10件、不明が7件であった。重篤な副作用は7例 (0.22%) で、譫妄が2例、激越、解離性障害、易刺激性、自殺念慮、咳嗽、呼吸困難、誤嚥性肺炎、転倒、大腿骨頸部骨折が各1例であった。転帰は、多くが回復又は軽快であったが、解離性障害1例が不明、転倒1例が未回復と報告された。本調査において転帰が死亡の副作用はなかった。

(2) 安全性検討事項

安全性検討事項として、重要な特定されたリスクである「自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響」、安全性検討事項の重要な潜在的リスクである「高齢者への投与」、「ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）」、「睡眠時随伴症、夢遊症」、「自殺念慮、自殺行動」、「依存性」、「摂食行動に対する影響」、「他の不眠症治療薬との併用」、「呼吸機能障害患者への投与」について検討を行った。

自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響

安全性解析対象症例中、自動車運転など危険を伴う機械の操作に影響を及ぼした副作用として、副作用とともに自動車運転に関する情報が記載された症例が2例 (0.06%) 報告された。発現した副作用の内訳は、注意力障害及び傾眠が各1例であり、いずれも非重篤で転帰は回復であった。2例とも運転に支障をきたすとの理由から自己中断し、事故には至らなかった。

高齢者への投与

高齢者への投与については「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の項で後述する。

ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）

安全性解析対象症例中、副作用は7例 (0.22%) に発現し、その内訳は、睡眠時麻痺が5例、転倒が2例、入眠時幻覚が1例であった。転倒1例は重篤であり、その他は非重篤であった。

睡眠時麻痺及び入眠時幻覚の各1例は同一症例であり、中止に伴い睡眠時麻痺及び入眠時幻覚は回復した。睡眠時麻痺のその他4例のうち、副作用発現後に投与を継続した症例は2例であり、転帰は未回復及び回復が各1例であった。投与中止した症例は2例であり、転帰は回復であった。転倒2例はいずれも副作用発現後に投与を中止し、重篤1例の転帰は未回復、非重篤1例は回復であった。いずれもナルコレプシーやカタプレキシーと判断すべき症例ではなかった。

睡眠時随伴症、夢遊症

安全性解析対象症例中、副作用は41例（1.26%）に発現し、その内訳は、悪夢が27例、異常な夢が7例、睡眠時麻痺が5例、レム睡眠異常及びねごとが各1例であった。いずれも非重篤で、転帰は異常な夢2件及び悪夢1件が不明、悪夢2件及び睡眠時麻痺1件が未回復であったが、その他はいずれも回復又は軽快した。外傷・事故等が引き起こされた症例はなかった。

自殺念慮、自殺行動

安全性解析対象症例中、副作用は自殺念慮の1例（0.03%）であった。本症例は、本剤投与中止後に速やかに回復した。

依存性

本調査において、依存症に関連した副作用は認められなかった。

摂食行動に対する影響

本調査において、摂食行動に関連した副作用は認められなかった。

他の不眠症治療薬との併用

安全性解析対象症例中、併用薬剤（不眠症治療薬）有無別の副作用発現割合において統計学的な有意差が認められた。併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者が13.96%（124/888例）であり、なしの患者の8.22%（192/2,337例）と比較して高かった（ $P<0.0001$ ）。併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者では、なしの患者と比較して傾眠及び不眠症の発現が若干高かったが、そのほかの発現割合はありの患者となしの患者で大きな違いはなかった。また、併用薬剤（不眠症治療薬）と他の背景要因との関係性を検討したところ、併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者では、「合併症あり」、「二次性不眠症患者」、「精神疾患あり」、「前治療薬（不眠症治療薬）あり」の患者の割合が高かった。

呼吸機能障害患者への投与

呼吸機能障害患者への投与における安全性については「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の項で後述する。

(3) 重点調査項目

重点調査事項として、「傾眠」について検討を行った。

本調査における傾眠の副作用発現割合は3.60% (117/3,250例) であり、副作用発現割合が最も高かった。また、傾眠の副作用が発現した症例117例のうち、傾眠の発現により投与を中止した症例は87例 (74.36%) であった。患者背景別の傾眠の副作用発現割合を検討した結果、「年齢区分1：15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上」、「年齢区分2：65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上」、「アレルギー歴」、「合併症」、「二次性不眠症」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「併用薬剤」、「投与日数」の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。これらの有意差が認められた背景因子は相互に交絡している可能性が考えられることから、傾眠に影響を与える背景因子の探索を目的に多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、併用薬剤なしと比較して併用薬剤ありで傾眠のリスクが高く、65歳未満と比較して75歳以上、罹病期間1年未満と比較して罹病期間10年以上で傾眠のリスクが低かった。他の要因については、傾眠への影響は認められなかった。併用薬剤の有無による傾眠のリスクについては、添付文書の併用注意の項において、本剤の中枢神経抑制剤との併用は「中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること」とされており、それらの薬剤の影響が考えられたことから、中枢神経抑制作用を有する薬剤を鎮静系薬剤、それ以外の薬剤を非鎮静系薬剤に分類し、さらに分析を行った結果、併用薬剤なしと比較して、鎮静系薬剤のみ併用又は鎮静系薬剤及び非鎮静系薬剤の併用で傾眠のリスクが高かった。一方、非鎮静系薬剤のみ併用では、併用薬剤なしと比較して有意差は認められなかった。

(4) その他の検討事項（安全性）

その他の検討事項として、承認審査の過程において製造販売後の検討事項と指摘された「本剤投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候の発現状況」、「呼吸機能障害関連の発現状況」、「日中の機能に及ぼす影響（持ち越し効果）」、「二次性不眠症患者における本剤の有効性及び安全性」、「患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が安全性及び有効性に及ぼす影響」及び「食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響」について検討を行った。

なお、検討事項のうち「二次性不眠症患者における本剤の有効性及び安全性」、「患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が安全性及び有効性に及ぼす影響」の有効性の検討結果、及び「食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響」の検討は以下の項で後述する。

- ・ 二次性不眠症患者における本剤の安全性：「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」
- ・ 二次性不眠症患者における本剤の有効性：「1.5.1.1 使用成績調査、(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」
- ・ 患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が有効性に及ぼす影響：「1.5.1.1 使用成績調査、(4) その他の検討事項」

- ・ 食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響：「1.5.1.1 使用成績調査、(4) その他の検討事項」

本剤投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候の発現状況

安全性解析対象症例中、本剤投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候のうち、反跳性不眠と考えられる副作用として、不眠症が1例（0.03%）に認められた。当該事象は非重篤で、転帰は回復であった。

呼吸機能障害関連の発現状況

安全性解析対象症例中、副作用は2例（0.06%）に認められ、内訳は呼吸困難及び睡眠時無呼吸症候群が各1例であった。呼吸困難は重篤であり、転帰は回復、睡眠時無呼吸症候群は非重篤であり、転帰は未回復であった。

日中の機能に及ぼす影響（持ち越し効果）

安全性解析対象症例中、日中の機能に影響を及ぼした（持ち越し効果）と報告された副作用が151例（4.65%）に認められた。内訳（5例以上）は、傾眠が79例、浮動性めまいが20例、倦怠感が14例、不眠症が10例、悪夢が6例であり、これらの転帰は回復が100件、軽快が18件、未回復5件、不明が6件であった。重篤な副作用は、譫妄、解離性障害、易刺激性及び誤嚥性肺炎の各1例であり、転帰は解離性障害1件が不明、その他はいずれも回復又は軽快した。

患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が安全性に及ぼす影響

安全性解析対象症例3,250例において、患者背景別の検定の結果、「年齢」、「性別」及び「BMI」の患者背景のうち、「年齢区分1：15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上」、「年齢区分2：65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上」の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められ、「性別」及び「BMI」の副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

(5) 安全性に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例3,250例において、患者背景別の検定の結果、「年齢区分1：15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上」、「年齢区分2：65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上」、「アレルギー歴」、「既往歴」、「合併症」、「二次性不眠症」、「肝機能障害」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「前治療法（非薬物）」、「併用薬剤」、「併用薬剤（不眠症治療薬）」、「併用療法（非薬物）」、「本剤導入時」、「投与日数」の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。

1.4.2.2 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査を実施していないため、該当なし。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験を実施していないため、該当なし。

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：ベルソムラ®錠 10mg、15mg、20mg 使用成績調査

安全性解析対象症例数	3250 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響	0 (0.00)	2 (0.06)
重要な潜在的リスク		
高齢者への投与†	4 (0.23)	144 (8.19)
ナルコレプシー様症状 (カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等)	1 (0.03)	6 (0.18)
睡眠時随伴症、夢遊症	0 (0.00)	41 (1.26)
自殺念慮、自殺行動	1 (0.03)	0 (0.00)
依存性	0 (0.00)	0 (0.00)
摂食行動に対する影響	0 (0.00)	0 (0.00)
他の不眠症治療薬との併用‡	5 (0.56)	121 (13.63)
呼吸機能障害患者への投与§	0 (0.00)	14 (10.69)

MedDRA/J version(24.0)

† 1,759例を分母として副作用発現割合を集計した。

‡ 888例を分母として副作用発現割合を集計した。

§ 131例を分母として副作用発現割合を集計した。

安全性検討事項の集計に用いた定義（ベルソムラ®錠 10mg、15mg、20mg 使用成績調査）

重要な特定されたリスク	
自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響	有害事象が発現した全症例を対象として症例経過を目視で確認し、自動車運転など危険を伴う機械の操作に影響のあった症例
重要な潜在的リスク	
高齢者への投与	65歳以上の患者
ナルコレプシー様症状(カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等)	PT「10016173：転倒」、「10003628：脱力発作」、「10007737：カタプレキシー」、「10028713：ナルコレプシー」、「10041002：睡眠時麻痺」又は HLT「10028716：ナルコレプシーおよび関連症状」に該当する事象
睡眠時随伴症、夢遊症	HLT「10033920：睡眠時随伴症」又は「10000178：睡眠関連異常事象」に該当する事象
自殺念慮、自殺行動	MedDRA SMQ 狭域〔自殺／自傷（SMQ）：20000037〕に包含される PT
依存性	MedDRA SMQ 狭域〔薬物乱用および依存（SMQ）：20000101〕に包含される PT
摂食行動に対する影響	PT「10047895：体重減少」、「10047899：体重増加」、「10056814：体重異常」、「10067315：睡眠関連摂食障害」、HLT「10003022：食欲障害」、「10014068：摂食障害 NEC」又は「10018067：全般的栄養障害 NEC」に該当する事象
他の不眠症治療薬との併用	薬剤コード（一般名）「1190016：ラメルテオン」、「1129009：ゾルピデム酒石酸塩」、「1129007：ゾピクロン」、「1129010：エスゾピクロン」、「1124007：トリアゾラム」、「1179025：エチゾラム」、「1124009：プロチゾラム」、「1129006：リルマザホン塩酸塩水和物」、「1124010：ロルメタゼパム」、「1124004：ニメタゼパム」、「1124008：フルニトラゼパム」、「1124001：エスタゾラム」、「1124003：ニトラゼパム」、「1124030：クアゼパム」、「1124002：フルラゼパム塩酸塩」又は「1124005：ハロキサゾラム」に該当する薬剤
呼吸機能障害患者への投与	PT「10009033：慢性閉塞性肺疾患」、「10006458：慢性気管支炎」、「10014561：肺気腫」又は「10040979：睡眠時無呼吸症候群」に該当する合併症を有する患者、もしくは COPD、OSA が「あり」の患者

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（1/2）

調査・試験名：ベルソムラ®錠 10mg、15mg、20mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	3250
副作用等の発現症例数	317
副作用等の発現割合	9.75%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
精神障害	101 (3.11)
異常な夢	7 (0.22)
激越	1 (0.03)
譫妄	2 (0.06)
うつ病	1 (0.03)
失見当識	1 (0.03)
解離性障害	1 (0.03)
幻覚	1 (0.03)
幻視	2 (0.06)
入眠時幻覚	1 (0.03)
初期不眠症	9 (0.28)
不眠症	40 (1.23)
易刺激性	1 (0.03)
中期不眠症	6 (0.18)
神経過敏	1 (0.03)
悪夢	27 (0.83)
レム睡眠異常	1 (0.03)
ねごと	1 (0.03)
自殺念慮	1 (0.03)
睡眠の質低下	4 (0.12)
神経系障害	177 (5.45)
注意力障害	1 (0.03)
浮動性めまい	35 (1.08)
構音障害	1 (0.03)
頭部不快感	2 (0.06)
頭痛	12 (0.37)
過眠症	6 (0.18)
錯感覚	1 (0.03)
睡眠時麻痺	5 (0.15)
傾眠	117 (3.60)
認知障害	1 (0.03)
下肢静止不能症候群	1 (0.03)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)
血管障害	2 (0.06)
ほてり	2 (0.06)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（2/2）

調査・試験名：ベルソムラ®錠 10mg、15mg、20mg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	3250
副作用等の発現症例数	317
副作用等の発現割合	9.75%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.12)
咳嗽	1 (0.03)
呼吸困難	1 (0.03)
誤嚥性肺炎	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	1 (0.03)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.03)
胃腸障害	15 (0.46)
腹部不快感	1 (0.03)
下痢	3 (0.09)
胃炎	1 (0.03)
悪心	9 (0.28)
流涎過多	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.25)
冷汗	1 (0.03)
薬疹	1 (0.03)
湿疹	1 (0.03)
多汗症	1 (0.03)
寝汗	1 (0.03)
そう痒症	2 (0.06)
発疹	2 (0.06)
腎および尿路障害	1 (0.03)
頻尿	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (1.42)
無力症	1 (0.03)
不快感	1 (0.03)
薬効欠如	1 (0.03)
顔面浮腫	1 (0.03)
異常感	11 (0.34)
冷感	1 (0.03)
宿酔	7 (0.22)
倦怠感	18 (0.55)
末梢性浮腫	2 (0.06)
治療効果増強	2 (0.06)
口渇	3 (0.09)
臨床検査	1 (0.03)
血中ブドウ糖増加	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.18)
転倒	2 (0.06)
大腿骨頸部骨折	1 (0.03)
鎮静合併症	4 (0.12)

MedDRA/J version(24.0)

1.4.3 安全性に関する措置

1) 国内の措置

該当なし。

2) 外国措置報告の状況

該当なし。

別紙様式13

外国措置報告の状況

該当なし。

1.4.4 安全性に関する研究報告

該当なし。

別紙様式14
研究報告の状況

該当なし。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者への投与に関する情報として、「使用成績調査」の結果を基に、添付文書の慎重投与に該当する患者群〔ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者、高齢者、小児、妊婦・授乳婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、呼吸機能障害患者、二次性不眠症患者及び脳に器質的障害のある患者〕について以下に記載する。

1) ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、本剤投与前にナルコレプシーの疑診患者 4 例（0.12%）及び確診患者 1 例（0.03%）が収集された。これらの症例のうち、ナルコレプシー疑診患者 1 例に睡眠の質低下の非重篤の副作用が認められ、転帰は回復であった。ナルコレプシー様症状関連の副作用は認められなかった。

2) 高齢者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、65 歳以上の高齢者は 1,759 例（54.12%）であり、半数以上であった。うち、75 歳以上の後期高齢者（85 歳以上の超高齢者を含む）は 1,029 例（31.66%）であった。年齢別での副作用発現割合は、非高齢者（65 歳未満）で 11.40%（170/1,491 例）、高齢者（65 歳以上）で 8.36%（147/1,759 例）であり、高齢者（65 歳以上）の副作用発現割合は非高齢者（65 歳未満）と比較して低い傾向を示した。

高齢者（65 歳以上）において 5 例以上みられた副作用は、傾眠が 41 例、浮動性めまいが 24 例、不眠症が 23 例、悪夢が 11 例、頭痛が 6 例、悪心及び異常感が各 5 例であった。非高齢者において、5 例以上みられた副作用は、傾眠が 76 例、不眠症が 17 例、悪夢が 16 例、倦怠感が 15 例、浮動性めまいが 11 例、宿酔が 7 例、初期不眠症、頭痛及び異常感が各 6 例、中期不眠症が 5 例であり、高齢者の副作用発現状況に大きな特徴はみられなかった。重篤な副作用は、非高齢者 3 例、高齢者では 4 例に認められた。高齢者の重篤な副作用は譫妄の 2 例、易刺激性、激越、自殺念慮、転倒及び大腿骨頸部骨折の各 1 例であり、これらの転帰は、回復 5 件、軽快 1 件、未回復 1 件であった。

また、本剤は添付文書において、成人には 1 日 1 回 20 mg 投与、高齢者（65 歳以上）には 1 日 1 回 15 mg 投与としているが、本調査では高齢者（65 歳以上）への 20 mg 投与症例（123 例）もみられた。高齢者（65 歳以上）での初回投与量別の副作用発現割合は、15 mg 投与群 8.09%（132/1,631 例）及び 20 mg 投与群 12.20%（15/123 例）であり、15 mg 投与群と比較して 20 mg 投与群が高かった。なお、高齢者（65 歳以上）において 10 mg で投与開始された症例はいなかった。非高齢者（65 歳未満）での初回投与量別の副作用発現割合は、10 mg 投与群 33.33%（3/9 例）、15 mg 投与群 8.74%（32/366 例）及び 20 mg 投与群 12.12%（135/1,114 例）であり、15 mg 投与群と比較して 20 mg 投与群が高く、高齢者、非高齢者間の副作用発現頻度において本剤初回投与量による大きな差はなかった。

高齢者（65 歳以上）において、発現割合の高かった副作用は、15 mg 投与群では、傾眠が 2.21%

(36/1,631 例)、浮動性めまいが 1.35% (22/1,631 例)、不眠症が 1.16% (19/1,631 例)、20 mg 投与群では、傾眠が 4.07% (5/123 例)、不眠症が 3.25% (4/123 例)、浮動性めまいが 1.63% (2/123 例) であった。20 mg 投与群で発現した傾眠はすべて非重篤であり、回復又は軽快した。不眠症はすべて非重篤であり、転帰は未回復が 1 件、その他はすべて回復であった。浮動性めまいはいずれも非重篤であり、回復していた。20 mg 投与群のみで発現した副作用のうち、易刺激性、激越及び自殺念慮を発現した 1 例は重篤であったが、転帰は回復した。

また、本剤は承認時の外国人健康成人を対象とした本剤 (20 mg 単回) と CYP3A を中等度に阻害する薬剤であるジルチアゼム (240 mg 1 日 1 回反復) との薬物相互作用試験の結果から、高齢者における CYP3A 併用時の安全性を引き続き注意する必要があるとされたため、製造販売後調査において中等度の CYP3A 阻害剤を併用している高齢者 (65 歳以上) の副作用発現状況について集計を行った。安全性解析対象症例中、中等度の CYP3A 阻害剤を併用している高齢者 (65 歳以上) は 25 例 (0.77%) であり、副作用は 1 例 (4.00%) であった。内訳は、転倒及び大腿骨頸部骨折が各 1 件であった。いずれの事象も重篤であり、転帰は転倒が未回復、大腿骨頸部骨折が回復であった。

3) 小児

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、15 歳未満の小児は 2 例 (0.06%) であり、この 2 例に副作用の発現はなかった。

4) 妊婦・授乳婦

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、妊婦は 4 例 (0.20%)、授乳婦は 1 例 (0.05%) であった。妊婦の 4 例には副作用の発現はなかったが、授乳婦の 1 例には副作用が 2 件発現した。これらの副作用は倦怠感、頭痛であり、いずれも非重篤であり回復した。妊娠症例において、3 例は胎児に問題なく正常出産されたと報告され、1 例は患者の来院がなく不明であった。

5) 腎機能障害を有する患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、腎機能障害ありの患者は 40 例 (1.23%) であった。腎機能障害ありの患者における副作用発現割合は 7.50% (3/40 例) であり、腎機能障害なしの患者の 9.78% (314/3,210 例) と比較して統計学的な有意差はなかった。腎機能障害ありの患者における副作用の内訳は、不眠症、倦怠感及び鎮静合併症が各 1 例であった。いずれも非重篤であり、転帰はすべて回復又は軽快であった。

6) 肝機能障害を有する患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、肝機能障害ありの患者は 141 例 (4.34%) であった。重度の肝機能障害ありの患者は 5 例 (0.15%)

であった。肝機能障害ありの患者における副作用発現割合は 15.60% (22/141 例) であり、肝機能障害なしの患者の 9.31% (278/2,986 例) と比較して高く、統計学的な有意差が認められた ($P=0.0185$)。肝機能障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が 5 例、不眠症が 4 例、悪夢、睡眠時麻痺及び浮動性めまいが各 2 例、ほてり、悪心、異常な夢、異常感、倦怠感、寝汗、頭痛、発疹、末梢性浮腫及び鎮静合併症が各 1 例であり、肝機能関連の副作用発現はなかった。いずれも非重篤であり、睡眠時麻痺の未回復の 1 件及び傾眠の不明の 1 件を除き、すべて回復又は軽快した。重度の肝機能障害ありの患者における副作用発現割合は 20.00% (1/5 例) であった。重度の肝機能障害ありの患者における副作用は非重篤の不眠症であり、転帰は軽快であった。

7) 呼吸機能障害患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、呼吸機能障害ありの患者は 131 例 (4.03%) であった。131 例中、60 例が COPD、73 例が OSA と報告された。重度の呼吸機能障害ありの患者は 28 例 (0.86%) であった。呼吸機能障害ありの患者における副作用発現割合は 10.69% (14/131 例) であり、呼吸機能障害なしの患者の 9.52% (272/2,858 例) と比較して統計学的な有意差はなかった。呼吸機能障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が 6 例、不眠症が 2 例、悪夢、睡眠の質低下、浮動性めまい、そう痒症、薬効欠如、異常感、宿酔及び倦怠感が各 1 例であり、呼吸抑制に関する副作用はなかった。いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

重度の呼吸機能障害ありの患者における副作用発現割合は 7.14% (2/28 例) であった。

重度の呼吸機能障害ありの患者における副作用の内訳は、非重篤の傾眠及びそう痒症が各 1 例であり、転帰はいずれも回復であった。

8) 二次性不眠症患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、二次性不眠症患者は 1,049 例 (32.28%) であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症は、うつ病が 441 例 (42.02%) で最も多く、次いで不安障害が 103 例 (9.82%)、統合失調症が 71 例 (6.77%)、双極 1 型障害が 70 例 (6.67%)、認知症が 66 例 (6.29%) 及び神経症が 51 例 (4.86%) であった。二次性不眠症患者における副作用発現割合は 14.20% (149/1,049 例) であった。主な副作用は、傾眠が 61 例、浮動性めまい及び不眠症が各 19 例、倦怠感が 12 例、悪夢が 11 例であり、転帰は回復が 137 件、軽快が 29 件、未回復が 8 件及び不明が 11 件であった。重篤な副作用は 3 例 (0.29%) で、誤嚥性肺炎、転倒、大腿骨頸部骨折及び解離性障害の各 1 例であった。転帰は解離性障害が不明、転倒が未回復であり、その他の 2 件は回復であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症のうち、症例数の多かった精神障害の患者において、これら合併症の悪化に関する副作用は認められなかった。二次性不眠症患者における副作用発現割合は、原発性不眠症患者 (7.59%、166/2,186 例) と比較して高く、統計学的な有意差が認められた ($P<0.0001$)。

9) 脳に器質的障害のある患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、脳に器質的障害ありの患者は144例（4.43%）であった。脳に器質的障害ありの患者における副作用発現割合は9.03%（13/144例）であり、脳に器質的障害なしの患者の9.79%（304/3,106例）と比較して統計学的な有意差はなかった。脳に器質的障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が4例、頭痛及び不眠症が各3例、浮動性めまい、下痢、過眠症、転倒及び鎮静合併症が各1例であった。いずれも非重篤であり、転帰は不眠症の未回復1件を除き、すべて回復又は軽快した。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画の実施結果を表1.4.6-1に示す。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため、販売開始時より、医療従事者へ提供するとともに、企業の医療従事者向けホームページに掲載し、情報提供を実施した。 本資材の内容は、安全性定期報告時に定期的な見直しを実施した。
患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）の作成、配布	安全性定期報告時	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響に関する情報を患者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため、販売開始時より、医療従事者へ提供するとともに、企業の医療従事者向けホームページに掲載し、情報提供を実施した。 本資材の内容は、安全性定期報告時に定期的な見直しを実施した。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1) 追加のリスク最小化計画の実施結果以外の安全性検討項目

特記すべき安全性に関する情報はなかった。

2) 過量投与

再審査期間中に収集した過量投与の報告の累計は 351 例 577 件で、主な副作用は不眠症 68 例、傾眠 63 例、中期不眠症 38 例、悪夢 28 例、浮動性めまい 25 例であった。内訳を表 1.4.7-1 に示す。過量投与の報告のうち、年齢あるいは年齢区分が判明している症例の分布をみるところ、高齢者（「高齢者」又は 65 歳以上の患者）は 81.2%（285 例/351 例）であった。

表 1.4.7-1 過量投与として収集された副作用の一覧（1/5）

基本語（PT）	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
上咽頭炎	1	0	1
誤嚥性肺炎	1	1	0
マイコプラズマ感染	1	0	1
脱水	1	1	0
低カリウム血症	1	1	0
低ナトリウム血症	1	0	1
食欲亢進	1	0	1
食欲減退	2	0	2
異常な夢	12	0	12
感情障害	1	0	1
激越	1	1	0
不安	1	0	1
譫妄	6	4	2
妄想	1	0	1
うつ病	2	0	2
失見当識	1	0	1
薬物依存	1	1	0
摂食障害	1	0	1
恐怖	1	0	1
幻覚	4	0	4
幻聴	2	0	2
幻視	1	1	0
入眠時幻覚	4	1	3
初期不眠症	12	0	12
不眠症	68	1	67
故意の自傷行為	1	0	1
易刺激性	2	1	1
嫉妬妄想	1	0	1
中期不眠症	38	0	38

表 1.4.7-1 過量投与として収集された副作用の一覧 (2/5)

基本語 (PT)	副作用・感染症の発現状況 (例数)		
	総数	重篤	非重篤
神経過敏	1	0	1
悪夢	28	0	28
落ち着きのなさ	1	0	1
睡眠障害	1	0	1
ねごと	1	0	1
夢遊症	2	0	2
自殺念慮	2	2	0
自殺企図	10	10	0
双極性障害	2	2	0
異常行動	4	0	4
睡眠の質低下	5	1	4
錯乱性覚醒	1	0	1
短時間睡眠	1	0	1
早朝覚醒型不眠症	4	0	4
意識変容状態	4	4	0
意識レベルの低下	7	5	2
浮動性めまい	25	1	24
構語障害	2	0	2
味覚不全	1	0	1
頭部不快感	2	0	2
頭痛	8	0	8
過眠症	3	1	2
感覚鈍麻	5	0	5
運動低下	1	0	1
記憶障害	1	0	1
片頭痛	1	0	1
運動障害	2	0	2
悪性症候群	1	1	0
鎮静	1	0	1
痙攣発作	2	2	0
睡眠時麻痺	2	0	2
傾眠	63	3	60
会話障害	1	0	1
振戦	10	1	9
起立障害	1	0	1
下肢静止不能症候群	1	0	1
代謝性脳症	1	1	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0	1
睡眠不足	1	0	1
味覚障害	1	0	1
眼瞼痙攣	1	0	1
眼痛	2	0	2

表 1.4.7-1 過量投与として収集された副作用の一覧 (3/5)

基本語 (PT)	副作用・感染症の発現状況 (例数)		
	総数	重篤	非重篤
光視症	1	0	1
眼瞼腫脹	1	0	1
視力低下	1	0	1
硝子体浮遊物	1	0	1
耳鳴	1	0	1
不整脈	2	1	1
徐脈	1	0	1
動悸	5	1	4
頻脈	1	0	1
高血圧	2	0	2
ほてり	2	0	2
内出血	1	0	1
発声障害	1	0	1
呼吸困難	2	0	2
肺気腫	1	1	0
呼吸抑制	1	1	0
咽喉刺激感	2	0	2
喉頭不快感	2	0	2
痰貯留	1	0	1
腹部不快感	2	0	2
上腹部痛	3	0	3
便秘	3	0	3
下痢	1	0	1
嚥下障害	1	0	1
悪心	8	0	8
耳下腺腫大	1	0	1
流涎過多	1	0	1
歯の障害	1	0	1
嘔吐	1	0	1
胃障害	1	0	1
口の錯感覚	1	0	1
黄疸	1	0	1
肝障害	1	1	0
褥瘡性潰瘍	1	0	1
薬疹	1	0	1
湿疹	2	0	2
紅斑	1	0	1
皮下出血	1	1	0
多汗症	3	1	2
寝汗	1	0	1
そう痒症	2	0	2
発疹	3	0	3

表 1.4.7-1 過量投与として収集された副作用の一覧 (4/5)

基本語 (PT)	副作用・感染症の発現状況 (例数)		
	総数	重篤	非重篤
蕁麻疹	1	0	1
皮膚腫脹	1	0	1
関節障害	1	0	1
背部痛	1	0	1
筋力低下	3	0	3
横紋筋融解症	1	1	0
筋骨格硬直	1	0	1
四肢不快感	1	0	1
脊椎障害	1	1	0
夜間頻尿	1	0	1
頻尿	1	0	1
尿閉	1	1	0
尿異常	1	0	1
急性腎障害	1	1	0
無力症	5	0	5
胸部不快感	2	0	2
悪寒	1	0	1
活動性低下	1	0	1
不快感	2	0	2
薬物相互作用	3	0	3
顔面浮腫	1	0	1
疲労	3	0	3
異常感	16	0	16
冷感	2	0	2
熱感	3	0	3
歩行障害	1	0	1
歩行不能	1	0	1
宿酔	9	0	9
倦怠感	8	0	8
末梢性浮腫	1	0	1
発熱	1	0	1
口渇	3	0	3
体調不良	1	0	1
有害事象	6	6	0
異物感	1	0	1
多臓器機能不全症候群	1	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1
血中クロール減少	1	0	1
血中ブドウ糖増加	1	0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	1
血圧低下	3	0	3

表 1.4.7-1 過量投与として収集された副作用の一覧 (5/5)

基本語 (PT)	副作用・感染症の発現状況 (例数)		
	総数	重篤	非重篤
血圧上昇	2	0	2
薬物濃度減少	1	1	0
好酸球数増加	1	0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	1
血小板数減少	1	0	1
体重減少	1	0	1
糖鎖抗原 19-9 増加	1	0	1
肝機能検査値上昇	1	0	1
残留製品存在	1	0	1
転倒	4	2	2
大腿骨骨折	1	1	0
骨折	1	1	0
損傷	1	0	1
肋骨骨折	1	1	0
交通事故	1	1	0
熱中症	1	0	1
各種物質毒性	4	3	1
入院	1	1	0
デンタルケア	1	0	1
寝たきり	1	0	1

3) 薬物乱用

再審査期間中、薬物乱用に関する副作用情報はなかったが、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に規定した依存性に関連する副作用報告の収集状況を確認するために「SMQ：20000101 薬物乱用および依存（狭域）」に該当する用語について抽出したところ、薬物依存を1例収集している。

4) 相互作用

再審査期間中に収集した本剤との相互作用に係る報告は 48 例 48 件で、内訳は薬物相互作用 44 例（重篤 1 例、非重篤 43 例）、アルコール相互作用 3 例（非重篤 3 例）、食物との相互作用 1 例（非重篤 1 例）であった。相互作用として収集された副作用の一覧を表 1.4.7-2 に示す。

表 1.4.7-2 相互作用として収集された副作用の一覧（1/2）

症例 No.	年齢	性別	相互作用が疑われた併用薬	事象名（PT）
1	80歳台	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、宿酔
2	81歳	-	プロチゾラム	薬物相互作用、傾眠、意識消失、低血糖
3	31歳	女性	アミオダロン塩酸塩	薬物相互作用、譫妄
4	-	-	クラリスロマイシン	薬物相互作用、起立障害
5	51歳	女性	ワルファリンカリウム	薬物相互作用、国際標準比増加
6	80歳台	男性	メチルジゴキシン	薬物相互作用、各種物質毒性、中期不眠症
7	81歳	女性	ホスフルコナゾール	薬物相互作用、睡眠時随伴症
8	71歳	女性	リファンピシン	薬物相互作用、結核、初期不眠症、精神障害、落ち着きのなさ
9	71歳	男性	ジゴキシン	薬物相互作用
10	91歳	女性	ハロペリドール	薬物相互作用、譫妄、中期不眠症、呼吸抑制、心停止
11	81歳	女性	フルコナゾール	薬物相互作用、睡眠時随伴症
12	81歳	女性	ワルファリンカリウム	薬物相互作用
13	81歳	男性	クエチアピンフマル酸塩	薬物相互作用、譫妄
14	61歳	女性	降圧薬	薬物相互作用、低血圧
15	70歳台	女性	不明	薬物相互作用、有害事象
16	61歳	女性	カルバマゼピン	薬物相互作用、薬物濃度減少、双極性障害
17	71歳	女性	クラリスロマイシン	薬物相互作用
18	71歳	男性	アムロジピンベシル酸塩	薬物相互作用、異常感、不眠症
19	71歳	男性	ミロガバリンベシル酸塩	薬物相互作用、夢遊症
20	90歳台	男性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、異常感
21	71歳	女性	タンドスピロンクエン酸塩	薬物相互作用、意識消失
22	71歳	男性	アムロジピンベシル酸塩	薬物相互作用、治療効果減弱
23	41歳	男性	ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	薬物相互作用、過眠症、眼瞼痙攣、意識レベルの低下
24	51歳	女性	プロチゾラム	薬物相互作用、宿酔
25	61歳	男性	シクロスポリン	薬物相互作用、カタブレキシ
26	51歳	男性	不明	薬物相互作用、傾眠
27	61歳	男性	エロビキシバット水和物	薬物相互作用、治療効果減弱

表 1.4.7-2 相互作用として収集された副作用の一覧 (2/2)

症例 No.	年齢	性別	相互作用が疑われた併用薬	事象名 (PT)
28	50歳台	男性	不明	薬物相互作用、意識消失
29	51歳	男性	アルコール	アルコール相互作用、動悸
30	81歳	男性	ベラパミル塩酸塩	薬物相互作用、不眠症、傾眠、意識変容状態
31	31歳	女性	セルトラリン塩酸塩	薬物相互作用、倦怠感、頭痛、悪心
32	41歳	女性	アルコール	アルコール相互作用、傾眠
33	高齢者	男性	アルコール	アルコール相互作用、倦怠感、傾眠
34	41歳	女性	タクロリムス水和物	薬物相互作用、薬物濃度増加、代謝障害
35	31歳	男性	バルプロ酸ナトリウム	薬物相互作用、傾眠
36	31歳	男性	クラリスロマイシン	薬物相互作用、倦怠感
37	51歳	女性	多剤	薬物相互作用、筋骨格硬直、発疹、中期不眠症、頭痛
38	61歳	男性	リスペリドン	薬物相互作用、意識レベルの低下、収縮期血圧低下
39	81歳	女性	シメチジン	薬物相互作用、倦怠感、浮動性めまい、睡眠時麻痺
40	81歳	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、傾眠、宿酔
41	81歳	男性	アミオダロン塩酸塩	薬物相互作用、いびき、心障害、中期不眠症
42	71歳	女性	ジルチアゼム塩酸塩	薬物相互作用、頻脈、不整脈
43	61歳	男性	カフェイン	食物との相互作用、心室性期外収縮
44	71歳	男性	エリスロマイシン	薬物相互作用、浮動性めまい、不快感、異常感、傾眠
45	成人	男性	カルバマゼピン	薬物相互作用、血圧上昇
46	51歳	男性	トリアゾラム	薬物相互作用、倦怠感、異常感
47	61歳	女性	フルボキサミンマレイン酸塩	薬物相互作用、薬物濃度増加、脱毛症
48	91歳	女性	ラメルテオン、ゾルピデム酒石酸塩、リバスチグミン、イルベサルタン、ラロキシフェン塩酸塩、センノシド	薬物相互作用、類天疱瘡

5) PBRER からの情報

直近に報告された PBRER (2021年8月13日～2022年8月12日) は、本剤の忍容性を証明し、現行 CCDS の安全性に関する記載は、本剤の安全性プロファイルを十分に示していると結論づけられた。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.1から1.4.7の各項の結果についての考察を以下に示す。

「1.4.1 副作用・感染症発現状況」の考察

1) 副作用・感染症の発現症例収集状況の考察

再審査期間中に収集した重篤な副作用において構成比が高かった器官別大分類項目は「精神障害」24.60%及び「神経系障害」23.30%であった。これらの器官別大分類に関する考察を以下に示す。

精神障害

主な重篤な副作用は譫妄67例、幻覚17例、自殺企図が13例であった。譫妄は「2) (1)使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用の考察」の項、自殺企図は「4) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況の考察」の項で後述する。収集された重篤な幻覚17例は、幻覚が発現したタイミングが不明な症例があるものの、明らかに日中の離床中に幻覚が発現したと確認できる報告はなく、概して夜間の就寝中に発現した症例であった。幻覚は添付文書の「使用上の注意」に記載がないものの「4. 副作用」の「(1) その他の副作用」の項に「入眠時幻覚」「傾眠時幻覚」を記載していることから、一定の情報提供は行われており、現時点で追加の安全対策は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

神経系障害

主な副作用は意識変容状態及び意識レベルの低下各19例、痙攣発作15例であった。これらの事象は「2) (1)使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用の考察」の項で後述する。

2) 重篤な副作用の発現状況の考察

(1) 使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用の考察

主な未知で重篤な副作用は譫妄67例、有害事象32例、意識変容状態及び意識レベルの低下各19例、尿閉及び痙攣発作が各15例であった。これらの副作用に関する考察を以下に示す。

譫妄

再審査期間中に67例収集した。転帰の内訳は不明31例、回復又は軽快31例、未回復4例、死亡1例であった。本剤との関連を評価するための情報が得られていない症例や、詳細な情報が得られている症例においても、高齢や脳梗塞等の脳器質性障害、認知症等の譫妄発症のリスク因子を有していることや、他の睡眠薬、向精神薬、抗うつ薬の併用又は本剤との時間的関連が不明であることなど、本剤との関連を評価することが困難であった。したがって現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保

に努めることとした。

なお転帰死亡の1例については「(2)転帰が死亡の副作用の考察」の項に詳細を記載した。

有害事象

再審査期間中に32例収集した。このうち31例が入院を MedDRA/J の有害事象にコーディングしたものであった。また残りの1例では具体的な病名や症状が報告されていなかった。いずれも具体的な病名や症状を特定できないことから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

意識レベルの低下

再審査期間中に19例収集した。転帰の内訳は回復又は軽快11例、不明8例であった。報告された症例の多くは、本剤の効果が翌日以降に発現したものであり、本剤の「持ち越し効果」と考えられた。「持ち越し効果」については添付文書の「使用上の注意」に副作用として直接の記載はないものの、「2. 重要な基本的注意」の(1)に”本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。”と記載し、本剤の影響が服用の翌朝以降に持ち越される場合があることを記載している。現時点において、障害につながるおそれのある転帰は報告されていないことから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

意識変容状態

再審査期間中に19例収集した。転帰の内訳は回復又は軽快11例、不明の6例、死亡及び未回復が各1例であった。報告された症例の多くは、本剤との時間的関連が不明又は患者側の要因も考えられ、本剤との関連を評価することが困難であった。また一部に過量投与により発現したと考えられる症例の報告もあった。

現時点において、本剤との関連が明確な症例の集積がないことから、追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

尿閉

再審査期間中に15例収集した。症例の転帰の内訳は回復又は軽快10例、不明4例、未回復1例であった。報告された症例の多くは、本剤との時間的関連が不明又は患者側の要因も考えられ、本剤との関連を評価することが困難であった。現時点において、本剤との関連が明確な症例の集積がないことから、追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

痙攣発作

再審査期間中に15例収集した。転帰の内訳は不明9例、回復5例、未回復1例であった。報

告された症例の多くは、本剤との時間的関連が不明又は患者側の要因も考えられ、本剤との関連を評価することが困難であった。現時点において、本剤との関連が明確な症例の集積がないことから、追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

以上、本剤との関連が明確な事象の集積がないことから、現時点では追加の安全対策は行わず、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

(2) 転帰が死亡の副作用の考察

転帰が死亡の副作用について考察を以下に示す。

症例 No.1：間質性肺疾患

本剤投与後に発現しているものの、本剤投与前より左肺部にやや白い陰があり、間質性肺炎のリスクがあった可能性が考えられる。9歳と高齢であること、多剤併用していること、さらには剖検を実施しておらず薬剤性か感染性かの鑑別もついていないことから、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.2：慢性心不全、摂食障害

患者は8歳の高齢患者で、原疾患として慢性心不全及び認知症に伴う経口摂取減少があり、誤嚥性肺炎（右肺）等による入院加療を経て、在宅医療中に死亡している。患者側の要因による死亡と考えられる。

症例 No.3：自殺既遂

本剤投与開始後に発現しているものの、背景疾患や経過等の詳細情報が得られず、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.4：心室細動、心室性期外収縮

本剤投与後に発現しているものの、患者は9歳の高齢患者で、原疾患として心室性期外収縮があり、脳梗塞を発現し死亡している。患者側の要因による死亡と考えられる。

症例 No.5：自殺既遂

本剤投与開始後に発現しているものの、背景疾患や経過等の詳細情報が得られず、自殺に至るまでの経緯等不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.6：自殺既遂

不眠に対し様々なベンゾジアゼピン系薬剤を投薬したが効果がなく本剤処方。本剤

の中止2日後に■■■■を大量に服用し自殺。背景疾患や経過等の詳細情報が不足しており、本剤との関連を評価することが困難である。

症例 No.7：死亡

本剤投与後に発現しているものの、患者は8■歳の高齢患者で、多くの原疾患・合併症を有していることから、本剤との関連を評価することが困難である。

症例 No.8：自殺既遂

■■■■よりうつと不眠があり、不眠症に対して本剤の投与を開始。本剤の投与開始1ヵ月後に自殺。患者側の要因も考えられるも情報が不足しており、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.9：死亡

本剤投与後に発現しているものの、死亡に至るまでの経緯等不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。感染症疑いとの報告もあり、本剤との関連性は低いと考えられる。

症例 No.10：肺の悪性新生物、脳梗塞

合併していた肺の悪性新生物、脳梗塞の自然経過の可能性も考えられる。詳細情報が得られておらず、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.11：死亡

■■■■にはねられ死亡。本剤投与後に発現しているものの、患者は9■歳の高齢患者で、事故当時の健康状態や本剤の投与状況が不明であることから、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.12：死亡

死亡に至る経過が不明で、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.13：死亡

患者は70歳台の高齢患者で、不眠症、■■■■、■■■■、■■■■を合併し、透析及び他の併用薬による治療を受けていた。死亡の前に摂食不能、白血球減少が発現しているが、死亡に至るまでの経過が不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.14：悪性新生物

原疾患（がん）による死亡とのことだが、死亡までの経緯や剖検についての情報が

得られていない。患者側の要因による死亡と考えられる。

症例 No.15：悪性新生物

原疾患（がん）による死亡とのことだが、死亡までの経緯や剖検についての情報が得られていない。患者側の要因による死亡と考えられる。

症例 No.16：頭頸部癌

原疾患（頭頸部癌）による死亡とのことだが、死亡までの経緯や剖検についての情報が得られていない。患者側の要因による死亡と考えられる。

症例 No.17：悪性症候群、誤嚥性肺炎

患者は81歳の高齢患者で、不眠症以外の原疾患・合併症を有していること、他の併用薬が投与されていることから、本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連を特定することが困難である。

症例 No.18：自殺既遂

本剤の投与状況に加え、背景疾患や経過等の詳細情報が得られず、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.19：自殺既遂

本剤の投与状況に加え、背景疾患や経過等の詳細情報が得られず、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.20：肺炎

患者は81歳の高齢患者で、在宅ケア中であつた。患者側の要因も考えられ、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.21：死亡

死亡に至るまでの経緯等不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.22：各種物質毒性、意識変容状態

自殺目的での本剤を含む多剤を多量服用し死亡。過量投与による死亡は否定できないものの、本剤がどの程度影響したかは不明である。

症例 No.23：心停止、譫妄、呼吸抑制

患者は90歳台の高齢患者で、不眠症以外に[]及び譫妄を原疾患・合併症に有しており、多くの併用薬が投与されている。本剤投与後の発現であるが、その

後不穩に対して使用したハロペリドールによるものの可能性も考えられ、本剤との関連を特定することが困難である。

症例 No.24：心筋炎

患者は[]に対して薬物療法を受けており、多くの薬剤が投与されている。本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連を特定することが困難である。

症例 No.25：無顆粒球症

患者は8[]歳の高齢患者で、不眠症以外に複数の原疾・合併症を有しており、また抗生剤を含む多くの併用薬が投与されている。無顆粒球症、肺炎、呼吸不全に至るまでの経緯等不明であり、本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連を特定することは困難である。

症例 No.26：急性心筋梗塞

患者は8[]歳の高齢患者で、不眠症以外に[]、[]、[]、[]等の循環器系を含む複数の原疾・合併症を有しており、また併用薬も複数投与されている。患者側の要因の可能性も考えられ、本剤との関連を特定することが困難である。

症例 No.27：死亡

患者は高齢患者で、不眠症以外に[]を原疾・合併症として有している。死亡に至るまでの経緯等不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.28：急性心不全

患者は高齢患者で、不眠症以外に[]を原疾・合併症として有している。またアリピプラゾール水和物、クロナゼパム、ハロペリドール、リスペリドンを併用している。死亡に至る経過が不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。

症例 No.29：嚥下障害、舌根沈下、呼吸障害

患者は8[]歳の高齢患者で、不眠症以外に[]を原疾・合併症として有している。嚥下障害、舌根沈下、呼吸障害に至った原因が特定できておらず、本剤との関連を評価することは困難である。高齢と誤嚥性肺炎を繰り返したことによる全身状態悪化が死亡に悪影響を与えた可能性も考えられる。

症例 No.30：死亡

患者は7[]歳の高齢患者。死亡に至るまでの経緯等不明であり、本剤との関連を特定することは困難である。

症例 No.31：壊死、血栓症

患者は71歳の高齢患者で、[]を合併症として有し、透析を受けていた。血栓症、壊死に至った経緯が不明であり、本剤との関連を評価することは困難である。高齢、透析が血栓の要因となった可能性も考えられる。

以上、いずれも患者側の要因等、本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連を特定することが困難であることから、現時点で追加の安全対策は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

(3) 使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用の考察

再審査期間中に収集した主な既知の重篤な副作用は傾眠9例、浮動性めまい6例、悪夢4例であった。いずれも添付文書の「使用上の注意」の「4. 副作用」の「(1) その他の副作用」の項において注意喚起を行っているが、これらの報告に新たな傾向や「使用上の注意」に追加すべき情報はなかったことから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

3) 使用上の注意から予測できない（未知）非重篤な副作用の発現状況の考察

主な未知で非重篤な副作用は不眠症 474 例及び中期不眠症 414 例であった。

いずれも原疾患の悪化である可能性や患者側の要因が考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

4) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況の考察

(1) 重要な特定されたリスク

自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響

再審査期間中に収集した、本剤投与中に自動車運転時に強い眠気や傾眠等を発現した症例は23例で、このうち傾眠等により交通事故が発生したとの報告は7例にあったが、怪我等による救急搬送や医療機関受診は報告されていない。

自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響に関しては、添付文書の「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」に「本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」と記載し注意喚起を行っている。また医薬品リスク管理計画に基づき、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け及び患者向け資材を作成し、配布している。さらに2014年11月に「適正使用のお願い（自動車運転に関する注意喚起）」を作成し、医療従事者に注意喚起を行っている。これらのリスク最小化活動の効果を客観的に確認することは困難であるが、現時点までに報告数の増加傾向や問題となる報告はないことから、リスク最小化活動に一定の効果があつたと考えられる。現時点で「使用上の注意」や医療従事者向け及び患者向け資材の改訂等、新たな安全対策は不要と考

る。

(2) 重要な潜在的リスク

高齢者への投与

高齢者に本剤を投与した際の安全性において、重篤の割合は8.61%であり、問題となる傾向や特徴は確認できなかった。また CYP3A を阻害する薬剤との相互作用及び関連する副作用の発現状況についても注意が必要とされる症例の集積はなかった。

高齢者への投与に関しては、用法・用量に成人より低用量である1日1回15 mgを設定し、さらに添付文書の慎重投与、高齢者への投与、薬物動態の項に、高齢者では非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向があり、慎重に投与する必要があることを記載し注意喚起を行っている。また医薬品リスク管理計画に基づき、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材を作成し、配布している。再審査期間中に収集した高齢者における本剤の安全性は、非高齢者における安全性と大きく異なることから、現時点で「使用上の注意」や医療従事者向け資材の改訂等の追加の安全対策は不要と考える。

ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）

本剤の作用機序から理論的にはナルコレプシー様症状を引き起こす可能性があることから、ナルコレプシー様症状を重要な潜在的リスクとして設定したが、再審査期間中にナルコレプシー、カタプレキシーに関連する副作用として207例217件が報告されたがナルコレプシー、カタプレキシーと判断される症例の報告はなかった。したがって、追加の安全対策は不要と考える。

睡眠時随伴症、夢遊症

睡眠時随伴症、夢遊症として収集された副作用は1,232例1,294件であった。重篤な副作用として悪夢が4例、睡眠時麻痺が2例、レム睡眠行動障害が1例集積しているが、そのほとんどの症例で転帰は回復又は軽快と報告されている。外傷を伴った報告はわずかであった。睡眠時随伴症、夢遊症については、添付文書の「使用上の注意」の「(1) その他の副作用」の項で注意喚起を行っている。また医薬品リスク管理計画に基づき、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材を作成し、配布している。現時点までの報告に新たな傾向や問題となる報告の集積がないことから、「使用上の注意」や医療従事者向け資材の改訂等の追加の安全対策は不要と考える。

自殺念慮、自殺行動

自殺念慮、自殺行動として収集された副作用は32例34件であり、内訳は自殺企図及び自殺念慮が各13例、自殺既遂が6例、故意の自傷行為2例で、転帰は自殺既遂の6例がすべて死亡、その他の症例では回復及び軽快16例、不明7例、未回復4例であった。本剤投与後に発現している症例や本剤以外の要因が確認できない症例もあるが、多くの症例で患者側に自

自殺念慮や自殺行動につながりうる背景疾患を有していること、多剤併用していること、本剤との時間的関連が不明なことなどから本剤との関連を評価することは困難であった。現時点において、本剤の投与が自殺念慮を誘引したと判断できる症例の集積がないことから、新たな注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

依存性

依存性として収集された副作用は、薬物依存が1例（重篤）であり、未知の副作用である。

薬物依存

本症例では、本剤に対する依存性が発現したか、他の薬剤に対する依存性が発現したのか情報が乏しく不明であり、本剤との関連を評価することが困難であった。本剤の投与により、薬物嗜好性行動を促進する傾向は認められなかったことから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

摂食行動に対する影響

摂食行動に対する影響として収集された副作用の内訳は食欲減退が49例、体重増加が29例、食欲亢進が11例、過食及び体重減少が各7例、睡眠関連摂食障害が6例、栄養補給障害が4例、摂食障害が3例、栄養障害、拒食、選択的摂食障害、中心性肥満、肥満及び満腹感欠如が各1例で、重篤性の内訳は重篤が4例、非重篤が107例であった。再審査期間中に収集した摂食行動に対する影響として収集された副作用111例のうち、本剤の投与から事象発現までの期間が明確な症例は20例のみで、さらに転帰についても不明が70例であり、本剤と時間的関連を評価することが困難な症例が多数であった。収集した症例の多くは非重篤であること、重篤な症例においても患者側の要因も考えられ、副作用として問題となる症例の集積が認められないことから、現時点において、新たな注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

他の不眠症治療薬との併用

他の不眠症治療薬との併用については、「1.4.2.1 使用成績調査」にて検討を行い、併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者で、特に高頻度で発現した事象はなかったことから、特段の対応は不要と考えた。

呼吸機能障害患者への投与

呼吸機能障害患者へ投与された症例に発現した副作用は62例107件であり、主な副作用は悪夢12例、傾眠11例、中期不眠症6例であった。呼吸機能抑制が考えられる事象として呼吸困難4例、間質性肺疾患及び肺機能検査異常が各1例収集されている。これらの症例について呼吸抑制作用がみられたかどうか確認したが、呼吸機能障害患者に対する本剤の呼吸抑

制の影響を評価することは困難であった。現時点までに「使用上の注意」に追加すべき情報はないことから、現時点で追加の注意喚起は不要と考える。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

「1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」の考察

「1.4.2.1 使用成績調査」の考察

1) 副作用発現状況の考察

本調査における安全性解析対象症例 3,250 例において、副作用発現割合は 9.75% (317/3,250 例) であり、主な副作用は、傾眠 117 例 (3.60%)、不眠症 40 例 (1.23%)、浮動性めまい 35 例 (1.08%)、悪夢 27 例 (0.83%) ですべて非重篤であった。これらの副作用の転帰は回復が 169 件、軽快が 33 件、未回復 10 件、不明が 7 件であった。

患者背景や観察期間等が異なることから本結果を承認時までの臨床試験と単純に比較はできないものの、承認時の国際共同第Ⅲ相試験における発現状況と比べ、発現頻度を上回るものではなかった。また、報告された副作用は、そのほとんどが非重篤であり、本剤の投与により特定の重篤な副作用が発現する傾向はなく、臨床上の懸念となる事項はみられなかった。

2) 安全性検討事項の考察

(1) 自転車運転など危険を伴う機械の操作への影響

安全性解析対象症例中、自動車運転など危険を伴う機械の操作に影響を及ぼした副作用として、副作用とともに自動車運転に関する情報が記載された症例が2例 (0.06%) 報告された。発現した副作用の内訳は、注意力障害及び傾眠が各1例であり、いずれも非重篤で転帰は回復であった。2例とも運転に支障をきたすとの理由から自己中断し、事故には至らなかった。

本剤は、「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意」において、「本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」と注意喚起していることから、今後も引き続き、現行の注意喚起を継続することで、新たに特段の対応は不要と考える。

(2) 高齢者への投与

高齢者への投与の考察については、「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察の項で後述する。

(3) ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）

安全性解析対象症例中、副作用は7例 (0.22%) に発現し、その内訳は、睡眠時麻痺が5例、転倒が2例、入眠時幻覚が1例であった。転倒1例は重篤であり、その他は非重篤であった。睡眠時麻痺及び入眠時幻覚の各1例は同一症例であり、中止に伴い睡眠時麻痺及び入眠時幻

覚は回復した。睡眠時麻痺のその他4例のうち、副作用発現後に投与を継続した症例は2例であり、転帰は未回復及び回復が各1例であった。投与中止した症例は2例であり、転帰は回復であった。転倒2例はいずれも副作用発現後に投与を中止し、重篤1例の転帰は未回復、非重篤1例は回復であった。いずれもナルコレプシーやカタプレキシーと判断すべき症例ではなかった。

本剤は、「使用上の注意」の「1. 慎重投与」において、ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者では、「症状を悪化させるおそれがある。」として、注意喚起している。本調査の報告では当該症例での悪化症例はなく、新たな問題は認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

(4) 睡眠時随伴症、夢遊病

安全性解析対象症例中、副作用は41例（1.26%）に発現し、その内訳は、悪夢が27例、異常な夢が7例、睡眠時麻痺が5例、レム睡眠異常及びねごとが各1例であった。転帰は異常な夢2件及び悪夢1件が不明、悪夢2件及び睡眠時麻痺1件が未回復であったが、その他はいずれも回復又は軽快した。

本調査の報告例はいずれも非重篤であり、外傷・事故等が引き起こされた症例はなく、新たな問題は認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

(5) 自殺念慮、自殺行動

安全性解析対象症例中、副作用は自殺念慮の1例（0.03%）であった。

本症例は、本剤投与中止後に速やかに回復しており、新たな問題は認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

(6) 依存性

本調査において、依存性に関連した副作用は認められなかった。

(7) 摂食行動に対する影響

本調査において、摂食行動に関連した副作用は認められなかった。

(8) 他の不眠症治療薬との併用

安全性解析対象症例中、併用薬剤（不眠症治療薬）有無別の副作用発現割合において統計学的な有意差が認められ、併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者が13.96%（124/888例）であり、なしの患者の8.22%（192/2,337例）と比較して高かった（ $P<0.0001$ ）。併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者では、なしの患者と比較して傾眠及び不眠症の発現が若干高かったが、そのほかの発現割合はありの患者となしの患者で大きな違いはなかった。

本剤は、添付文書の＜「用法・用量」に関連する「使用上の注意」＞において、「他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。」と注意喚起しており、

本調査では、併用薬剤（不眠症治療薬）ありの患者で、特に高頻度で発現した事象はなかったことから、特段の対応は不要と考える。

(9) 呼吸機能障害患者への投与

呼吸機能障害患者への投与における安全性の考察については、「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察の項で後述する。

3) 重点調査項目（傾眠）

本調査における傾眠の副作用発現割合は 3.60%（117/3,250 例）であり、単純に比較はできないものの、国際共同第Ⅲ相試験と同様に、副作用発現割合が最も高かった。また、傾眠の副作用が発現した症例 117 例のうち、傾眠の発現により投与を中止した症例は 87 例（74.36%）であった。患者背景別の傾眠の副作用発現割合を検討した結果、「年齢区分 1：15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上」、「年齢区分 2：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上」、「アレルギー歴」、「合併症」、「二次性不眠症」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「併用薬剤」、「投与日数」の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。これらの有意差が認められた背景因子は相互に交絡している可能性が考えられることから、傾眠に影響を与える背景因子の探索を目的に多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、併用薬剤なしと比較して併用薬剤ありで傾眠のリスクが高く、65 歳未満と比較して 75 歳以上、罹病期間 1 年未満と比較して罹病期間 10 年以上で傾眠のリスクが低かった。他の要因については、傾眠への影響は認められなかった。併用薬剤の有無による傾眠のリスクについては、添付文書の併用注意の項において、本剤の中枢神経抑制剤との併用は「中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること」とされており、それらの薬剤の影響が考えられたことから、中枢神経抑制作用を有する薬剤を鎮静系薬剤、それ以外の薬剤を非鎮静系薬剤に分類し、さらに分析を行った結果、併用薬剤なしと比較して、鎮静系薬剤のみ併用又は鎮静系薬剤及び非鎮静系薬剤の併用で傾眠のリスクが高かった。一方、非鎮静系薬剤のみ併用では、併用薬剤なしと比較して有意差は認められなかったことから、鎮静系薬剤の併用により傾眠の発現が増加したものと考えられた。また、罹病期間が長い患者は、睡眠薬に対する耐性ができている可能性が考えられ、本剤による傾眠の訴えが少なかったものと考えられた。

本剤は、「使用上の注意」において、傾眠は承認時の国際共同第Ⅲ相試験で副作用発現割合が最も高かった副作用であり、「その他の副作用」において、「次のような症状又は異常が現れた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと」（発現割合は 1~5%未満）として注意喚起している。本調査における傾眠の発現症例の多くは投与中止の処置が行われており、単純には比較できないものの、承認時の発現傾向からの大きな変化は認められず、新たな対策は不要と考える。

4) その他の検討事項（安全性）

(1) 本剤投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候の発現状況

安全性解析対象症例中、本剤投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候のうち、反跳性不眠と考えられる副作用として、不眠症が1例（0.03%）に認められた。

本調査での副作用発現症例が1例であったこと、報告例は非重篤であり、転帰は回復であったことから、特段の対応は不要と考える。

(2) 呼吸機能障害関連の発現状況

安全性解析対象症例中、呼吸器障害関連の副作用は2例（0.06%）に認められ、内訳は呼吸困難及び睡眠時無呼吸症候群が各1例であった。呼吸困難は重篤であり、転帰は回復、睡眠時無呼吸症候群は非重篤であり、転帰は未回復であった。

本調査での副作用発現症例が2例であったこと、報告例では副作用発現後も投与継続しており悪化は認められないことから、特段の対応は不要と考える。

(3) 日中の機能に及ぼす影響（持ち越し効果）

安全性解析対象症例中、日中の機能に影響を及ぼした（持ち越し効果）と報告された副作用が151例（4.65%）に認められた。内訳（5例以上）は、傾眠が79例、浮動性めまいが20例、倦怠感が14例、不眠症が10例、悪夢が6例であり、これらの転帰は回復が100件、軽快が18件、未回復5件、不明が6件であった。重篤な副作用は、譫妄、解離性障害、易刺激性及び誤嚥性肺炎の各1例であり、転帰は解離性障害1件が不明、その他はいずれも回復又は軽快した。

日中の機能に影響を及ぼしたと報告された主な副作用の種類は、特徴的な傾向は認められず、また、転帰は多くが回復又は軽快しており、新たな問題は認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

(4) 二次性不眠症患者における本剤の安全性

二次性不眠症患者における本剤の安全性の考察については、「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察の項で後述する。

(5) 患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が安全性に及ぼす影響

安全性解析対象症例3,250例において、患者背景別の検定の結果、「年齢」、「性別」及び「BMI」の患者背景のうち、「年齢区分1：15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上」、「年齢区分2：65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上」の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められ、「性別」及び「BMI」の副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

「年齢」については、本剤以外の要因や背景因子が影響していると考えられ、「性別」及び「BMI」については、副作用発現割合に統計学的な有意差は認められず、新たな問題は認められなかったことから、特段の対応は不要と考える。

5) 安全性に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 3,250 例において、安全性に影響を及ぼす要因として、患者背景別副作用発現割合に有意差が認められた項目は、「年齢区分 1: 15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上」、「年齢区分 2: 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上」、「アレルギー歴」、「既往歴」、「合併症」、「二次性不眠症」、「肝機能障害」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「前治療法（非薬物）」、「併用薬剤」、「併用薬剤（不眠症治療薬）」、「併用療法（非薬物）」、「本剤導入時」、「投与日数」であった。

これらの患者背景因子においては、精神疾患を合併する患者の割合が多く、精神疾患の合併割合による影響、また、精神疾患を合併する患者の多くが他の不眠症治療薬を服用しており、併用薬剤による影響も否定できないと考えられた。いずれも本剤以外の要因や背景因子が影響していると考えられ、特に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、本調査の結果から新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、現時点で新たな安全対策の必要はないと考える。

「1.4.3 安全性に関する措置」の考察

1) 国内の措置

該当なし。

2) 外国措置報告の状況

該当なし。

「1.4.4 安全性に関する研究報告」の考察

該当なし。

「1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察

特定の背景を有する患者への投与に関する情報として、添付文書の慎重投与に該当する患者群 [ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者、高齢者、小児、妊婦・授乳婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、呼吸機能障害患者、二次性不眠症患者及び脳に器質的障害のある患者] についての考察を以下に記載する。

1) ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、本剤投与前にナルコレプシーの疑診患者 4 例（0.12%）及び確診患者 1 例（0.03%）が収集された。これらの症例のうち、ナルコレプシー疑診患者 1 例に睡眠の質低下の非重篤の副作用が認められ、転帰は回復であった。ナルコレプシー様症状関連の副作用は認められなかった。

本剤の添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」において、「ナルコレプシー又はカタプレ

キシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕と注意喚起をしているが、本調査の結果において、該当症例が少なかったものの、症状を悪化させたとの報告は認められなかったことから、新たな対策は不要と考える。

2) 高齢者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、65 歳以上の高齢者は 1,759 例（54.12%）であり、半数以上であった。うち、75 歳以上の後期高齢者（85 歳以上の超高齢者を含む）は 1,029 例（31.66%）であった。年齢別の副作用発現割合は、非高齢者（65 歳未満）で 11.40%（170/1,491 例）、高齢者（65 歳以上）で 8.36%（147/1,759 例）であり、高齢者（65 歳以上）の副作用発現割合は非高齢者（65 歳未満）と比較して低い傾向を示した。高齢者（65 歳以上）において 5 例以上みられた副作用は、傾眠が 41 例、浮動性めまいが 24 例、不眠症が 23 例、悪夢が 11 例、頭痛が 6 例、悪心及び異常感が各 5 例であった。非高齢者において、5 例以上みられた副作用は、傾眠が 76 例、不眠症が 17 例、悪夢が 16 例、倦怠感が 15 例、浮動性めまいが 11 例、宿酔が 7 例、初期不眠症、頭痛及び異常感が各 6 例、中期不眠症が 5 例であり、高齢者の副作用発現状況に大きな特徴はみられなかった。重篤な副作用は、非高齢者 3 例、高齢者では 4 例に認められた。高齢者の重篤な副作用は譫妄の 2 例、易刺激性、激越、自殺念慮、転倒及び大腿骨頸部骨折の各 1 例であり、これらの転帰は、回復 5 件、軽快 1 件、未回復 1 件であった。

非高齢者（65 歳未満）では精神疾患の合併割合が高く、この患者背景の違いが非高齢者の副作用発現割合に影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、高齢者で特徴的な副作用は認められず、各年齢層間で副作用の発現傾向に大きな差は認められなかった。

また、本調査では高齢者（65 歳以上）への 20 mg 投与症例（123 例）もみられ、高齢者（65 歳以上）の初回投与量別の副作用発現割合は、15 mg 投与群 8.09%（132/1,631 例）及び 20 mg 投与群 12.20%（15/123 例）であり、15 mg 投与群と比較して 20 mg 投与群で副作用発現割合が若干高かったが、副作用の種類及び発現傾向に大きな違いは認められなかった。

中等度の CYP3A 阻害剤を併用している高齢者（65 歳以上）の副作用発現状況について、安全性解析対象症例中、中等度の CYP3A 阻害剤を併用している高齢者（65 歳以上）は 25 例（0.77%）であり、副作用は 1 例（4.00%）であった。内訳は、転倒及び大腿骨頸部骨折が各 1 件であった。いずれの事象も重篤であり、転帰は転倒が未回復、大腿骨頸部骨折が回復であった。中等度の CYP3A 阻害剤を併用している高齢者（65 歳以上）については、収集症例が 25 例であり副作用は 1 例（4.00%）と少なく、要因の検討は困難であった。

以上より、高齢者において、特段の問題は認められず、現行の注意喚起を継続することで、新たに特段の対応は不要と考える。

3) 小児

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、15歳未満の小児は2例（0.06%）であり、この2例に副作用の発現はなかった。

以上より、本調査の結果から特段の問題は認められず、現行の注意喚起を継続することで問題ないとする。

4) 妊婦・授乳婦

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、妊婦は4例（0.20%）、授乳婦は1例（0.05%）であった。妊婦の4例には副作用の発現はなかったが、授乳婦の1例には副作用が2件発現した。これらの副作用は倦怠感、頭痛であり、いずれも非重篤であり回復した。妊娠症例において、3例は胎児に問題なく正常出産されたと報告され、1例は患者の来院がなく不明であった。

以上より、当該妊婦及び授乳婦症例において、特段の問題は認められず、現行の注意喚起を継続していくことで、新たな対応は不要とする。

5) 腎機能障害を有する患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、腎機能障害ありの患者は40例（1.23%）であった。腎機能障害ありの患者における副作用発現割合は7.50%（3/40例）であり、腎機能障害なしの患者の9.78%（314/3,210例）と比較して統計学的な有意差はなかった。腎機能障害ありの患者における副作用の内訳は、不眠症、倦怠感及び鎮静合併症が各1例であった。いずれも非重篤であり、転帰はすべて回復又は軽快であった。

以上より、腎機能障害ありの患者における本剤の安全性について特段の問題は認められず、現行の注意喚起を継続していくことで、新たな対応は不要とする。

6) 肝機能障害を有する患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、肝機能障害ありの患者は141例（4.34%）であった。重度の肝機能障害ありの患者は5例（0.15%）であった。肝機能障害ありの患者における副作用発現割合は15.60%（22/141例）であり、肝機能障害なしの患者の9.31%（278/2,986例）と比較して高く、統計学的な有意差が認められた（ $P=0.0185$ ）。肝機能障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が5例、不眠症が4例、悪夢、睡眠時麻痺及び浮動性めまいが各2例、ほてり、悪心、異常な夢、異常感、倦怠感、寝汗、頭痛、発疹、末梢性浮腫及び鎮静合併症が各1例であり、肝機能関連の副作用発現はなかった。いずれも非重篤であり、睡眠時麻痺の未回復の1件及び傾眠の不明の1件を除き、すべて回復又は軽快した。重度の肝機能障害ありの患者における副作用発現割合は20.00%（1/5例）であった。重度の肝機能障害ありの患者における副作用は非重篤の不眠症であり、転帰は軽快であった。

以上より、肝機能障害ありの患者で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められたものの、いずれも非重篤であり、特段の問題は認められなかった。本剤の添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」において、重度の肝機能障害のある患者は、「スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。」と注意喚起しており、本調査において、新たな問題は認められなかったことから、引き続き現行の注意喚起を継続することで問題ないとする。

7) 呼吸機能障害患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、呼吸機能障害ありの患者は 131 例 (4.03%) であった。131 例中、60 例が COPD、73 例が OSA と報告された。重度の呼吸機能障害ありの患者は 28 例 (0.86%) であった。呼吸機能障害ありの患者における副作用発現割合は 10.69% (14/131 例) であり、呼吸機能障害なしの患者の 9.52% (272/2,858 例) と比較して統計学的な有意差はなかった。呼吸機能障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が 6 例、不眠症が 2 例、悪夢、睡眠の質低下、浮動性めまい、そう痒症、薬効欠如、異常感、宿酔及び倦怠感が各 1 例であり、呼吸抑制に関する副作用はなかった。いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

重度の呼吸機能障害ありの患者における副作用発現割合は 7.14% (2/28 例) であった。

重度の呼吸機能障害ありの患者における副作用の内訳は、非重篤の傾眠及びそう痒症が各 1 例であり、転帰はいずれも回復であった。

以上より、呼吸機能障害ありの患者及び重度の呼吸機能障害ありの患者の安全性について、特段の問題は認められなかった。本剤は、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」において、「重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕」と注意喚起しており、承認時臨床試験では使用経験がなかったことから、本調査での重度の呼吸機能障害ありの患者は少数での検討であったものの、貴重な情報であり、今後も現行の注意喚起を継続していくことで問題ないとする。

8) 二次性不眠症患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、二次性不眠症患者は 1,049 例 (32.28%) であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症は、うつ病が 441 例 (42.02%) で最も多く、次いで不安障害が 103 例 (9.82%)、統合失調症が 71 例 (6.77%)、双極 1 型障害が 70 例 (6.67%)、認知症が 66 例 (6.29%) 及び神経症が 51 例 (4.86%) であった。二次性不眠症患者における副作用発現割合は 14.20% (149/1,049 例) であった。主な副作用は、傾眠が 61 例、浮動性めまい及び不眠症が各 19 例、倦怠感が 12 例、悪夢が 11 例であり、転帰は回復が 137 件、軽快が 29 件、未回復が 8 件及び不明が 11 件であった。重篤な副作用は 3 例 (0.29%) で、誤嚥性肺炎、転倒、大腿骨頸部骨折及び解離性障害の各 1 例であった。転帰は解離性障害が不明、転倒が未回復であり、その他の 2 件は回復であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症のうち、症例数の多かった精神障害の患者において、これら合併症の悪化に関する副作用は認められなかった。二次性不眠症患者における

副作用発現割合は、原発性不眠症患者（7.59%、166/2,186 例）と比較して高く、統計学的な有意差が認められた（ $P<0.0001$ ）。二次性不眠症の患者の多くでは不眠症の原因となる精神疾患等の合併症を有しており、その合併症に対する併用薬剤を使用していることも考えられ、合併症や併用薬剤の使用が副作用の発現に影響した可能性が考えられた。

以上より、副作用発現割合は二次性不眠症患者で原発性不眠症患者と比較して高かったものの、副作用の種類に特徴的な傾向はなく、認められた副作用の発現傾向に大きな差はみられず、また、原因と考えられた合併症の悪化に関する副作用も認められなかったことから、現時点で本剤の二次性不眠症患者に対する安全性に特段の問題はないと考える。承認時の臨床試験では原発性不眠症のみを対象としたため、二次性不眠症での使用経験はなく、本調査では多くの二次性不眠症での使用実態の情報が収集された結果、安全性について、二次性不眠症に特徴的な傾向は認められなかった。

9) 脳に器質的障害のある患者

追加の医薬品安全性監視計画にて実施した使用成績調査において、安全性解析対象症例中、脳に器質的障害ありの患者は 144 例（4.43%）であった。脳に器質的障害ありの患者における副作用発現割合は 9.03%（13/144 例）であり、脳に器質的障害なしの患者の 9.79%（304/3,106 例）と比較して統計学的な有意差はなかった。脳に器質的障害ありの患者における副作用の内訳は、傾眠が 4 例、頭痛及び不眠症が各 3 例、浮動性めまい、下痢、過眠症、転倒及び鎮静合併症が各 1 例であった。いずれも非重篤であり、転帰は不眠症の未回復 1 件を除き、すべて回復又は軽快した。

以上より、脳に器質的障害のある患者における本剤の安全性について、特段の問題は認められず、現時点で現行の注意喚起を継続していくことで、新たな対応は不要と考える。

上記に記載した「特定の背景を有する患者への投与に関する情報」において、本剤の安全性について特に問題点はみいだされず、現時点で追加の医薬品安全性監視計画の追加を含め、新たな対応は必要ないと考える。

「1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果」の考察

追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）を医療従事者及び患者に提供した。提供した資材の効果を確認することは困難であるが、本剤の投与に際しての留意事項の周知及び情報提供を行うことで、本剤のリスク最小化に寄与したと考えられ、現時点でこれらの資材の改訂等、新たな安全対策は不要と考える。

「1.4.7 その他の安全性に関する事項」の考察

1) 追加のリスク最小化計画の実施結果以外の安全性検討項目について

該当なし。

2) 過量投与及びその処置の考察

再審査期間中に収集した本剤の過量投与に係る副作用は 351 例 577 件で、主な副作用は不眠症 68 例、傾眠 63 例、中期不眠症 38 例、悪夢 28 例、浮動性めまい 25 例であった。本剤において過量投与の報告が多い理由として、高齢者への過量投与があげられる。本剤の高齢者に対する用法・用量は 1 日 1 回 15mg であるため、高齢者に対し 1 日 1 回 15mg を超えて本剤を投与された場合、過量投与として集計している。再審査期間中に収集した本剤の過量投与のうち、高齢者に対し 1 日 1 回 15mg を超えて本剤を投与された症例は 285 例で約 8 割を占めていた。高齢者に過量投与した際の主な副作用は不眠症 55 例、傾眠 53 例、中期不眠症 30 例、悪夢 25 例、浮動性めまい 19 例で、再審査期間中に収集した本剤の副作用の全体での主な副作用の発現状況と比較したが、主な副作用の発現状況に大きな違いはなく、過量投与が原因と考えられる特徴的な副作用の傾向はみいだせないことから、現時点で追加の情報提供や注意喚起並びに「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

3) 薬物乱用の考察

再審査期間中、薬物乱用に関する副作用情報はなかったが、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に規定した依存性に関連する副作用報告の収集状況を確認するために「SMQ：20000101 薬物乱用および依存（狭域）」に該当する用語について抽出したところ、薬物依存を 1 例収集している。本事象に対する考察は、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況の考察の依存性の項に記載した。

4) 相互作用の考察

再審査期間中に収集された症例は総じて薬物血中濃度に関する情報が不足しており、相互作用かどうかの評価が困難である。相互作用の結果として報告された副作用に特徴的な副作用や大きな問題となるような副作用は集積されていないこと、また一部の症例では既に添付文書の相互作用の項に記載し注意喚起している薬剤との相互作用も報告されていることから、現時点では追加の安全対策は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとする。

5) PBRER からの情報の考察

直近に報告された PBRER（2021 年 8 月 13 日～2022 年 8 月 12 日）は、本剤の忍容性を証明し、現行 CCDS の安全性に関する記載は、本剤の安全性プロファイルを十分に示していると結論づけられた。特別の対応の必要はないと考えられた。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

有効性に関する調査・試験の実施結果は以下のとおりである。

1.5.1.1 使用成績調査

1) ベルソムラ®錠10mg、15mg、20mg 使用成績調査

有効性解析対象症例 2,665 例について、医師の評価及び患者の印象による全般改善度、臨床評価、有効性に影響を与えると考えられる要因（医師の評価、患者の印象）について検討を行った。また、その他の検討事項〔二次性不眠症患者における本剤の有効性、患者の背景因子（年齢、性別、BMI 等）が有効性に及ぼす影響、食後の本剤服用タイミング別改善度〕及び特定背景を有する患者への投与に関する情報について検討を行った。

(1) 全般改善度

有効性解析対象症例のうち、医師の評価による最終全般改善度が不明の症例236例を除く2,429例において、担当医師が「良くなった」と判定した患者の割合は74.23%（1,803/2,429例）であった。また、各評価時点における改善度は、投与開始1週間後に62.70%、1ヵ月後は75.34%、投与開始3ヵ月後は87.01%、6ヵ月後には90.54%に上昇した。継続・中止症例すべてにおける投与終了／中止時の最終全般改善度は74.23%であった。患者の印象による全般改善度及び改善度の推移についても医師の評価による全般改善度と同等であった。

(2) 臨床評価

入眠潜時及び総睡眠時間の推移について検討を行った。

有効性解析対象症例における入眠潜時及び総睡眠時間の推移についていずれの評価時点においても有意な短縮がみられた。年齢区分別では、投与開始時の入眠潜時は非高齢者（65歳未満）の患者が高齢者（65歳以上）の患者より長かったが、いずれも入眠潜時は短縮し、投与開始6ヵ月後まで短縮が維持された。総睡眠時間においても、投与開始時は非高齢者の患者が高齢者の患者より短かったが、いずれも延長がみられ、年齢区分別で大きな違いは認められなかった。不眠症の種類別では、いずれの不眠症の種類の患者においても入眠潜時は短縮し、投与開始6ヵ月後まで短縮が維持された。総睡眠時間においては、投与開始時は早朝覚醒患者が入眠困難患者と中途覚醒患者より短かったが、いずれの不眠症の種類の患者においても延長がみられ、不眠症の種類別で大きな違いは認められなかった。二次性不眠症の有無別では、投与開始時の入眠潜時は二次性不眠症患者と原発性不眠症患者で大きな違いはなく、いずれの患者も投与開始6ヵ月後まで短縮が維持された。総睡眠時間においても、投与開始時は二次性不眠症患者と原発性不眠症患者で大きな違いはなく、いずれの患者においても延長がみられ、二次性不眠症の有無別で大きな違いは認められなかった。睡眠日誌あり、なし別の結果では、睡眠日誌ありの早朝覚醒患者、入眠困難及び早朝覚醒

の両方をもつ患者、早朝覚醒及び中途覚醒の両方をもつ患者及び入眠困難、早朝覚醒、中途覚醒のすべてをもつ患者の投与1週間後の入眠潜時を除くすべての項目で有意差が認められ、全体とほぼ同様の結果であった。

(3) 有効性に影響を及ぼす要因（医師の評価、患者の印象）

有効性に影響を及ぼす要因（医師の評価、患者の印象）について検討を行った。

患者背景別の検定の結果、「罹病期間」、「合併症」、「二次性不眠症」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「併用薬剤」、「併用薬剤（不眠症治療薬）」、「本剤導入時」、「投与日数」で全般改善度に統計学的な有意差が認められた。これらの有意差が認められた背景因子は相互に交絡している可能性が考えられることから、全般改善度に影響を与える因子の探索を目的に全般改善度「良くなった」を「改善あり」、「変化なし」及び「悪くなった」を「改善なし」の群として多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、「本剤導入時」で統計学的な有意差が認められた。本剤導入時では、「ナイーブ患者」と比較して「スイッチ患者」で改善度が低かった。スイッチ患者では治療コントロール不良等の理由により本剤投与開始前に既存の不眠症治療薬を中止又は減量しており、不眠症の病態が難治化している可能性及び前治療の不眠症治療薬の服用中止が各導入方法間の全般改善度の違いに影響したと考えられた。医師の評価結果と比較して、患者の印象の評価結果では「併用薬剤」及び「アドオン患者」においても統計学的な有意差が認められたが、全般改善度における「良くなった」と判定された患者は、「併用薬剤あり」の患者及び「アドオン患者」でそれぞれ、70.83%及び67.89%であり、医師の評価結果（「併用薬剤あり」72.29%、「アドオン患者」71.39%）と大きな差は認められなかった。

(4) その他の検討事項

二次性不眠症患者における本剤の有効性

二次性不眠症患者における本剤の有効性については「(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の項で後述する。

患者の背景因子（年齢、性別、BMI 等）が有効性に及ぼす影響

有効性解析対象症例における患者背景別の医師の評価による全般改善度について、患者背景別の検定の結果、「年齢」、「性別」及び「BMI」で統計学的な有意差は認められず、患者の印象についても同様の結果であった。

食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響

有効性解析対象症例における食後の服用タイミング別の改善度を検討した結果、「≤食後2時間」、「>食後2時間」の改善度において、統計学的な有意差が認められた項目はなかった。改善度の推移では、全体の改善度は、投与開始1週間後の61.25%（1,184/1,933例）から投与開始6ヵ月後の90.19%（1,259/1,396例）まで上昇しており、≤食後2時間及び>食後2時間でも

同様の改善がみられた。

(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特別な背景を有する患者に対する安全性及び有効性について、「ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者」、「高齢者」、「小児」、「妊婦・授乳婦」、「腎機能障害を有する患者」、「肝機能障害を有する患者」、「呼吸機能障害患者」、「二次性不眠症患者」及び「脳に器質的障害のある患者」における有効性について検討を行った。

ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者

有効性解析対象症例におけるナルコレプシー（カタプレキシーを含む）の診断別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、ナルコレプシーの疑診患者で50.00%（1/2例）であり、その内訳は、「良くなった」1例、「変化なし」1例であった。ナルコレプシー確診患者は1例で、「変化なし」の判定だった。ナルコレプシーなしの患者では74.39%（1,781/2,394例）が「良くなった」と判定された。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

高齢者

有効性解析対象症例における高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、それぞれ74.77%（1,073/1,435例）及び73.44%（730/994例）であり、患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

小児

有効性解析対象症例における小児の医師の評価による全般改善度について、有効性解析対象となる症例はなかった。なお、有効性対象除外症例となった2例の小児症例については、本剤15 mg で開始された症例であり、各症例の全般改善度は「良くなった」及び「変化なし」であった。

妊婦・授乳婦

有効性解析対象症例における妊婦・授乳婦の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、妊婦100.00%（2/2例）、授乳婦100.00%（1/1例）であり、患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

腎機能障害を有する患者

有効性解析対象症例における腎機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合では、腎機能障害ありの患者で85.71%（24/28例）と、腎機能障害なしの患者の74.09%（1,779/2,401例）と比較して統計学的な有意差はなく、患者

の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例における肝機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、肝機能障害ありの患者で70.75% (75/106例) であり、肝機能障害なしの患者の74.73% (1,677/2,244例) と比較して統計学的な有意差はなかった。重度の肝機能障害ありの患者における医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、75.00% (3/4例) であり、患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

呼吸機能障害患者

有効性解析対象症例における呼吸機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、呼吸機能障害ありの患者で76.36% (84/110例) であり、呼吸機能障害なしの患者の75.07% (1,602/2,134例) と比較して統計学的な有意差はなかった。重度の呼吸機能障害ありの患者における医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、82.61% (19/23例) であり、患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

二次性不眠症患者

有効性解析対象症例中、二次性不眠症患者は856例 (32.12%) であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症は、うつ病が359例 (41.94%) で最も多く、次いで不安障害が81例 (9.46%)、統合失調症が61例 (7.13%)、認知症が59例 (6.89%) 及び双極1型障害が57例 (6.66%) の順であった。医師による評価が行われた二次性不眠症患者では、「良くなった」と判定された患者の割合は70.80% (560/791例)、原発性不眠症患者の「良くなった」と判定された患者の割合は75.85% (1,234/1,627例) であり、統計学的な有意差が認められた ($P=0.0053$)。

脳に器質的障害のある患者

有効性解析対象症例における脳の器質的障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、脳に器質的障害ありの患者で78.38% (87/111例) であり、脳に器質的障害なしの患者の74.03% (1,716/2,318例) と比較して統計学的な有意差はなかった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

1.5.1.2 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査を実施していないため、該当なし。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験を実施していないため、該当なし。

1.5.2 有効性に関する措置

該当なし。

1.5.3 有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.1から1.5.4の各項の結果についての考察を以下に示す。

「1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果」の考察

「1.5.1.1使用成績調査」の考察

「(1) 全般改善度」の考察

有効性解析対象症例のうち、医師の評価による最終全般改善度が不明の症例236例を除く2,429例において、担当医師が「良くなった」と判定した患者の割合は74.23% (1,803/2,429例) であった。

各評価時点における改善度は、投与開始1週間後に62.70%、1ヵ月後は75.34%、投与開始3ヵ月後は87.01%、6ヵ月後には90.54%に上昇した。継続・中止症例すべてにおける投与終了／中止時の最終全般改善度は74.23%であった。患者の印象による全般改善度及び改善度の推移についても医師の評価による全般改善度と同等であった。

医師の評価及び患者の印象による全般改善度及び改善度の推移について、有効性解析対象症例のうち、医師の評価による最終全般改善度が「良くなった」と判定した患者の割合及び各評価時点における改善度ともに有効な結果が確認された。患者の印象による全般改善度及び改善度の推移についても医師の評価による全般改善度と同等であり、有効性に新たな問題点は認められなかった。

「(2) 臨床評価」の考察

入眠潜時及び総睡眠時間の推移について、有効性解析対象症例、年齢区分別、不眠症種類別、二次性不眠症の有無別、睡眠日誌あり／なし別での検討を行った結果、いずれの患者群において

も入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の延長が認められた。また、区分別での有効性に大きな違いは認められず、有効性に新たな問題点は認められなかった。

「(3) 有効性に影響を及ぼす要因（医師の評価、患者の印象）」の考察

患者背景別の検定の結果、「罹病期間」、「合併症」、「二次性不眠症」、「精神疾患」、「前治療薬（不眠症治療薬）」、「併用薬剤」、「併用薬剤（不眠症治療薬）」、「本剤導入時」、「投与日数」で全般改善度に統計学的な有意差が認められた。これらの有意差が認められた背景因子は相互に交絡している可能性が考えられることから、全般改善度に影響を与える因子の探索を目的に全般改善度「良くなった」を「改善あり」、「変化なし」及び「悪くなった」を「改善なし」の群として多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、「本剤導入時」で統計学的な有意差が認められ、本剤導入時では、「ナイーブ患者」と比較して「スイッチ患者」で改善度が低かった。スイッチ患者では治療コントロール不良等の理由により本剤投与開始前に既存の不眠症治療薬を中止又は減量しており、不眠症の病態が難治化している可能性及び前治療の不眠症治療薬の服用中止が各導入方法間の全般改善度の違いに影響したと考えられた。また、医師の評価結果と比較して、患者の印象の評価結果では「併用薬剤」及び「アドオン患者」においても統計学的な有意差が認められたが、全般改善度における「良くなった」と判定された患者は、「併用薬剤あり」の患者及び「アドオン患者」でそれぞれ、70.83%及び67.89%であり、医師の評価結果（「併用薬剤あり」72.29%、「アドオン患者」71.39%）と大きな差は認められなかったことから、臨床的に問題ないと考えられた。

「(4) その他の検討事項」の考察

二次性不眠症患者における本剤の有効性

二次性不眠症患者における本剤の有効性の考察については「(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察の項で後述する。

患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）が有効性に及ぼす影響

有効性解析対象症例における患者背景別の医師の評価による全般改善度について、患者背景別の検定の結果、「年齢」、「性別」及び「BMI」で統計学的な有意差は認められなかった。患者の印象についても同様の結果であり、有効性に新たな問題点は認められなかった。

食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響

有効性解析対象症例における食後の服用タイミング別の改善度及び改善度の推移を検討した結果、「≤食後2時間」、「>食後2時間」の改善度において、統計学的な有意差が認められた項目はなかった。改善度の推移では、投与開始1週間後の61.25%（1,184/1,933例）から投与開始6ヵ月後の90.19%（1,259/1,396例）まで上昇しており、≤食後2時間及び>食後2時間でも同様の改善がみられた。

以上より、食後の本剤服用タイミングによる入眠効果への影響は認められず、本剤の有効性に対し新たな問題点は認められなかった。

「(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察

ナルコレプシー（カタプレキシーを含む）のある患者

有効性解析対象症例におけるナルコレプシー（カタプレキシーを含む）の診断別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、ナルコレプシーの疑診患者で50.00%（1/2例）であり、その内訳は、「良くなった」1例、「変化なし」1例であった。ナルコレプシー確診患者は1例で、「変化なし」の判定だった。ナルコレプシーなしの患者では74.39%（1,781/2,394例）が「良くなった」と判定されていた。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であった。

ナルコレプシーは極めてまれな疾患であり、本調査でも3例と非常に少なかったことから、要因の検討は困難であった。

高齢者

有効性解析対象症例における高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、それぞれ74.77%（1,073/1,435例）及び73.44%（730/994例）であった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、高齢者における本剤の有効性について、特段の問題は認められなかった。

小児

有効性解析対象症例における小児の全般改善度について、有効性解析対象となる症例はなかった。なお、有効性対象除外症例となった2例の小児症例については、本剤15 mg で開始された症例であり、各症例の医師の評価による全般改善度は「良くなった」及び「変化なし」であり、小児における本剤の有効性について、特段の問題は認められなかった。

妊婦・授乳婦

有効性解析対象症例における妊婦・授乳婦の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、妊婦100.00%（2/2例）、授乳婦100.00%（1/1例）であった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、特段の問題は認められなかった。

腎機能障害を有する患者

有効性解析対象症例における腎機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合では、腎機能障害ありの患者で85.71%（24/28例）と、腎機能障害なしの患者の74.09%（1,779/2,401例）と比較して統計学的な有意差はなかった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、特段の問題は認められなかった。

肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例における肝機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、肝機能障害ありの患者で70.75%（75/106例）であり、肝機能障害

なしの患者の74.73% (1,677/2,244例)と比較して統計学的な有意差はなかった。重度の肝機能障害ありの患者における医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、75.00% (3/4例)であった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、特段の問題は認められなかった。

呼吸機能障害患者

有効性解析対象症例における呼吸機能障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、呼吸機能障害ありの患者で76.36% (84/110例)であり、呼吸機能障害なしの患者の75.07% (1,602/2,134例)と比較して統計学的な有意差はなかった。重度の呼吸機能障害ありの患者における医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、82.61% (19/23例)であった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、特段の問題は認められなかった。

二次性不眠症患者

有効性解析対象症例中、二次性不眠症患者は856例 (32.12%)であった。二次性不眠症の原因となったとされた合併症は、うつ病が359例 (41.94%)で最も多く、次いで不安障害が81例 (9.46%)、統合失調症が61例 (7.13%)、認知症が59例 (6.89%)及び双極1型障害が57例 (6.66%)の順であった。医師による評価が行われた二次性不眠症患者では、「良くなった」と判定された患者の割合は70.80% (560/791例)、原発性不眠症患者の「良くなった」と判定された患者の割合は75.85% (1,234/1,627例)であり、統計学的な有意差が認められた ($P=0.0053$)。

二次性不眠症患者では、不眠症以外の他の疾患や併用薬剤による有効性への影響が考えられ、一般的に二次性不眠症患者の場合、治療が困難な場合が多いことが想定された。患者の印象においても医師による評価と同様であった。承認時の臨床試験では原発性不眠症のみを対象としたため、二次性不眠症での使用経験はなく、本調査では多くの二次性不眠症での使用実態の情報が収集された結果、二次性不眠症患者における有効性について、特徴的な傾向は認められなかった。

脳に器質的障害のある患者

有効性解析対象症例における脳の器質的障害の有無別の医師の評価による全般改善度で「良くなった」と判定された患者の割合は、脳に器質的障害ありの患者で78.38% (87/111例)であり、脳に器質的障害なしの患者の74.03% (1,716/2,318例)と比較して統計学的な有意差はなかった。患者の印象による全般改善度についても同様の結果であり、特段の問題は認められなかった。

以上より、本剤の適応症及び推奨される投与方法での有効性に新たな問題点は認められず、新たな対応の必要はないと考える。

「1.5.2. 有効性に関する措置」の考察

該当なし。

「1.5.3. 有効性に関する研究報告」の考察

該当なし。

「1.5.4. その他の有効性に関する事項」の考察

該当なし。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に収集した本剤の安全性及び有効性の情報において検討を行った結果、新たな問題点を認めなかったことから、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

該当なし。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中に収集した本剤の安全性及び有効性の情報において検討を行った結果、新たな問題点を認めなかったことから、現時点では添付文書等記載事項の改訂は不要と考え、今後の集積状況により対応を検討していくこととした。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

総合評価の結論により、医薬品リスク管理計画は、終了可能と考える。

1.7 引用文献の一覧

- 1) Gotter AL et al. Pharmacol Rev 2012;64(3):389-420
- 2) Winrow CJ et al. J Neurogenet 2011;25(1-2):52-61
- 3) MSD 株式会社. ベルソムラ®錠10mg、同15mg、同20mg 医薬品インタビューフォーム. 2021年12月改訂（第10版）
- 4) Sun H et al. Sleep 2013;36(2):259-67
- 5) Sun H et al. J Psychopharmacol 2015;29(11):1159-1169
- 6) Herring WJ et al. Neurology 2012;79(23):2265-2274
- 7) Herring WJ et al. Biol Psychiatry 2016;79(2):136-148
- 8) Michelson D et al. Lancet Neurol 2014;13(5):461-471
- 9) Schoedel KA et al. J Clin Psychopharmacol 2016 Aug;36(4):314-323