

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

メラトベル[®] 顆粒小児用 0.2%メラトベル[®] 錠小児用 1mgメラトベル[®] 錠小児用 2mgMelatobel[®] granules 0.2%, tablets 1mg・2mg for pediatric

剤形	メラトベル顆粒小児用 0.2%：白色の顆粒 メラトベル錠小児用 1mg：白色の割線入りの素錠 メラトベル錠小児用 2mg：白色の割線入りの素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	メラトベル顆粒小児用 0.2%：1g 中メラトニン 2mg メラトベル錠小児用 1mg：1 錠中メラトニン 1mg メラトベル錠小児用 2mg：1 錠中メラトニン 2mg
一般名	和名：メラトニン（JAN） 洋名：Melatonin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：メラトベル顆粒小児用 0.2% 2020 年 3 月 25 日 メラトベル錠小児用 1mg・2mg 2025 年 3 月 14 日 薬価基準収載年月日：メラトベル顆粒小児用 0.2% 2020 年 5 月 20 日 メラトベル錠小児用 1mg・2mg 2025 年 5 月 21 日 販売開始年月日：メラトベル顆粒小児用 0.2% 2020 年 6 月 23 日 メラトベル錠小児用 1mg・2mg 2025 年 7 月 24 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日 9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向け WEB サイト： https://nobelpark.jp/

本 I F は 2025 年 7 月改訂（第 6 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD

Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	14
6. RMPの概要	3	(1) 臨床データパッケージ	14
II. 名称に関する項目	4	(2) 臨床薬理試験	15
1. 販売名	4	(3) 用量反応探索試験	16
2. 一般名	4	(4) 検証的試験	22
3. 構造式又は示性式	4	(5) 患者・病態別試験	41
4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	41
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(7) その他	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	VI. 薬効薬理に関する項目	42
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
1. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII. 薬物動態に関する項目	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 血中濃度の推移	47
IV. 製剤に関する項目	7	2. 薬物速度論的パラメータ	50
1. 剤形	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	52
2. 製剤の組成	8	4. 吸収	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 分布	52
4. 力価	8	6. 代謝	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 排泄	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. トランスポーターに関する情報	55
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 透析等による除去率	55
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 特定の背景を有する患者	55
9. 溶出性	10	11. その他	55
10. 容器・包装	10		
11. 別途提供される資材類	10		
12. その他	10		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に 関する項目	56	6. 同一成分・同効薬.....	68
1. 警告内容とその理由	56	7. 国際誕生年月日	68
2. 禁忌内容とその理由	56	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	56	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	56	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	69
5. 重要な基本的注意とその理由.....	56	11. 再審査期間.....	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57	12. 投薬期間制限に関する情報	69
7. 相互作用.....	58	13. 各種コード.....	69
8. 副作用	60	14. 保険給付上の注意.....	70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62	X I . 文献.....	71
10. 過量投与.....	62	1. 引用文献	71
11. 適用上の注意.....	62	2. その他の参考文献.....	73
12. その他の注意	62	X II . 参考資料.....	74
IX. 非臨床試験に関する項目	63	1. 主な外国での発売状況	74
1. 薬理試験.....	63	2. 海外における臨床支援情報	74
2. 毒性試験.....	64	X III . 備考	75
X. 管理的事項に関する項目	68	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	75
1. 規制区分.....	68	2. その他の関連資料.....	76
2. 有効期間.....	68		
3. 包装状態での貯法	68		
4. 取扱い上の注意.....	68		
5. 患者向け資材	68		

略語表

ABC-J	異常行動チェックリスト日本語版 (Aberrant behavior checklist-J)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
AUC	血液中薬物濃度—時間曲線下面積
A/G	アルブミン・グロブリン比
BCRP	Breast cancer resistance protein
CL	クリアランス (Clearance)
C _{max}	最高血漿 (血清) 中濃度 (Maximum plasma (serum) concentration)
CYP	シトクロム P450 (cytochrome P450)
DLMO	内因性メラトニン分泌開始時刻 (dim light melatonin onset)
DSM-5	米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition)
FAS	最大の解析対象集団 (Full analysis set)
FSH	卵胞刺激ホルモン
IC ₅₀	最大阻害の 50% 阻害濃度 (Inhibitory Concentration 50)
ICSD-3	睡眠障害国際分類第 3 版 (International Classification of Sleep Disorders, Third Edition)
<i>in silico</i>	コンピュータ上でのシミュレーション
LD ₅₀	50% 致死量
LH	黄体形成ホルモン
LS	浅い NREM (ノンレム) 睡眠
MATE	multidrug and toxic compound extrusion
MedDRA	国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MT	メラトニン (Melatonin)
MT ₁	メラトニン受容体 1 型
MT ₂	メラトニン受容体 2 型
NAS	N-アセチルセロトニン (N-acetylserotonin)
NREM 睡眠	ノンレム睡眠
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
PSI-SF	育児ストレスインデックスショートフォーム (Parenting stress index short form)
P-gp	P-糖蛋白質 (P-glycoprotein)
QTc	補正 QT 間隔 (Corrected QT interval)
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔

REM 睡眠	レム睡眠
RH	相対湿度 (relative humidity)
SWS	徐波睡眠 (Slow wave sleep)
TG	トリグリセリド
t_{\max}	最高血漿 (血清) 中薬物濃度到達時間 (Time to maximum plasma (serum) concentration)
TP	総蛋白 (total protein)
TSH	甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone)
$t_{1/2}$	半減期 (Half life)
T_3	トリヨードサイロニン (triiodothyronine)
T_4	サイロキシシン (thyroxine)
UDP-GT	グルクロン酸転移酵素 (uridine diphosphate glucuronyl transferase)
UGT	ウリジン 2 リン酸 (UDP) グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase)
Vd	分布容積 (Distribution volume)
$\Delta QTcF$	ベースライン値で調整した補正 QT 間隔
$\Delta \Delta QTcF$	被験薬投与時とプラセボ投与時の ΔQTc の差
γ -GTP	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
5-HT	5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine) 別名セロトニン
6-HMT	6-ヒドロキシメラトニン (6-hydroxymelatonin)
6-SMT	6-スルファトキシメラトニン (6-sulphatoxymelatonin)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%（以下、「メラトベル顆粒」）は、日本で初めて、内因性ホルモンと同一の化学構造式を持つメラトニンを有効成分とした入眠改善剤である。内因性メラトニンは、トリプトファンからセロトニンを経て合成され、2つのメラトニン受容体サブタイプ MT₁及び MT₂によって睡眠に対する作用を発揮していることが知られている。MT₁受容体の活性化は催眠に関与し、MT₂受容体の活性化は視床下部の視交叉上核によって制御される睡眠・覚醒を含む概日リズムの維持・調整に関与する¹⁾。

神経発達症は、知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群及び他の神経発達症群の7つの診断分類で構成され、しばしば併発する²⁾。神経発達症に伴う睡眠障害の臨床において特に注意すべき点は、慢性的な睡眠不足と不規則な睡眠覚醒リズムの問題である。睡眠不足がある場合、小児では多動や過活動、興奮症状を示すことが多く、また、睡眠の問題は神経発達症の特性を強め、困りごとを大きくすることがある。さらにそのことによって、また睡眠の問題が悪化するという悪循環を伴う³⁾。以上のように、神経発達症と睡眠障害は双方向の関係にあり、神経発達症の特性が睡眠障害を発症・増悪させている場合は神経発達症の治療を優先し、睡眠障害が神経発達症の症状を悪化させている場合は睡眠障害の状態に応じた治療を優先するというのが、基本的な治療方針となっている⁴⁾。

しかしながら、国内に「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」に対する医薬品は承認・販売されていないことから、メラトベル顆粒の開発が進められた。

2013年より臨床試験を開始し、2016年には神経発達症のうち自閉スペクトラム症を有する睡眠障害の小児を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（NPC-15-5試験）及び神経発達症を有する睡眠障害の小児を対象とした26週間投与の国内第Ⅲ相試験（NPC-15-6試験）を実施し、有効性と安全性が検証された。

なお、2019年1月には日本小児神経学会より厚生労働大臣宛に、「神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの早期承認」についての要望書が提出された。

これらの臨床試験の結果を踏まえてノーベルファーマ株式会社が2019年4月に製造販売承認申請を行い、メラトベル顆粒が2020年3月に「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」の効能又は効果で承認された。

メラトベル[®]錠小児用 1mg・2mg

一般的に、小児期において自我の発達に伴い味に対する嗜好が出てくるとされ、性状（味・色・におい・口腔内でのざらつき・後味など）が本人の嗜好に合わない場合に服薬拒否が起き、特に低年齢の子どもや味覚・触覚過敏の症状を持つ患者の場合は、薬そのものの味、形状による飲みづらさがアドヒアランスを低下させる要因になる。メラトベル顆粒の治療対象である小児期の神経発達症の患者では、その特性として触覚・知覚過敏やこだわり行動を認めることがあり、嗜好に関わる性状で一度忌避した薬を二度と服薬しようとしないう、といった行動を生じやすい。このため、剤形が顆粒剤のみであることにより、治療ができないという課題が存在していた。

この課題に対して、新たな剤形の追加が必要と判断し、メラトベル顆粒と同一の原薬を用いたメラトベル[®]錠小児用（以下、「メラトベル錠」）1mg及び同2mgの開発を開始した。

生物学的同等性試験（NPC-15-9試験）の結果からメラトベル錠2mg及びメラトベル顆粒は生物学的同等性が確認され、かつ、処方変更水準及び溶出試験結果からメラトベル錠2mg及び同1mgは生物学的に同等であると判断された。

上記を踏まえて、ノーベルファーマ株式会社が2024年4月に「剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」として製造販売承認申請を行い、メラトベル錠が2025年3月にメラトベル顆粒と同一の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%は、日本で初めて、内因性ホルモンと同一の化学構造式を持つメラトニンを有効成分とした入眠改善剤^{*1}である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) メラトベル[®]は、主に視交叉上核によって制御される睡眠・覚醒を含む概日リズムの維持・調整に関与することにより、入眠潜時（入床から入眠するまでの時間）を短縮した。（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (3) 効能又は効果は、「小児期の神経発達症^{*2}に伴う入眠困難の改善」として、有効性と安全性が示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 用法及び用量は、「通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。」である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (5) 投与対象となる睡眠障害の分類は、DSM-5^{*3}における「不眠障害の入眠困難」及び「概日リズム睡眠-覚醒障害群の睡眠相後退型」、又は、ICSD-3^{*4}における「不眠症の慢性不眠障害における入眠困難」及び「概日リズム睡眠・覚醒障害群の睡眠・覚醒相後退障害」である^{*5}。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 国内臨床試験における主な副作用（発現率1.0%以上）は、傾眠4.2%（13/308例）、頭痛2.6%（8/308例）及び肝機能検査値上昇1.3%（4/308例）であった。
副作用については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

*1 効能又は効果は、「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」である。

*2 米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition : DSM-5）の神経発達症の分類

*3 米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition）の睡眠-覚醒障害群

*4 睡眠障害国際分類第3版（International Classification of Sleep Disorders, Third Edition）

*5 メラトベル[®]顆粒小児用0.2%審査報告書より

3. 製品の製剤学的特性

小児用製剤のため、服用のしやすさを考慮して顆粒剤及び錠剤を選択可能とした。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無、タイトル、参照先
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材：「適正使用のお願い」（「XIII. 備考」の項参照） ・患者向け資材：「メラトベル[®]を服用されるお子さんと保護者の方へ」（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
・治療中止後の神経発達症に伴う諸症状の悪化や睡眠障害の悪化 ・傾眠	・性成熟/発達遅延 (思春期遅発)	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成、配布 患者向け資材「メラトベル [®] を服用されるお子さんと保護者の方へ」の作成、配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%

メラトベル[®]錠小児用 1mg

メラトベル[®]錠小児用 2mg

(2) 洋名

Melatobel[®] granules 0.2% for pediatric

Melatobel[®] tablets 1mg for pediatric

Melatobel[®] tablets 2mg for pediatric

(3) 名称の由来

メラトニンとノーベルファーマを組み合わせたものである。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メラトニン（JAN）

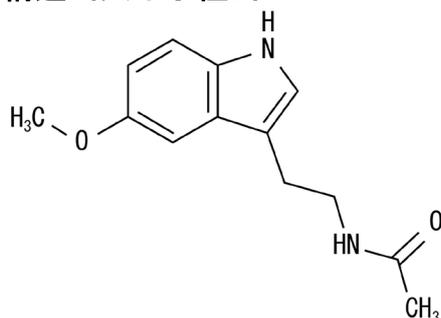
(2) 洋名（命名法）

Melatonin（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₆N₂O₂ 分子量：232.28

5. 化学名（命名法）又は本質

N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]acetamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：メラトニン 開発記号：NPC-15

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～明るい灰黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

水に溶けにくく、アセトン、酢酸エチル及びメタノールにやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 60%、3 日間保存の条件下では、水分増加は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：116.0～118.5℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=15.8

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外極大吸収：223 及び 278nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	二重のポリエチレン袋＋ ポリエチレンドラム	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	二重のポリエチレン袋＋ ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度/湿度	70℃	30%RH	暗所	ガラス容器	3 週間	規格内
		70℃	75%RH	暗所	ガラス容器	3 週間	規格内
	光	—	—	360 万 lx・h 600W・h/m ²	—	—	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（純度、類縁物質）、水分、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・高速液体クロマトグラフィー
- ・赤外吸収スペクトル測定法

定量法

- ・高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2% : 顆粒剤

メラトベル[®]錠小児用 1mg・2mg : 錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	メラトベル [®] 顆粒小児用 0.2%
剤形	顆粒
色	白色

販売名		メラトベル [®] 錠小児用 1mg	メラトベル [®] 錠小児用 2mg
剤形		割線入りの素錠	割線入りの素錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径 : 5.5mm	 直径 : 6.0mm
	裏面		
	側面	 厚さ : 2.3mm	 厚さ : 2.6mm
重量 (mg)		60	80

(3) 識別コード

販売名	メラトベル [®] 顆粒小児用 0.2%	メラトベル [®] 錠小児用 1mg	メラトベル [®] 錠小児用 2mg
識別コード	該当しない	NPC81	NPC82
記載場所		個装箱、PTP シート、 錠剤	個装箱、PTP シート、 錠剤

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メラトベル [®] 顆粒小児用 0.2%
有効成分	1g 中メラトニン 2mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

販売名	メラトベル [®] 錠小児用 1mg	メラトベル [®] 錠小児用 2mg
有効成分	1錠中メラトニン 1mg	1錠中メラトニン 2mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成不純物）及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン ボトル	24ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン ボトル	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	—	ポリエチレン ボトル	2ヵ月	規格内
	無包装	40℃	75%RH	シャーレ	6ヵ月	3ヵ月で類縁物質の 増加を認めた (規格外)
	光	—	—	120万 lx・h 200W・h/m ² 以上	シャーレ	—

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、水分、溶解性

セロポリ（セロファン+ポリエチレン）分包品の安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
分包時安定性	30℃	75%RH	暗所	セロファン+ ポリエチレン分包 (0.5g及び1g)	開始時、 1,2及び3ヵ月	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、水分、溶解性

メラトベル[®]錠小児用 1mg・2mg

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験 *1, *2, *3	25℃	60%RH	暗所	PTP 包装 (両面アルミ)	24ヵ月 (継続中)	規格内
加速試験*1, *2	40℃	75%RH	暗所		6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度*2	60℃	—	ガラス瓶 (密栓)	2ヵ月	規格内
	無包装*2	40℃	75%RH	ガラスシャーレ	6ヵ月	規格内
	光	25℃	—	120万 lx・h 200W・h/m ² 以上	ガラスシャーレ	—

測定項目：性状、確認試験（*1のみ）、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、水分（*2のみ）、硬度（*2のみ）、微生物限度（*3のみ）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法

パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 15 分間の溶出率は 85%以上である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2% :

ボトル包装品を分包した場合は、遮光して保存すること。

メラトベル[®]錠小児用 1mg・2mg :

PTP シートから取り出した後は、遮光して保存すること。

(2) 包装

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2% : 100g [瓶]

メラトベル[®]錠小児用 1mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

メラトベル[®]錠小児用 2mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%

ボトル包装 : ポリエチレンボトル/ポリプロピレンキャップ

メラトベル[®]錠小児用 1mg・2mg

PTP 包装 : ナイロン/アルミニウム/硬質塩化ビニル複合フィルム/アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

(解説)

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%は、神経発達症のうち自閉スペクトラム症を有する睡眠障害の小児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）⁵⁾及び神経発達症を有する睡眠障害の小児を対象とした26週間投与のオープン試験（国内第Ⅲ相試験）⁶⁾の結果より、神経発達症の診断分類にかかわらず、有効性を発揮することが確認された。

本剤は、トリプトファンからセロトニン（5-HT）を経て体内で合成され、主として松果体から分泌される生体内ホルモンであるメラトニンをも有効成分とする薬剤である。メラトニンは、メラトニン受容体サブタイプMT₁受容体及びMT₂受容体を介して、視交叉上核における睡眠・覚醒を含む概日リズムの維持・調整及び直接的な催眠作用に関与すると考えられている⁷⁾。臨床試験では、ベッドタイム（以下、入床時刻）を社会生活に適切又は適切に近い時間帯で一定に保っている状況下で、入眠潜時の延長が認められる睡眠障害を対象とし、入眠潜時（入床から入眠するまでの時間）の短縮に関し有効性を示した。以上より、神経発達症の小児の入眠困難を改善したことから、効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 神経発達症の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5^{註)}）に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
- 5.2 入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導や、可能な場合には行動療法的治療を実施し、入眠潜時の延長のある患者に投与すること。
- 5.3 6歳未満又は16歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない（当該年齢の患者を対象とした臨床試験は実施していない）。[9.7 参照]

注) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

(解説)

5.1 有効性・安全性の確保のため、適切な患者選択の基準として記載した。

国内臨床試験では、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）を用い、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁵⁾では自閉スペクトラム症の、国内第Ⅱ相試験⁸⁾及び国内第Ⅲ相試験⁶⁾では神経発達症（知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群又は他の神経発達症群）の診断基準を満たす患児において入眠困難の改善が示された。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

5.2 適正使用のために設定した。入眠潜時は入床から入眠までの時間で、入眠困難の指標の一つとなる。

小児の睡眠障害の治療では睡眠衛生指導が最も重要となる。入床時刻、離床時刻を一定にする等、睡眠衛生指導を行うことで入眠困難（入眠潜時）の程度の把握に有用である。また、患者に合った行動療法的治療の実施についても検討すること。それらを行った上で、入眠潜時の延長のある患者に投与すること。

睡眠衛生指導に際しては、患者向け冊子「メラトベル[®]を服用されるお子さんと保護者の方へ」などを参照すること。

睡眠衛生指導のポイント

1. 朝の光を浴びる
2. 朝ごはんを食べる
3. 昼間、体を動かす
4. 夜暗くして、早く寝る

なお、国内第Ⅱ相試験では平均的な入眠潜時が30分以上の状態が週3回以上かつ3ヵ月継続している症例、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験では平均的な入眠潜時が30分以上の状態が3ヵ月以上継続している症例において、睡眠衛生指導を行った上でメラトニンを投与し、有効性が認められた^{5)、6)、8)}。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

5.3 国内臨床試験において、組み入れ時に6歳未満及び16歳以上の患者は除外しており、当該年齢の患者への有効性及び安全性の評価を実施していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。

(解説) 製剤換算表

	1日量	
	メラトベル [®] 顆粒小児用0.2%	0.5~2.0g

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ相試験では、プラセボに続いてメラトニン0.5mg、1mg、2mg及び4mgをそれぞれ1週間ごとに強制漸増にて就寝前に経口投与した。0.5mg、1mg、2mg及び4mgでの入眠潜時の変化量(推定値)は、それぞれ-12.07分、-17.76分、-20.16分及び-25.66分であり、投与量の増加に伴う短縮を示した⁸⁾。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、無作為化期にプラセボ、メラトニン1mg又は4mgを就寝前に経口投与し、プラセボと比較した有効性と安全性の検証を目的とした。その結果、主要評価項目とした電子睡眠日誌による入眠潜時において、プラセボ群、1mg群及び4mg群の変化量(中央値)は、それぞれ-5.0分、-22.0分及び-28.0分であり、1mg群及び4mg群はいずれもプラセボ群に対して有意に短縮し、有効性が検証された(検証的な解析結果)(いずれも $P<0.0001$ 、Steel検定)。また、主要評価項目の部分集団による検討では、症例数が10例未満であった部分集団を除き、1mg群では、性別の「女性」、ラメルテオンの治療歴の「あり」及び身長「145cm以上」の部分集団以外においてプラセボ群に対して有意な短縮を認め(いずれも $P<0.05$ 、名目上のP値、Steel検定)、さらに4mg群では、1mg群では有意差を認めなかった部分集団を含めて、プラセボ群に対して有意な改善を認めた(いずれも $P<0.05$ 、名目上のP値、Steel検定)⁵⁾。

国内第Ⅲ相試験では、メラトニン1mgより開始後、1mg、2mg又は4mgの適宜増減にて就寝前に経口投与、すなわち、用法及び用量と同様の条件にて26週間投与した。その結果、副次評価項目とした電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量(中央値)は、投与2週間後から速やかに短縮し投与期を通じて-27.5~-31.5分と、スクリーニング期と比較して有意な短縮が認められ($P<0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定)、睡眠障害の改善が不十分で投与中止となった症例もみられなかった。また、最終投与量の割合は、1mg、2mg又は4mgがそれぞれ51.5%、35.4%及び13.1%であった。

臨床試験で副作用として認められた主なものは、傾眠、頭痛及び肝機能検査値上昇であった。傾眠は本剤の主作用に関わるものであり、頭痛及び肝機能検査値上昇に関しては副作用中止例を認めなかった。26週間投与の国内第Ⅲ相試験で認められた副作用中止例は、投与開始日に発現し、いずれも軽度と判断されたねごと及びいびきの1例であった。投与期間の延長に伴う有害事象及び副作用の発現率上昇は認められず、113日以降(17週目以降)では副作用は認められなかった。以上の結果より、用法及び用量を設定した⁶⁾。

4. 用法及び用量に関連する注意

- | |
|--|
| <p>7.1 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して作業等をする可能性があるときには服用させないこと。</p> <p>7.2 増量にあたっては患者ごとに睡眠状況を観察しながら行い、1週間以上の間隔を空けること。</p> <p>7.3 最高血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[16.2.1参照]</p> |
|--|

(解説)

- 7.1 一時的に起床した際の活動が眠気によって妨げられないよう、予定がある際は服用しないこと。
- 7.2 国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果から、入眠潜時の短縮とそれに伴う入眠の時間帯の安定に必要な期間を考慮し、設定した^{5)、6)、8)}。「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照)
- 7.3 健康成人6例を対象とした国内臨床試験(単回投与試験)において、メラトニン1mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の C_{max} は15.4%低下したため、設定した⁹⁾。「Ⅶ. 1. (4) 1) 食事の影響」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

実施地域	試験名	相	患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内 (評価資料)	NPC-15-1 試験	I	健康成人	24	メラトニン1% (臨床試験用製剤) をメラトニンとして0.2、1又は5mg 単回経口投与	安全性 薬物動態
国内 (評価資料)	NPC-15-3 試験	I	健康成人男性	19	プラセボ又はメラトニン1% (臨床試験用製剤) をメラトニンとして1mg 1日1回、内因性メラトニン分泌開始時間の5時間前に3日間経口投与	安全性 薬力学
国内 (評価資料)	NPC-15-7 試験	I	健康成人	12	プラセボ、メラトベル®顆粒小児用0.2%をメラトニンとして8又は16mg 午後8時に単回経口投与	安全性 薬力学
国内 (評価資料)	NPC-15-4 試験	II	幼児 (2~5歳) 及び小児 (6~15歳)	12	メラトニン1% (臨床試験用製剤) をメラトニンとして0.04mg/kg 単回経口投与	安全性 薬物動態
国内 (評価資料)	NPC-15-2 試験	II	睡眠障害を有する小児 (6~15歳) の神経発達症患者	15*	プラセボ、メラトニン1% (臨床試験用製剤) をメラトニンとして0.5、1、2又は4mg 1日1回就寝前に7日間経口投与	有効性 安全性
国内 (評価資料)	NPC-15-5 試験	II/III	睡眠障害を有する小児 (6~15歳) の自閉スペクトラム症患者	196	無作為化期：プラセボ、メラトベル®顆粒小児用0.2%をメラトニンとして1又は4mg 1日1回2週間就寝前に経口投与 オープンラベル期：メラトベル®顆粒小児用0.2%をメラトニンとして1、2、又は4mg 1日1回6週間就寝前に経口投与	有効性 安全性
国内 (評価資料)	NPC-15-6 試験	III	睡眠障害を有する小児 (6~15歳) の神経発達症患者	99	メラトベル®顆粒小児用0.2%をメラトニンとして1、2又は4 mg 1日1回26週間就寝前に経口投与	有効性 安全性

*15例が登録され、1例が観察期間中に症状改善、1例が同意撤回。

(2) 臨床薬理試験

幼児及び小児対象単回投与試験 (NPC-15-4 試験)¹⁰⁾

メラトニン 0.04 mg/kg 単回投与時の血清中メラトニンの薬物動態及び尿中代謝物を検討する目的で、幼児及び小児を対象とした非盲検、非対照試験を行った。幼児 (2~5 歳) 6 例及び小児 (6~15 歳) 6 例の計 12 例が試験に組み入れられた。血清中メラトニン濃度は、いずれの年齢群でも投与後 30 分以内にピークに達し、1 相性に減少した。治験薬投与後から 360 分後までの投与量に対する尿中代謝物 (6-SMT) 量の割合 (% of dose、モル比) を算出したところ、4 例 (幼児 1 例、小児 3 例) で 24.2%、2~5 歳で 35.8%、6~15 歳で 20.3%であった。平均値は幼児で高値を示したものの、個人間のばらつきが大きく、年齢と尿中代謝物量の相関に特定の傾向は認められなかった。本試験で重篤な有害事象はみられず、また試験を中止した被験者はいなかった。発現頻度の高い有害事象は傾眠であった。(「VII. 1. (2) 2) 単回投与 (幼児及び小児)」の項参照)

DLMO に及ぼす影響の検討 (NPC-15-3 試験)¹¹⁾

健康成人男性 19 例に対し、メラトニン 1mg、1 日 1 回 3 日間投与時の DLMO (内因性メラトニン分泌開始時刻；血清中の内因性メラトニンが 10pg/mL 以上となったタイミング) の位相シフトについて検討するため、無作為化、単盲検、クロスオーバー、プラセボ対照試験を行った。被験者を 2 グループに分け、メラトニン先行群には第 1 期にメラトニン、第 2 期にプラセボを、プラセボ先行群には第 1 期にプラセボ、第 2 期にメラトニンを投与するクロスオーバー法で行った。本試験では、メラトニン先行群 9 例及びプラセボ先行群 10 例の計 19 例が試験に組み入れられた。メラトニン 1mg 又はプラセボを、各投与期の 2 日目~4 日目に 3 日間、スクリーニング検査時に測定した DLMO の 5 時間前に投与したところ、DLMO の変化量 (1 日目~5 日目) の差 (メラトニン群-プラセボ群) の推定値は 65.50 分であり、メラトニン群はプラセボ群に比べて 65.50 分早く血清中の内因性メラトニンが 10pg/mL 以上になることが示され、その差は有意であった ($P < 0.001$ 、名目上の P 値、線形混合効果モデル)。しかし、睡眠日誌及び睡眠活動量計を用いた睡眠パラメータは、メラトニン投与時にプラセボ投与時と比較して有意な改善はみられず、DLMO の位相シフト作用が入眠に及ぼす影響は明らかではなかった。これは、試験の対象が睡眠障害のない健康成人であり、評価が困難であったためと考えられた。

QT/QTc 評価試験 (NPC-15-7 試験)¹²⁾

日本人健康成人男女を対象に、QT/QTc に及ぼす影響を検討することを目的として、非盲検試験を実施した。男性及び女性各 6 例の計 12 例が試験に参加し、プラセボ (0mg) から開始し、メラトニン 8mg、16mg の順に隔日で単回投与した。

その結果、 $\Delta \Delta \text{QTcF}^{*1*2}$ と外因性血清中メラトニン濃度との相関係数は 0.079 であり、相関はみられなかった。また、時点を一致させた $\Delta \Delta \text{QTcF}$ について、線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均値の両側 90% 信頼区間の上限値は、全測定時点で 10ms を下回った。カテゴリカル解析では、女性の 1 例で治験薬投与後に QTcF 間隔 $> 450\text{ms}$ がみられたが、女性の一般的な正常範囲 (上限 470ms) を超えるものではなかった。また、 ΔQTcF が 30ms を超えた症例、臨床的に問題となる心電図波形異常がみられた症例はなかった。

メラトニン 16mg までの投与量範囲で、被験者の QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性のある所見はみられなかった。

*1 ΔQTcF : QTcF のベースライン (第 I 期) からの変化量

*2 $\Delta \Delta \text{QTcF}$: ΔQTcF のメラトニン投与時とプラセボ投与時の差

注) 用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験 (NPC-15-2 試験) ⁸⁾

目的

メラトニン 1% (臨床試験用製剤) 投与時の安全性 (副作用及び有害事象、臨床検査、バイタルサイン) 及び有効性を検討する。

試験デザイン

非盲検、非対照、強制漸増投与試験

対象

神経発達症を有する睡眠障害の小児 13 例 *

* 登録症例 15 例のうち 13 例がステップ 1 に移行した。中止した 2 例のうち 1 例は来院スケジュールが合わず同意撤回により中止、他 1 例は観察期間に睡眠障害が改善しステップ 1 への移行基準を満たさなかったため中止となった。

主な登録基準

- ・DSM-5 の神経発達症 (知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群、他の神経発達症群) の疾患を有する 6~15 歳の患者
- ・本人又は養育者が睡眠障害に対する問題意識を持っており、以下の睡眠障害を有している患者
 - 1) 入眠時刻が、6~8 歳児 22:00 以降、9~11 歳児 22:30 以降、12~15 歳児 23:30 以降
 - 2) 入眠潜時が 30 分間以上
 - 3) 上記 1)、2) の状態が週 3 日以上、3 ヶ月以上継続している患者

患者背景

項目	全例 (n=13)		
性別[例数 (%)]	男性	8 (61.5)	
	女性	5 (38.5)	
年齢[歳]	中央値 (最小値, 最大値)	13.0 (9, 15)	
身長[cm]	中央値 (最小値, 最大値)	147.30 (136.2, 168.3)	
体重[kg]	中央値 (最小値, 最大値)	44.10 (32.0, 62.6)	
合併症[例数 (%)]	あり	11 (84.6)	
既往歴[例数 (%)]	あり	4 (30.8)	
知的能力障害群[例数 (%)]	あり (軽度のみ)	4 (30.8)	
コミュニケーション症群/ コミュニケーション障害群[例数 (%)]	あり (軽度のみ)	3 (23.1)	
自閉スペクトラム症/ 自閉症スペクトラム障害[例数 (%)]	あり	軽度	4 (30.8)
		中度	1 (7.7)
注意欠如・多動症/ 注意欠如・多動性障害[例数 (%)]	あり	軽度	5 (38.5)
		中度	2 (15.4)
限局性学習症/限局性学習障害[例数 (%)]	あり (軽度のみ)	5 (38.5)	
運動症群/運動障害群[例数 (%)]	あり (軽度のみ)	4 (30.8)	
他の神経発達症群[例数 (%)]	あり	0 (0.0)	

投与方法

プラセボ (0mg) から開始し、メラトニン 1% (臨床試験用製剤) をメラトニンとして 0.5mg、1mg、2mg、4mg の順で 1 日 1 回、就寝予定 30 分～1 時間前に 7 日間ごとに強制漸増にて経口投与した。観察期間としてプラセボを 7 日間投与し、入眠潜時が 30 分間以上の日が 3 日以上であった患者について、メラトニン投与に移行した。

投与期	観察期間		ステップ 1		ステップ 2		ステップ 3		ステップ 4		終了時 又は 中止時
	1 日目	2 ～7 日目	8 日目	9 ～14 日目	15 日目	16 ～21 日目	22 日目	23 ～28 日目	29 日目	30 ～35 日目	
来院	来院 ①		来院 ②		来院 ③		来院 ④		来院 ⑤		来院 ⑥
投与量	プラセボ		メラトニン 0.5mg		メラトニン 1mg		メラトニン 2mg		メラトニン 4mg		—

評価項目

【主要評価項目 (安全性)】

有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体重、体温)

【副次評価項目 (有効性)】

睡眠指標 (睡眠日誌、睡眠活動量計) による入眠潜時
等

解析方法

【主要評価項目 (安全性)】

有害事象及び副作用

主要評価項目 (安全性) の解析対象は、「安全性の解析対象集団 (Safety Population : SP^{*1})」とした。
有害事象及び副作用は MedDRA version 17.1 を用いて読み替え、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で要約した。すべての有害事象及び副作用、程度別の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用について発現例数、発現率及び発現件数を集計した。重篤な有害事象及び副作用については、患者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係などを叙述した。また部分集団の解析として、投与量別、性別に集計を行った。

【副次評価項目 (有効性)】

副次評価項目 (有効性) の解析対象は、「最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS^{*2})」とした。
睡眠指標 (睡眠日誌^{*3}、睡眠活動量計^{*4}) による入眠潜時について、各測定時期の各観察日ごとに要約統計量を算出した。

入眠潜時の観察期間からの投与後の変化は以下の混合効果モデルにて推定した。

- ・時期変数の定義：観察時期を時期 0 とする。ステップ 1 の第 1 日目を時期 1 とし、以後 1 日ごとに時期の数値に 1 を加え、ステップ 4 の第 7 日目を時期 28 とした。
- ・入眠潜時の分布が正規分布から逸脱している場合：対数変換などの適切な変数変換後、以下の解析を実施

した。

- ・混合効果モデル：入眠潜時の変数変換値を応答変数、ステップ区間を固定効果、患者を変量効果とし、各ステップ平均の入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した。なお、表示値は元の尺度に逆変換したスケールとした。また、ステップごとの入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間をグラフ表示した。

*1 SP：治験薬が投与されたすべての被験者と定義した。

*2 FAS：治験薬が投与された被験者から、重大な不適格例（選択、除外基準違反例）及び治験薬投与開始後の情報が得られない被験者を除外した集団と定義した。

*3 養育者が被験者の就寝時及び起床時の状況（服薬時刻、入床時刻、入眠時刻、夜間起床回数、夜間起床から睡眠までの時間、覚醒時刻、離床時刻、昼寝の時間、寝る時刻になったときの入床への抵抗感、目が覚めたときの機嫌、起床後の眠気の強さ）を記録するための日誌。本試験では観察開始時から治験終了時までの毎日記録していた。

*4 夜間の患者の体動と姿勢変化を、センサーによって記録することで患者の睡眠状況を評価する。本試験では寝るときだけでなく日中も装着していた。

結果

【安全性（主要評価項目）】

副作用は解析対象 13 例中 4 例（30.8%）に 7 件発現し、その内訳は頭痛 4 例（30.8%）、悪心、筋骨格硬直及び傾眠が各 1 例（7.7%）であった。死亡、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は、いずれも発現しなかった。

臨床検査値の評価として、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を、観察期間（1 日目）及び終了時（36 日目）又は中止時に実施した。血液学的検査及び尿検査に関する有害事象は認められなかった。血液生化学的検査に関する有害事象として投与終了後において軽度の血中トリグリセリド増加が 1 例に認められたが、「関連なし」と判断された。

収縮期血圧は、観察期間の平均値が 120.4mmHg、終了時又は中止時の平均値は 113.2mmHg であり、終了時又は中止時には観察期間と比較し有意な低下（ $P=0.026$ 、1 標本 t 検定）が認められた。

体重については、各ステップ並びに終了時又は中止時において、観察期間と比較し有意な増加が認められた（ $P<0.05$ 、1 標本 t 検定）。

拡張期血圧、脈拍及び体温については、試験期間中に変化は認められなかった。

また、バイタルサインに関する有害事象は認められなかった。

【有効性（副次評価項目）】

睡眠日誌（紙）による入眠潜時

メラトニン 0.5mg、1mg、2mg 及び 4mg 投与時の観察期間（プラセボ）からの変化量（推定値）は、それぞれ-12.07分、-17.76分、-20.16分及び-25.66分であり、いずれも観察期間（プラセボ）に比べて、有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.01$ 、名目上の P 値、混合効果モデル）。また、投与量の増加に応じて入眠潜時が短くなる傾向が認められた。

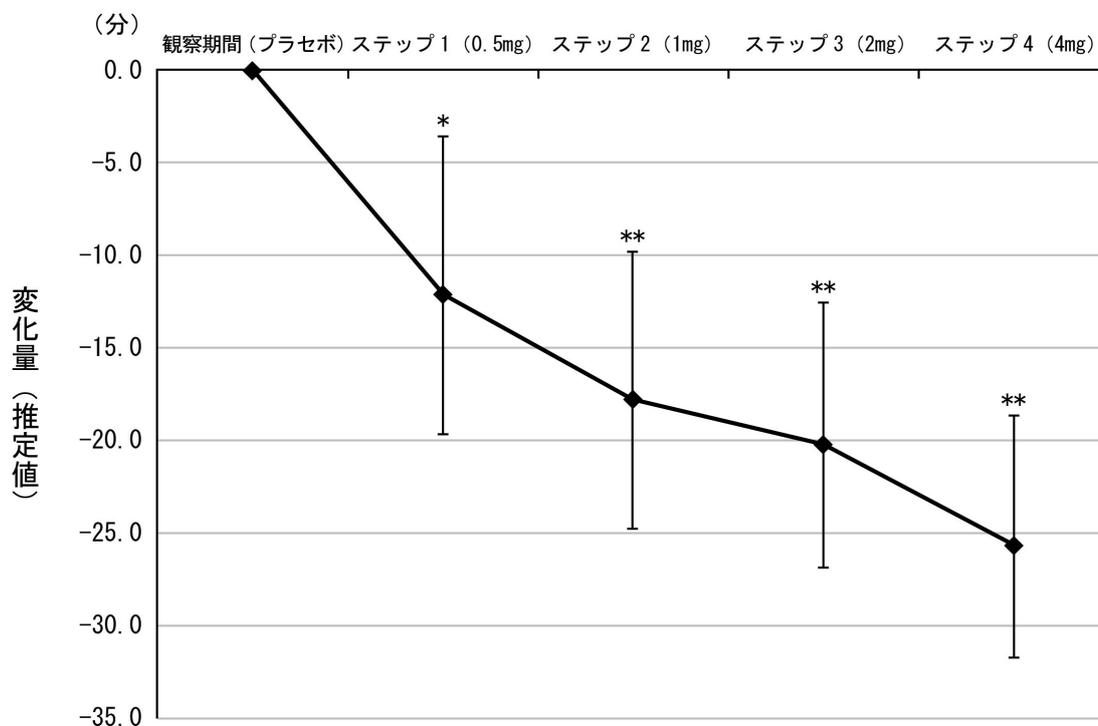
睡眠日誌による入眠潜時の観察期間（プラセボ）からの変化量

測定時期	変化量（推定値*1）[分]（95%信頼区間）	P 値*2
ステップ 1（0.5mg）	-12.07（-19.72， - 3.60）	0.006
ステップ 2（1mg）	-17.76（-24.82， - 9.87）	<0.001
ステップ 3（2mg）	-20.16（-26.92， -12.57）	<0.001
ステップ 4（4mg）	-25.66（-31.77， -18.72）	<0.001

*1：7日単位の区間平均（ステップ平均）

*2：名目上のP値、観察期間（プラセボ）との比較、混合効果モデル

睡眠日誌による入眠潜時の観察期間（プラセボ）からの変化量



n=13、** $P < 0.001$ 、* $P < 0.01$ 、名目上の P 値、観察期間（プラセボ）との比較、混合効果モデル
エラーバーは 95%信頼区間

睡眠活動量計による入眠潜時

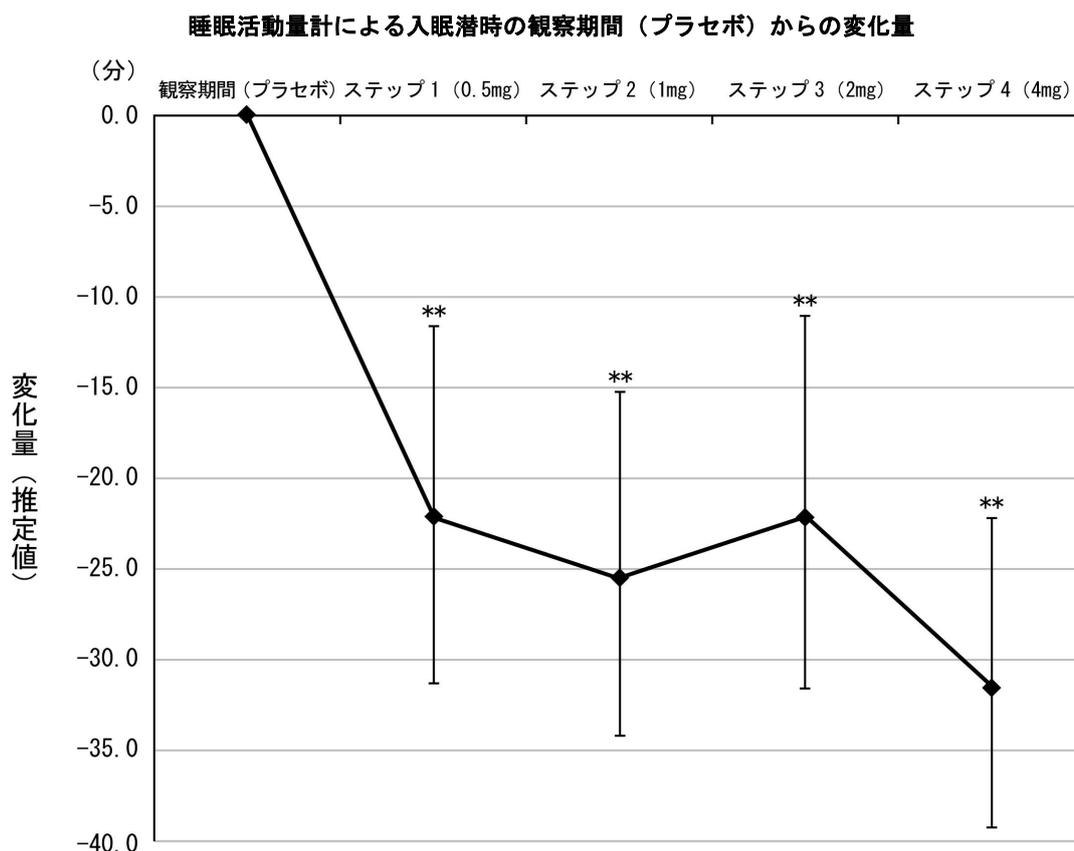
睡眠日誌（紙）による入眠潜時と同様の解析を行った。メラトニン 0.5mg、1mg、2mg 及び 4mg 投与時の観察期間（プラセボ）からの変化量（推定値）は、それぞれ-22.09分、-25.38分、-22.02分及び-31.41分であり、いずれも観察期間（プラセボ）に比べて、有意な短縮を認め（いずれも $P < 0.001$ 、名目上の P 値、混合効果モデル）、4mg で最大であった。

睡眠活動量計による入眠潜時の観察期間（プラセボ）からの変化量

測定時期	変化量（推定値*1） [分]（95%信頼区間）	P 値*2
ステップ 1（0.5mg）	-22.09（-31.16, -11.51）	<0.001
ステップ 2（1mg）	-25.38（-33.98, -15.26）	<0.001
ステップ 3（2mg）	-22.02（-31.46, -10.95）	<0.001
ステップ 4（4mg）	-31.41（-39.10, -22.13）	<0.001

*1：7日単位の区間平均（ステップ平均）

*2：名目上のP値、観察期間（プラセボ）との比較、混合効果モデル



n=13、** $P < 0.001$ 、名目上の P 値、観察期間（プラセボ）との比較、混合効果モデル
エラーバーは 95%信頼区間

注）効能又は効果は「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」、用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NPC-15-5 試験) ⁵⁾

目的

電子睡眠日誌^{*1}での入眠潜時を主要評価項目とし、メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%をメラトニンとして 1mg 及び 4mg のプラセボに対する有効性及び安全性を検証する。

*1 電子睡眠日誌：入床時刻、入眠時刻（寝入ったと思う時刻）などの情報を毎日養育者が事前に提供したスマートフォンのアプリに入力し日誌として記録した。

試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験

対象

神経発達症のうち、自閉スペクトラム症を有する睡眠障害の 6～15 歳の小児 196 例

【自閉スペクトラム症の重症度水準（本試験における定義）】

レベル 1：支援を要する、レベル 2：十分な支援を要する、レベル 3：非常に十分な支援を要する

主な登録基準

【同意取得時又は前観察期開始時】

- ・ DSM-5 の自閉スペクトラム症の診断基準を満たす 6～15 歳の患者
- ・ 同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（入床時刻から入眠時刻までの時間）が 30 分以上の状態が 3 ヶ月間以上継続している
- ・ 本治験の睡眠衛生指導や服薬指導を受けて、心がけることについて養育者及び理解力に応じて患者から理解が得られる

【スクリーニング期終了時】

- ・ スクリーニング期の後半 7 日間のうち、3 日以上で入眠潜時が 30 分以上である患者
- ・ スクリーニング期開始時に定めた治験薬の服薬時刻及び入床時刻を守っている患者（服薬時刻は±15 分間、入床時刻は±30 分間を許容範囲とし、スクリーニング期の後半 7 日間のうち、許容範囲外であった日が 2 日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）の患者は適格とする）
- ・ 電子睡眠日誌の入力が適切にできている患者（スクリーニング期の後半 7 日間のうち、入眠潜時に関する項目（入床時刻又は入眠時刻）に入力漏れのあった日が 2 日以下の患者は適格とする）
- ・ スクリーニング期の後半 7 日間のうち、治験薬の未服薬日が 2 日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）である患者

患者背景

項目		プラセボ群 (n= 66)	メラトニン 1mg 群 (n= 65)	メラトニン 4mg 群 (n= 65)	合計 (n=196)
性別[例数 (%)]	男性	37 (56.1)	39 (60.0)	45 (69.2)	121 (61.7)
	女性	29 (43.9)	26 (40.0)	20 (30.8)	75 (38.3)
年齢[歳]	中央値 (最小値, 最大値)	11.0 (6, 15)	11.0 (6, 15)	13.0 (7, 15)	11.0 (6, 15)
身長[cm]	中央値 (最小値, 最大値)	145.9 (113.4, 174.3)	142.1 (117.6, 175.3)	152.9 (118.3, 182.2)	147.0 (113.4, 182.2)
体重[kg]	中央値 (最小値, 最大値)	36.3 (18.0, 103.7)	38.9 (21.9, 86.6)	46.0 (20.9, 78.1)	39.9 (18.0, 103.7)
既往歴[例数 (%)]	あり	37 (56.1)	43 (66.2)	39 (60.0)	119 (60.7)
合併症[例数 (%)]	あり	58 (87.9)	62 (95.4)	60 (92.3)	180 (91.8)
スクリーニング期 (ベースライン) の 入眠潜時[例数 (%)] (電子睡眠日誌)	50 分未満	29 (43.9)	29 (44.6)	27 (41.5)	85 (43.4)
	50 分以上	37 (56.1)	36 (55.4)	38 (58.5)	111 (56.6)
ラメルテオンの 治療歴[例数 (%)]	あり	18 (27.3)	18 (27.7)	17 (26.2)	53 (27.0)
社会的コミュニケーション[例数 (%)]	レベル 1	49 (74.2)	46 (70.8)	42 (64.6)	137 (69.9)
	レベル 2	17 (25.8)	18 (27.7)	23 (35.4)	58 (29.6)
	レベル 3	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
限局された反復的な 行動[例数 (%)]	レベル 1	45 (68.2)	45 (69.2)	38 (58.5)	128 (65.3)
	レベル 2	20 (30.3)	17 (26.2)	26 (40.0)	63 (32.1)
	レベル 3	1 (1.5)	3 (4.6)	1 (1.5)	5 (2.6)
神経発達症の合併の 有無[例数 (%)]	あり	44 (66.7)	49 (75.4)	41 (63.1)	134 (68.4)
知的能力障害群 [例数 (%)]	あり	6 (9.1)	11 (16.9)	8 (12.3)	25 (12.8)
コミュニケーション 症群[例数 (%)]	あり	2 (3.0)	4 (6.2)	1 (1.5)	7 (3.6)
注意欠如・多動症 [例数 (%)]	あり	37 (56.1)	38 (58.5)	33 (50.8)	108 (55.1)
限局性学習症 [例数 (%)]	あり	4 (6.1)	7 (10.8)	6 (9.2)	17 (8.7)
運動症群 [例数 (%)]	あり	6 (9.1)	6 (9.2)	5 (7.7)	17 (8.7)
他の神経発達症群 [例数 (%)]	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与方法

プラセボ群 66 例、メラトニンとして 1mg 群 65 例、メラトニンとして 4mg 群 65 例
 治験薬投与のない 7 日間の前観察期の後、入床時刻と服薬時刻を設定し、スクリーニング期^{*1}はプラセボを 14 日間、無作為化期^{*2}はプラセボ、1mg 又は 4mg を 14 日間、オープンラベル期^{*3}は、1mg より開始し、適宜増減を可として 1mg、2mg 又は 4mg を 42 日間投与した。

ステージ	前観察期	スクリーニング期	無作為化期	オープンラベル期	後観察期
期間 (日)	7	14 ^{*1}	14 ^{*2}	42 ^{*3}	14
投与群 (/日)		プラセボ	メラトニン 1mg メラトニン 4mg	メラトニン 1mg、 2mg、又は 4mg	
同意取得	睡眠衛生指導開始	入床時刻の設定	入眠潜時基準確認	無作為化	適宜増減
主たる目的	睡眠状況の確認	入床時刻を習慣づけた上での入眠潜時の評価	入眠潜時に対する有効性の評価	基礎疾患に伴う問題行動への影響の評価	離脱症状、反跳現象の確認

*1：スクリーニング期の後半 7 日間、すなわち無作為化直前の 7 日間のうち、入眠潜時が 30 分間以上の日が 3 日以上であった患者について、無作為化期に移行した。

*2：無作為化期の治験薬は、中央登録による最小化法を用いた動的割付けとし、割付け因子は 2 因子（スクリーニング期の後半 7 日間の入眠潜時の中央値「50 分間未満/50 分間以上」、ラメルテオンの治療歴「なし/あり」とした。

*3：オープンラベル期については、「1 週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。オープンラベル期を終了した後、後観察期（14 日間）として治験薬投与を行わずに観察した。

評価項目

有効性

【主要評価項目】

電子睡眠日誌による入眠潜時：（入眠時刻－入床時刻）（検証的な解析項目）

【副次評価項目】

睡眠活動量計による睡眠パラメータ

- ・入眠潜時
 - ・総睡眠時間：（覚醒時刻－入眠時刻）－中途覚醒時間
 - ・睡眠効率：総睡眠時間 / （離床時刻－入床時刻）
 - ・中途覚醒回数：入眠時刻から覚醒時刻までの間で覚醒と判定された回数
 - ・中途覚醒時間：入眠時刻から覚醒時刻までの間で覚醒と判定された時間の総和
- 等

安全性

有害事象発現頻度、副作用発現頻度、臨床検査値、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図等

解析方法

【主要評価項目】

- 1) 無作為化期終了時又は中止時までの7日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値のベースラインからの変化量とした。ベースラインは、スクリーニング期の無作為化直前の7日間の入眠潜時の中央値とした。メラトニン1mg群及びメラトニン4mg群の入眠潜時の短縮について、プラセボ群との対比較をWilcoxon検定によって検討した。ノンパラメトリックな解析手法における多重性の調整としてセパレート型Dunnett（Steel検定）を用いた。
- 2) 本試験の患者では、入眠時刻がない（入眠せず徹夜）、入床時刻がない（抵抗して入床せず又は居間で入眠など）又は入床時刻が大幅に遅くなる（抵抗して入床遅延など）ことがある。従って、主要評価項目の入眠潜時については、以下のように対応して導出した。

服薬時刻及び入床時刻の設定時刻からの許容範囲

	スクリーニング期 無作為化期	オープンラベル期	後観察期	規定の服薬時刻
服薬時刻	±15 分間	±30 分間	-	入床時刻の 45 分前
入床時刻	±30 分間	±60 分間	±60 分間	-

状況		対応
入床時刻がない	入眠時刻が入床時刻の許容範囲内又は許容範囲前	入床時刻 = 入眠時刻
	入眠時刻が入床時刻の許容範囲後又は入眠せず	入床時刻 = 入床時刻の許容範囲上限
入床時刻が許容範囲後		
入眠時刻がない		入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値

【副次評価項目】

睡眠活動量計による入眠潜時、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、中途覚醒時間について、評価項目ごとに入眠潜時の主要評価と同様の解析を行った。

【サブグループ解析】

主要評価項目について、性別（男性/女性）、年齢（6～11歳/12～15歳）、身長（145cm未満/145cm以上）、体重（30kg未満/30kg以上）、スクリーニング期（ベースライン）の入眠潜時（電子睡眠日誌）（50分未満/50分以上）、ラメルテオンの治療歴の有無、神経発達症の合併の有無（知的能力障害群の合併の有無、注意欠如・多動症の合併の有無等）別のサブグループ解析を行った。

結果

有効性

【主要評価項目】

電子睡眠日誌による入眠潜時（検証的な解析結果）

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、プラセボ群が-5.0分であったのに対して、メラトニン1mg群及びメラトニン4mg群ではそれぞれ-22.0分及び-28.0分であり、プラセボ群との比較において有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.0001$ 、Steel検定）。

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量*1

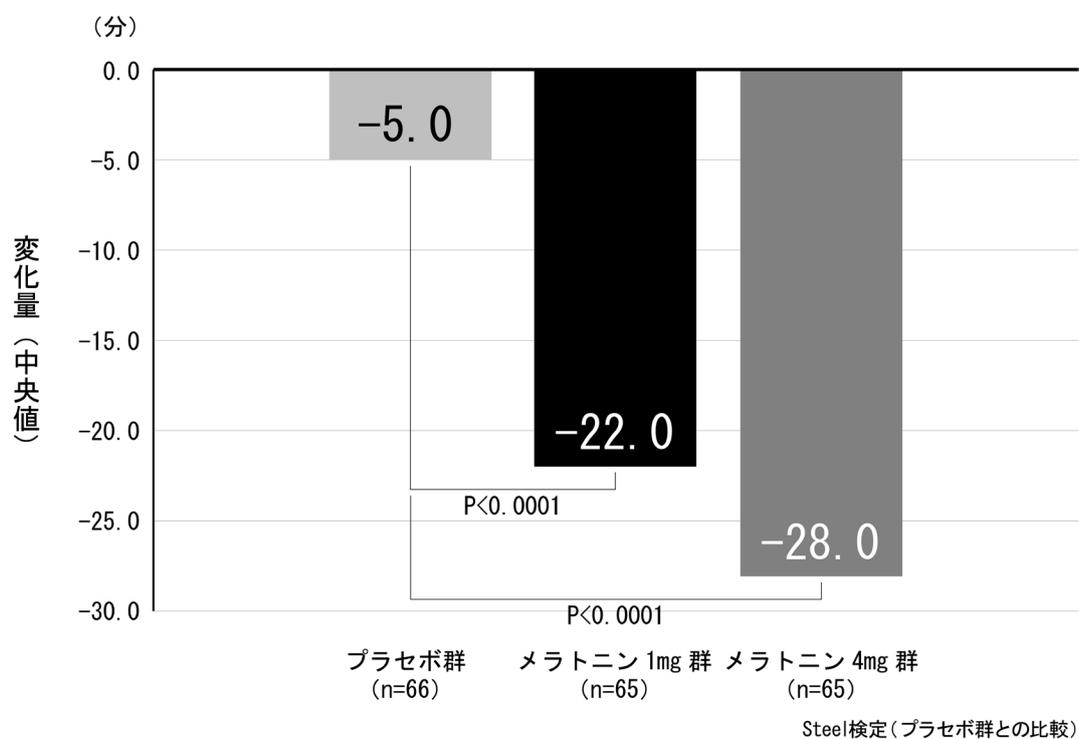
	プラセボ群 (n=66)	メラトニン1mg群 (n=65)	メラトニン4mg群 (n=65)
中央値 [分] (Q1, Q3) *2	-5.0 (-23.0, 8.0)	-22.0 (-44.5, -9.0)	-28.0 (-45.0, -10.0)
P値*3	—	< 0.0001	< 0.0001

*1：変化量 = (無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

*2：Q1は第1四分位数、Q3は第3四分位数

*3：プラセボ群との比較、Steel検定

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量



【副次評価項目】

睡眠活動量計による睡眠パラメータ

睡眠活動量計による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、電子睡眠日誌と同様に、プラセボ群との比較において、メラトニン1mg群及びメラトニン4mg群は有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Steel検定）。

その他の変化量のプラセボ群との比較において、メラトニン4mg群では睡眠効率について有意な差を認めた（ $P = 0.0408$ 、名目上のP値、Steel検定）。メラトニン1mg群では、中途覚醒時間において有意な差が認められたが（ $P = 0.0072$ 、名目上のP値、Steel検定）、総睡眠時間及び中途覚醒回数についてはいずれの投与群でも有意差を認めなかった（Steel検定）。【参考情報】

睡眠活動量計による睡眠パラメータのスクリーニング期（ベースライン）からの変化量*1

	プラセボ群 (n=63)	メラトニン1mg群 (n=58)	メラトニン4mg群 (n=55)
入眠潜時 [分]			
中央値 (Q1, Q3) *2	1.0 (-10.0, 14.0)	-21.0 (-46.0, -2.0)	-20.0 (-46.0, -2.0)
P値*3	—	<0.0001	<0.0001
【参考情報】 総睡眠時間 [分]			
中央値 (Q1, Q3) *2	-1.0 (-31.0, 26.0)	8.5 (-25.0, 35.0)	-8.0 (-34.0, 21.0)
P値*3	—	0.2863	0.9946
【参考情報】 睡眠効率 [%]			
中央値 (Q1, Q3) *2	-0.51 (-5.54, 2.92)	2.07 (-4.39, 6.12)	2.35 (-2.08, 6.00)
P値*3	—	0.1365	0.0408
【参考情報】 中途覚醒回数 [回]			
中央値 (Q1, Q3) *2	0.5 (-2.0, 2.0)	1.5 (-1.0, 3.0)	-0.5 (-2.0, 2.0)
P値*3	—	0.0871	1.0000
【参考情報】 中途覚醒時間 [分]			
中央値 (Q1, Q3) *2	-6.0 (-25.0, 23.0)	12.5 (-3.0, 47.0)	8.0 (-19.0, 43.0)
P値*3	—	0.0072	0.2977

*1：変化量=（無作為化期最終7日間の中央値）-（スクリーニング期最終7日間の中央値）

*2：Q1は第1四分位数、Q3は第3四分位数

*3：名目上のP値、プラセボ群との比較、Steel検定

【サブグループ解析】

電子睡眠日誌による入眠潜時

主要評価項目である電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）についてサブグループ解析を行った。メラトニン1mg群では、性別の「女性（26例）」、ラモルテオンの治療歴の「あり（18例）」及び「身長145cm以上（29例）」の部分集団を除き、いずれの部分集団でもプラセボ群に対して有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.05$ 、名目上のP値、Steel検定）。メラトニン4mg群では、体重の「30kg未満（9例）」の部分集団を除き、メラトニン1mg群では有意な短縮を認めなかった部分集団を含めて、プラセボ群に対して有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.05$ 、名目上のP値、Steel検定）。また、40kgを境界とした体重による追加検討では、40kg未満及び40kg以上の両方の部分集団でプラセボ群に対して有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.05$ 、名目上のP値、Steel検定）。なお、知的能力障害群の合併の有無及び注意欠如・多動症の合併の有無にかかわらず、メラトニン1mg群及び4mg群はプラセボ群と比較して有意な短縮を認めた（いずれも $P < 0.05$ 、名目上のP値、Steel検定）。

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量 *1
(知的能力障害群の合併の有無)

知的能力障害群の合併の有無		プラセボ群	メラトニン 1mg 群	メラトニン 4mg 群
なし	例数	60	54	57
	中央値[分] (Q1, Q3) *2	-6.3 (-25.0, 5.0)	-21.5 (-45.0, -10.0)	-30.0 (-47.0, -10.5)
	P 値*3	—	0.0002	<0.0001
あり	例数	6	11	8
	中央値[分] (Q1, Q3) *2	13.5 (10.0, 30.0)	-23.5 (-44.0, 4.0)	-13.8 (-30.0, -3.5)
	P 値*3	—	0.0123	0.0083

*1：変化量=（無作為化期最終7日間の中央値）-（スクリーニング期最終7日間の中央値）、*2：Q1は第1四分位数、Q3は第3四分位数、*3：名目上のP値、プラセボ群との比較、Steel検定

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量 *1
(注意欠如・多動症の合併の有無)

注意欠如・多動症の合併の有無		プラセボ群	メラトニン 1mg 群	メラトニン 4mg 群
なし	例数	29	27	32
	中央値[分] (Q1, Q3) *2	-3.0 (-25.0, 8.5)	-22.0 (-44.5, -5.0)	-33.5 (-59.5, -9.0)
	P 値*3	—	0.0319	0.0030
あり	例数	37	38	33
	中央値[分] (Q1, Q3) *2	-7.0 (-20.5, 6.0)	-22.3 (-45.0, -9.0)	-28.0 (-35.0, -11.0)
	P 値*3	—	0.0004	0.0003

*1：変化量=（無作為化期最終7日間の中央値）-（スクリーニング期最終7日間の中央値）、*2：Q1は第1四分位数、Q3は第3四分位数、*3：名目上のP値、プラセボ群との比較、Steel検定

安全性

無作為化期では、副作用はプラセボ群66例中3例（4.5%）、メラトニン1mg群65例中0例及びメラトニン4mg群65例中5例（7.7%）に発現した。その内訳は、プラセボ群で傾眠2例（3.0%）、頻脈1例（1.5%）であり、メラトニン4mg群で傾眠2例（3.1%）、頭痛、血尿、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇が各1例（1.5%）であった。無作為化期において、重篤な副作用及び死亡に至った副作用の発現はなく、副作用により、投与中止に至った症例はメラトニン4mg群65例中、傾眠1例（1.5%）であった。

オープンラベル期では、副作用は193例中10例（5.2%）で発現し、その内訳は傾眠6例（3.1%）、頭痛2例（1.0%）、激越、鎮静、倦怠感、肝機能検査値上昇が各1例（0.5%）であった。オープンラベル期において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は発現しなかった。

	無作為化期						オープンラベル期	
	プラセボ群 (n=66)		メラトニン 1mg 群 (n=65)		メラトニン 4mg 群 (n=65)		メラトニン群 (n=193)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体	3	3(4.5)	0	0(0.0)	7	5(7.7)	12	10(5.2)
精神障害	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)
激越	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)
神経系障害	2	2(3.0)	0	0(0.0)	3	3(4.6)	9	8(4.1)
頭痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.5)	2	2(1.0)
鎮静	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)
傾眠	2	2(3.0)	0	0(0.0)	2	2(3.1)	6	6(3.1)
心臓障害	1	1(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
頻脈	1	1(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.5)	0	0(0.0)
血尿	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.5)	0	0(0.0)
蛋白尿	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.5)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)
倦怠感	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)
臨床検査	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.1)	1	1(0.5)
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	1(1.5)	0	0(0.0)
肝機能検査値上昇	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.5)	1	1(0.5)

MedDRA version : 19.0

注) 効能又は効果は「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」、用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。」である。

国内第Ⅲ相試験（NPC-15-6 試験）⁶⁾

目的

電子睡眠日誌^{*1}での入眠潜時を主要評価項目とし、メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%の有効性及び安全性を検討する。

*1 電子睡眠日誌：入床時刻、入眠時刻（寝入ったと思う時刻）などの情報を毎日養育者が事前に提供したスマートフォンのアプリに入力し日誌として記録した。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

対象

神経発達症を有する睡眠障害の 6～15 歳の小児 99 例

主な登録基準

【同意取得時又はスクリーニング期開始時】

- ・DSM-5 の神経発達症（知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群又は他の神経発達症群）の診断基準を満たす 6～15 歳の患者
ただし、知的能力障害を合併し、概念的領域、社会的領域又は実用的領域のいずれか 1 つ以上の DSM-5 の重症度が「最重度」以上である患者は除外する
- ・同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（入床時刻から入眠時刻までの時間）が 30 分間以上の状態が 3 ヶ月間以上継続している
- ・本試験の睡眠衛生指導や服薬指導を受けて、心がけることについて養育者及び理解力に応じて患者から理解が得られる
- ・試験期間中、養育者が患者の睡眠状況を観察し、電子睡眠日誌に入力することについての協力が得られる

【スクリーニング期終了時】

- ・スクリーニング期の後半 7 日間のうち、3 日以上で入眠潜時が 30 分間以上である患者
- ・スクリーニング期開始時に定めた試験薬の服薬時刻及び入床時刻を守っている患者（服薬時刻は±30 分間、入床時刻は±60 分間を許容範囲とし、スクリーニング期の後半 7 日間のうち、許容範囲外であった日が 2 日以下（試験薬の服薬前に入眠した日を除く）の患者を適格とする）
- ・電子睡眠日誌の入力が適切にできている患者（スクリーニング期の後半 7 日間のうち、入眠潜時に関する項目（入床時刻又は入眠時刻）に入力漏れのあった日が 2 日以下の患者を適格とする）
- ・スクリーニング期の後半 7 日間のうち、試験薬の未服薬日が 2 日以下（試験薬の服薬前に入眠した日を除く）である患者

患者背景

項目		合計 (n=99)
性別[例数 (%)]	男性	80 (80.8)
	女性	19 (19.2)
年齢[歳]	中央値 (最小値, 最大値)	11.0 (6, 15)
身長[cm]	中央値 (最小値, 最大値)	140.30 (107.1, 174.3)
体重[kg]	中央値 (最小値, 最大値)	33.50 (16.4, 85.8)
既往歴[例数 (%)]	あり	57 (57.6)
合併症[例数 (%)]	あり	82 (82.8)
ラメルテオンの治療歴[例数 (%)]	あり	24 (24.2)
知的能力障害群[例数 (%)]	あり	22 (22.2)
コミュニケーション症群[例数 (%)]	あり	1 (1.0)
自閉スペクトラム症[例数 (%)]	あり	74 (74.7)
注意欠如・多動症[例数 (%)]	あり	60 (60.6)
限局性学習症 [例数 (%)]	あり	6 (6.1)
運動症群[例数 (%)]	あり	9 (9.1)
他の神経発達症群[例数 (%)]	あり	0 (0.0)

投与方法

入床時刻と服薬時刻を設定し、スクリーニング期^{*1}はプラセボを14日間、投与期（Ⅰ期、Ⅱ期）は、メラトベル[®]顆粒小児用0.2%をメラトニンとして1mgより開始し、適宜増減^{*2}にて1mg、2mg又は4mgを182日間[Ⅰ期70日（10週）間、Ⅱ期^{*3}112日（16週）間]投与した。以下に詳細なスケジュールを示す。

ステージ	スクリーニング期 ^{*1}		投与期					後観察期
			Ⅰ期		Ⅱ期			
期間（日）	14		70		112 ^{*3}			14
投与群（/日）	プラセボ		メラトニン 1mg、2mg 又は 4 mg					—
	同意取得	入眠潜時基準確認	適宜増減 ^{*2} （Ⅱ期は休薬可）					
来院（許容範囲）	2週間前 ^{*4} （±2日）	0週	2週間後（±2日）	6週間後（±7日）	10週間後（±7日）	14週、18週、22週間後（±7日）	26週間後（±7日）	28週間後（±3日）
主たる目的	入床時刻を習慣づけた上での入眠潜時の評価		入眠潜時に対する有効性の評価 基礎疾患に伴う問題行動への影響の評価					離脱症状、反跳現象の確認

*1：スクリーニング期の後半7日間のうち、入眠潜時が30分以上の日が3日以上であった患者について、投与期に移行した。

*2：「1週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。

*3：睡眠状況や患者及び養育者の希望を勘案して入床時刻を早めること及び休薬を可とした。投与期Ⅱ期を終了した後、後観察期（14日間）として治験薬投与を行わずに観察した。

*4：同意取得のための十分な時間が確保できる場合は、同意取得日と同日の実施を可とする。

評価項目

有効性

【主要評価項目】

電子睡眠日誌による投与期 I 期の入眠潜時（検証的な解析項目）

【副次評価項目】

電子睡眠日誌による各観察期の入眠潜時の推移

- ・ 入眠時刻
- ・ 寝る時間になったときの入床への抵抗感
（「とても嫌がる」を「1」、「まったく嫌がらない」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール）
- ・ 目が覚めたときの機嫌
（「とても機嫌が悪い」を「1」、「とても機嫌が良い」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール）
- ・ 起床後の眠気の強さ
（「とても眠そうに見える」を「1」、「はっきり目覚めているように見える」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール）
- ・ 夜間起床回数
- ・ 覚醒時刻
- ・ 離床時刻
- ・ 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）*1
- ・ 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）*2
等

*1：育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）

本試験において、養育者の育児に関わるストレスを測定する指標として使用された。質問は全19問からなり、養育者自身の特徴を質問する「親項目」と、養育者から見た子供の特徴を質問する「子項目」の2種類の質問がある。各質問に対して「まったく違う」から「まったくそのとおり」までの5段階で回答する。

*2：異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）

本チェックリストは、問題となる行動を示す項目群から構成され、各項目について、「問題なし（0点）」「問題行動の程度は軽い（1点）」「問題行動の程度は中等度（2点）」「問題行動の程度は著しい（3点）」の4段階で評定する。下位尺度は、興奮性（15項目）、無気力（16項目）、常同行動（7項目）、多動（16項目）、不適切な言語（4項目）の5下位尺度58項目からなる。

安全性

有害事象発現頻度、副作用発現頻度、臨床検査値、バイタルサイン、安静時12誘導心電図
等

解析方法

【主要評価項目】

投与期 I 期終了時又は中止時までの7日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値のベースラインからの変化量について、要約統計量及び中央値の95%信頼区間を算出するとともに、変化量のWilcoxon符号付順位和検定及びグラフを用いて検討した。ベースラインは、スクリーニング期の投与期直前の7日間の入眠潜時の中央値とした。欠損値の補完は行わなかった。また眠らなかった日の入眠潜時は、入眠時刻を離床時刻の最大値として求めた。

本試験の患者では、入眠時刻がない（入眠せず徹夜）、入床時刻がない（抵抗して入床せず又は居間で入眠など）又は入床時刻が大幅に遅くなる（抵抗して入床遅延など）ことがある。従って、主要評価項目の入眠潜時については、以下のように対応して導出した。

服薬時刻及び入床時刻の設定時刻からの許容範囲

	スクリーニング期	投与期	後観察期	規定の服薬時刻
服薬時刻	±15 分間	±30 分間	-	入床時刻の 45 分前
入床時刻	±30 分間	±60 分間	±60 分間	-

状況		対応
入床時刻がない	入眠時刻が入床時刻の許容範囲内又は許容範囲前	入床時刻 = 入眠時刻
	入眠時刻が入床時刻の許容範囲後又は入眠せず	入床時刻 = 入床時刻の許容範囲上限
入床時刻が許容範囲後		
入眠時刻がない		入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値

【副次評価項目】

電子睡眠日誌項目（入眠潜時、入眠時刻、寝る時間になったときの入床への抵抗感、目が覚めたときの機嫌、起床後の眠気の強さ、夜間起床回数、覚醒時刻、離床時刻）について、各観察時期の変化量をWilcoxon符号付順位和検定により検討した。

育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）及び異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）については、総点とともに下位尺度ごとに各観察時期の変化量をWilcoxon符号付順位和検定により検討した。

結果

有効性

【主要評価項目】

電子睡眠日誌による投与期 I 期の入眠潜時（検証的な解析結果）

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は-30.0分であり、スクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な短縮を認めた（ $P < 0.0001$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。

電子睡眠日誌による入眠潜時の測定値及びスクリーニング期（ベースライン）からの変化量

	例数	測定値*1 [分]	変化量*2 [分]	P値*4
		中央値 (Q1, Q3) *3		
スクリーニング期 (ベースライン)	99	50.0 (35.0, 72.0)	-30.0 (-46.0, -15.0)	<0.0001
投与期 I 期	99	23.0 (15.0, 32.5)		

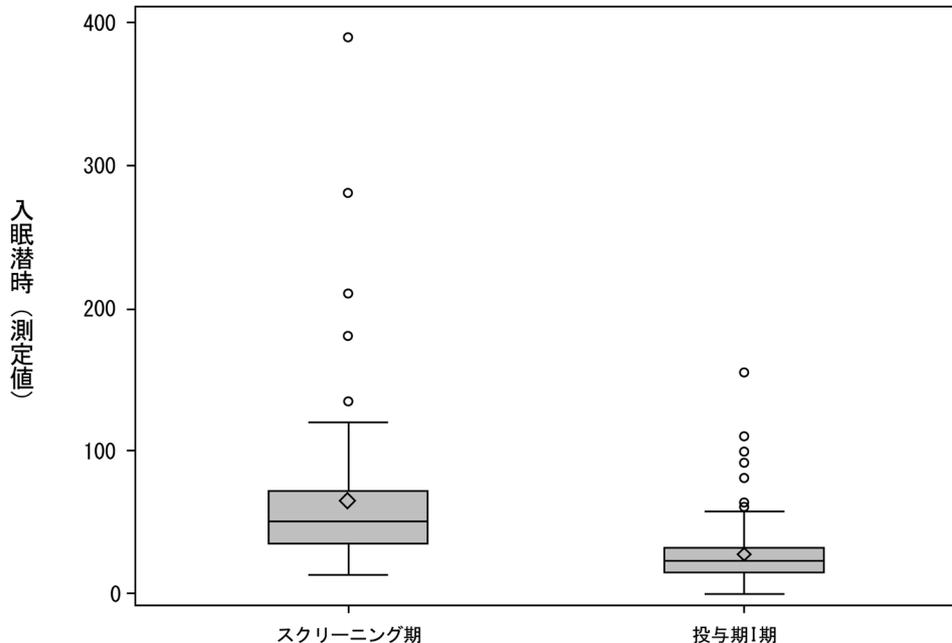
*1：スクリーニング期の後半7日間の入眠潜時の中央値、投与期 I 期終了時又は中止時までの7日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値

*2：変化量=（投与期 I 期最終7日間の中央値）-（スクリーニング期最終7日間の中央値）

*3：Q1は第1四分位数、Q3は第3四分位数

*4：スクリーニング期（ベースライン）との比較、Wilcoxon符号付順位和検定

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）と投与期 I 期の比較（分）



◇：平均値 箱中央の線：中央値 箱：四分位範囲 パー上部：最大値 パー下部：最小値 ○：外れ値
各患者の各来院の代表値は直前の7日間の中央値とした

【副次評価項目】

電子睡眠日誌による各観察時期の入眠潜時の推移

電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、投与 2 週間後から速やかに短縮し、投与期を通じて中央値が-27.5~-31.5 分と、有意な短縮を認めた（ $P < 0.0001$ 、名目上の P 値、Wilcoxon 符号付順位和検定）。

電子睡眠日誌による入眠潜時の測定値及びスクリーニング期（ベースライン）からの変化量

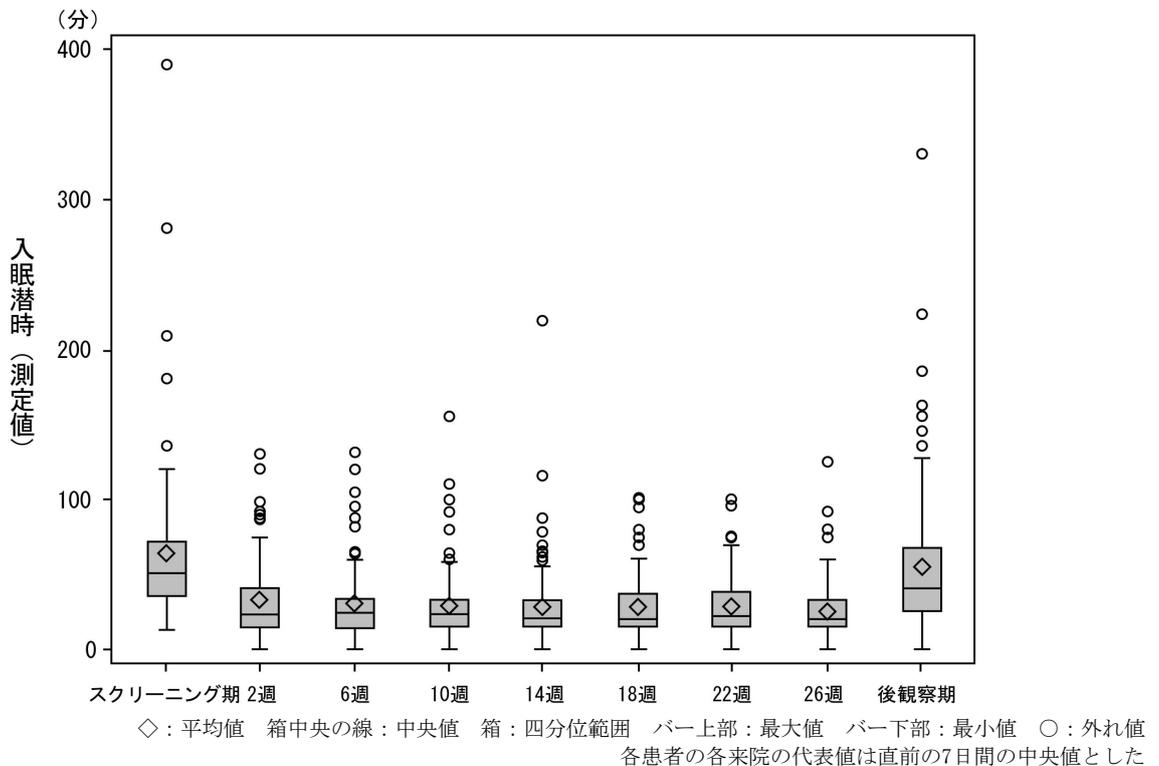
来院 (投与日から)	例数	測定値*1 [分]	変化量*2 [分]	P値*3
		中央値 (最小値, 最大値)		
スクリーニング期 (ベースライン)	99	50.0 (13, 390)	—	—
投与期 I 期	2週間後	23.5 (0, 130)	-27.5 (-293, 107)	<0.0001
	6週間後	24.3 (0, 131)	-30.0 (-285, 53)	<0.0001
	10週間後	23.3 (0, 155)	-30.0 (-330, 40)	<0.0001
投与期 II 期	14週間後	20.0 (0, 220)	-30.0 (-246, 19)	<0.0001
	18週間後	20.0 (0, 100)	-29.0 (-290, 86)	<0.0001
	22週間後	22.3 (0, 100)	-29.0 (-315, 83)	<0.0001
	26週間後	20.0 (0, 125)	-31.5 (-221, 30)	<0.0001
後観察期	94	40.0 (0, 330)	-11.5 (-199, 157)	0.0012

*1: 各来院の直前7日間の中央値

*2: 変化量= (各来院の直前7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

*3: 名目上のP値、スクリーニング期（ベースライン）との比較、Wilcoxon符号付順位和検定

電子睡眠日誌による各観察時期の入眠潜時の推移



電子睡眠日誌による各観察時期の睡眠パラメータの推移

電子睡眠日誌の以下①～⑦の項目について観察時期（投与期から後観察期までの各来院日：2週間後～28週間後）ごとの推移を要約し、評価した。

① 入眠時刻

入眠時刻のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは-31～-44分であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して入眠時刻に有意な差を認めた（ $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。後観察期でも引き続き有意な差を認めた（ $P = 0.0007$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。

② 寝る時間になったときの入床への抵抗感

寝る時間になったときの入床への抵抗感の測定値（平均値）は、スクリーニング期で6.4、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは7.6～8.1であり、スクリーニング期（ベースライン）からの変化量（平均値）は、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは1.2～1.7であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な差を認めた（ $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。後観察期でもこの傾向は持続し有意な差を認めた（ $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。

③ 【参考情報】目が覚めたときの機嫌

目が覚めたときの機嫌の測定値（平均値）は、スクリーニング期で5.9、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは6.5～7.2であり、スクリーニング期（ベースライン）からの変化量（平均値）は、投与期Ⅰ期（6週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは0.8～1.3（ $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な差を認めた。後観察期でもこの傾向は持続し有意な差を認めた（ $P = 0.0002$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。

④ 【参考情報】起床後の眠気の強さ

起床後の眠気の強さの測定値（平均値）は、スクリーニング期で5.4、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは6.4～7.1であり、スクリーニング期（ベースライン）からの変化量（平均値）は、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは1.0～1.7であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な差を認めた（ $P < 0.0001$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。後観察期でもこの傾向は持続し有意な差を認めた（ $P = 0.0014$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。

⑤ 【参考情報】夜間起床回数

夜間起床回数のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量は、投与期Ⅱ期（18週間後及び26週間後）のみでP値が0.05を下回る減少を認めた（ $P = 0.0413$ 及び $P = 0.0358$ 、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）ものの、スクリーニング期（ベースライン）の測定値の平均値及び中央値はそれぞれ0.5回及び0.0回であり、明確な変化が認められなかった。

⑥ 【参考情報】覚醒時刻

覚醒時刻のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは0～-8分であり、投与期Ⅰ期（2週間後）及び投与期Ⅱ期（26週間後）でスクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な差を認めた（ $P = 0.0054$ 及び

P=0.0200、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定)。

⑦【参考情報】離床時刻

離床時刻のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、投与期Ⅰ期（2週間後）から投与期Ⅱ期（26週間後）までは-5~-15分であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して離床時刻に有意な差を認めた（P<0.0001~P=0.0147、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。

【参考情報】育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）

親項目のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は、10週間後で-0.1±4.1及び26週間後で-0.1±4.8（以下同順）、子項目の変化量は-0.6±4.2及び-0.4±3.5、合計の変化量は-0.7±7.1及び-0.5±6.7であり、いずれも明確な変化が認められなかった。

【参考情報】異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）

投与期Ⅰ期（10週間後）におけるⅢ（常同行動）の測定値（中央値）は2.0であり、スクリーニング期と比較して有意な差を認めた（P=0.0322、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。投与期Ⅱ期（26週間後）におけるⅠ（興奮性）、Ⅳ（多動）及びⅤ（不適切な言語）の測定値（中央値）はそれぞれ8.0、10.0、2.0であり、スクリーニング期（ベースライン）と比較して有意な差を認めた（P=0.0094、P=0.0025及びP=0.0125、名目上のP値、Wilcoxon符号付順位和検定）。Ⅱ（無気力）は、各時期において有意な差を認めなかった。

異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）点数の測定値

スケール	来院（投与日から）	例数	中央値（最小値，最大値）	P値 ^{*1}
Ⅰ（興奮性）	スクリーニング期 （ベースライン）	99	11.0（0，38）	—
	投与期Ⅰ期 （10週間後）	99	9.0（0，39）	0.1197
	投与期Ⅱ期 （26週間後）	97	8.0（0，39）	0.0094
Ⅱ（無気力）	スクリーニング期 （ベースライン）	99	8.0（0，44）	—
	投与期Ⅰ期 （10週間後）	99	7.0（0，45）	0.5533
	投与期Ⅱ期 （26週間後）	97	6.0（0，44）	0.1267
Ⅲ（常同行動）	スクリーニング期 （ベースライン）	99	2.0（0，18）	—
	投与期Ⅰ期 （10週間後）	99	2.0（0，20）	0.0322
	投与期Ⅱ期 （26週間後）	97	1.0（0，19）	0.1035
Ⅳ（多動）	スクリーニング期 （ベースライン）	99	15.0（0，40）	—
	投与期Ⅰ期 （10週間後）	99	14.0（0，39）	0.5504

	投与期Ⅱ期 (26週間後)	97	10.0 (0, 39)	0.0025
V (不適切な言語)	スクリーニング期 (ベースライン)	99	3.0 (0, 12)	—
	投与期Ⅰ期 (10週間後)	99	3.0 (0, 12)	0.3078
	投与期Ⅱ期 (26週間後)	97	2.0 (0, 12)	0.0125

*1: 名目上のP値、スクリーニング期 (ベースライン) との比較、Wilcoxon 符号付順位和検定

安全性

副作用は 99 例中 16 例 (16.2%) に発現し、主な副作用は傾眠 5 例 (5.1%)、蛋白尿、尿中ウロビリノーゲン増加及び肝機能検査値上昇が各 2 例 (2.0%) であった (後観察期を含む)。

本試験において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用として投与期 I 期で軽度のねごと及びいびき (1 例 2 件) が認められた。

	メラトニン群 (n=99)	
	件数	例数 (%)
全体	26	16 (16.2)
代謝および栄養障害	1	1 (1.0)
高カリウム血症	1	1 (1.0)
精神障害	4	4 (4.0)
易刺激性	1	1 (1.0)
ねごと	1	1 (1.0)
落ち着きのなさ	1	1 (1.0)
睡眠障害	1	1 (1.0)
神経系障害	6	6 (6.1)
頭痛	1	1 (1.0)
傾眠	5	5 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (1.0)
いびき	1	1 (1.0)
胃腸障害	3	3 (3.0)
腹痛	1	1 (1.0)
悪心	1	1 (1.0)
口内炎	1	1 (1.0)
腎および尿路障害	3	2 (2.0)
蛋白尿	3	2 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (1.0)
疲労	1	1 (1.0)
臨床検査	7	4 (4.0)
好酸球数増加	1	1 (1.0)
尿 pH 上昇	1	1 (1.0)
尿比重増加	1	1 (1.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2 (2.0)
肝機能検査値上昇	2	2 (2.0)

MedDRA version : 21.1

注) 効能又は効果は「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」、用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験（NPC-15-6 試験）安全性の項（前項）参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（実施中）

【目的】

本剤を投与した際の使用実態下での以下の情報の把握、検討を目的とする。

- (1) 安全性
- (2) 性成熟/発達遅延（思春期遅発）への影響

【調査期間】

2021年4月1日～2026年3月31日（5年間）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メラトニン受容体アゴニスト 一般名：ラメルテオン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分は、主として松果体から分泌される内因性メラトニンと同一の化学構造式を持つ。メラトニンは、視床下部の視交叉上核に高発現している2つのメラトニン受容体サブタイプMT₁及びMT₂を活性化する。MT₁受容体は睡眠への導入に関与し、本剤によりMT₁受容体が活性化されることで、催眠作用が誘発されると考えられる。MT₂受容体は概日リズム（24時間周期での脳波やホルモン分泌のリズム）の調節に関与し、本剤によりMT₂受容体が活性化されることで、後退した睡眠相の位相シフトに作用すると考えられる。2つの受容体はメラトニンによって作動し、体内時計のリズムを覚醒から睡眠の相へ切り替える役割がある。

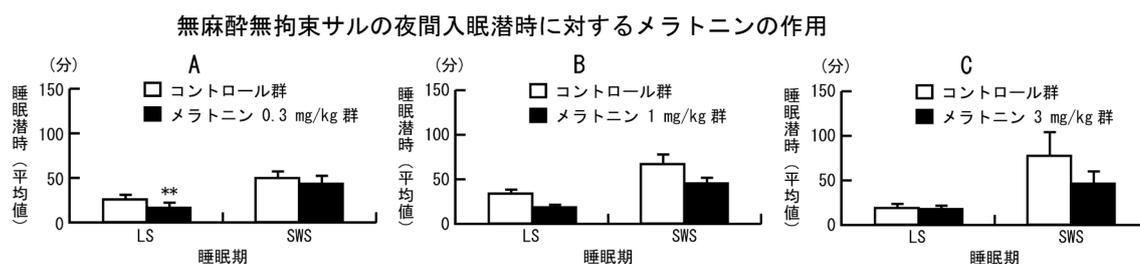
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vivo* 試験

①睡眠に対する作用（サル、単回投与試験）¹³⁾

脳波測定用電極を装着したサル（体重 2.5～4.9kg）の無麻酔無拘束下における睡眠覚醒状態（覚醒、浅いNREM睡眠（LS）、徐波睡眠（SWS）及びレム（REM）睡眠に分類）に対するメラトニン 0.3、1 及び 3mg/kg を投与したときの効果を検討した。12時間明暗サイクル下において、メラトニンを0.5%メチルセルローズ溶液に懸濁後、経鼻カテーテルを鼻から胃内へ挿入し暗期直前の17:50～17:59に投与した。

メラトニン 0.3mg/kg 投与ではLSが確認されるまでの時間が短縮され、入眠潜時の有意な短縮作用が認められた（ $P < 0.01$, paired t-test）。総睡眠時間に対し、メラトニンはいずれの投与量においても有意ではないが増加傾向を示した。



n=6～7、平均±標準誤差

明期（6:00～18:00）/暗期（18:00～6:00）

** $P < 0.01$ vs コントロール群（paired t-test による比較）

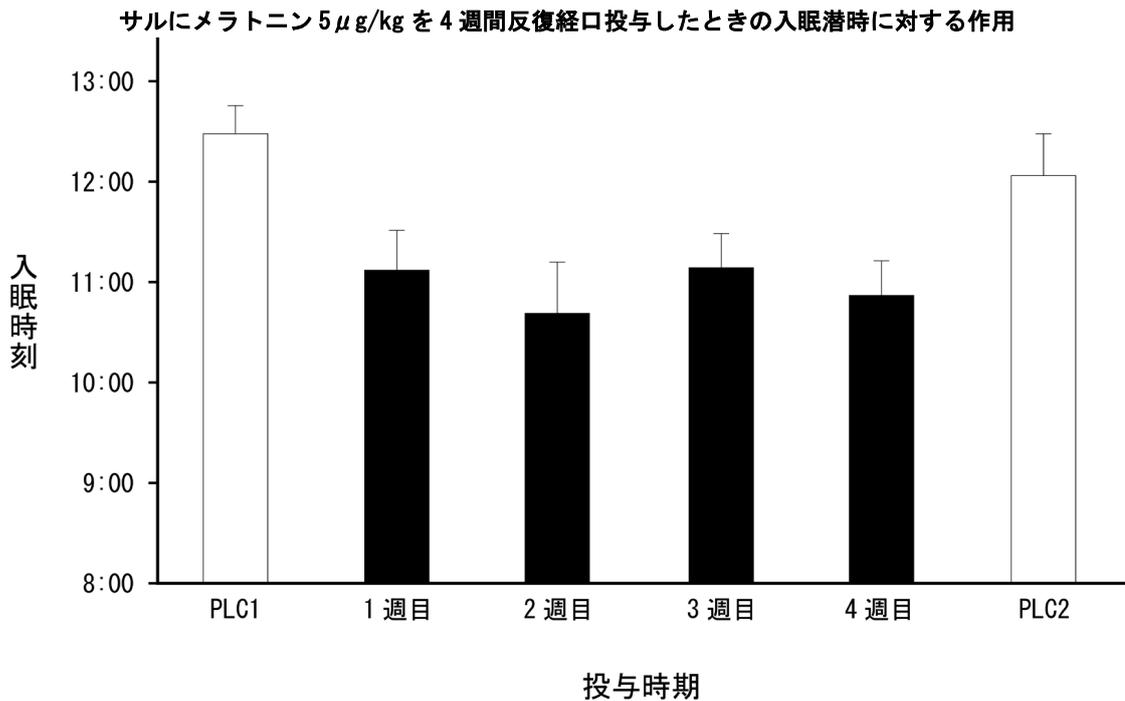
LS：ステージ1及び2を含む浅いNREM睡眠

SWS：ステージ3及び4を含む徐波睡眠

Reprinted from Brain Res., 1027/1-2, Yukuhiro N, *et al.*, Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys/59-66., (2004), with permission from Elsevier.

② 睡眠に対する作用（サル、反復投与試験）¹⁴⁾

4頭のサルにメラトニン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回、暗期開始2時間前に4週間反復経口投与したとき、メラトニン投与後1、2、3及び4週いずれの投与後も有意に入眠潜時を短縮させた ($P<0.05$ 、Fisher's PLSD: 1週間の対照投与に対しメラトニン投与後1、2、3及び4週との比較) が、起床時間には影響を与えなかった。メラトニン投与終了後2日以内にサルの入眠時間及び昼間の活動量はメラトニン投与前のレベルまで回復した。



n=4、平均±標準誤差、 $P<0.05$ 、Fisher's PLSD

明期 (6:00~18:00) / 暗期 (18:00~6:00)

PLC1: 対照投与1週間後の値

PLC2: メラトニン投与終了後対照投与に切り替えて、その1週間後の値

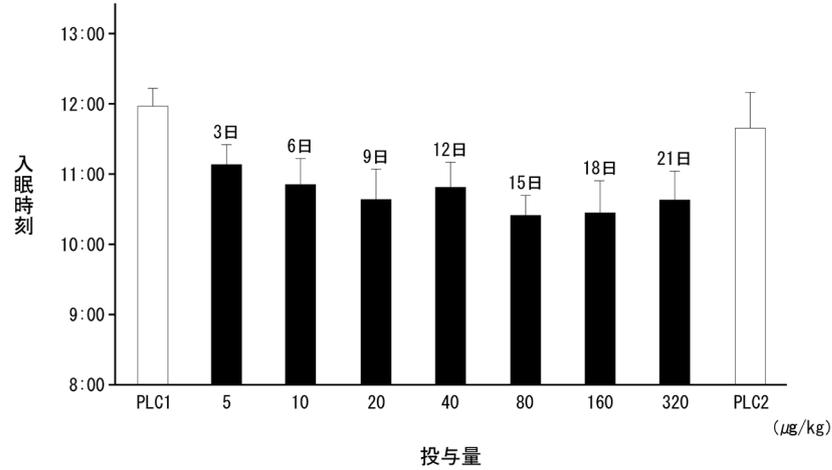
黒棒グラフ: 左からメラトニン投与後1、2、3及び4週間後の値

Reprinted from *Physiol Behav.*, 75/4, Zhdanova IV, *et al.*, Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates/523-9., (2002), with permission from Elsevier.

6頭のサルにメラトニン $5\sim 320$ (5、10、20、40、80、160及び320) $\mu\text{g}/\text{kg}$ を暗期開始2時間前に3日間ごとに漸増経口投与したとき、すべての用量においてメラトニンは入眠潜時を短縮させた ($P<0.05$ vs 対照投与群、fisher's PLSD) が、各投与群間における入眠潜時短縮作用の程度に差は認められなかった。また、メラトニンは起床時間に対しても影響を与えなかった。

メラトニンの投与量に関し、低用量投与群 ($5\sim 20\mu\text{g}/\text{kg}$) と高用量投与群 ($40\sim 320\mu\text{g}/\text{kg}$) との2群に分けて試験成績を解析した結果、低用量投与群の総睡眠時間は増加していたが、夜間の睡眠効率に対しては影響を与えなかった。一方、高用量投与群では夜間の活動量は増加し、睡眠効率の低下と睡眠断片化の増加が認められた。

サルにメラトニン 5~320 (5、10、20、40、80、160 及び 320) $\mu\text{g}/\text{kg}$ を
3 日間ごとに漸増投与したときの入眠潜時に対する作用



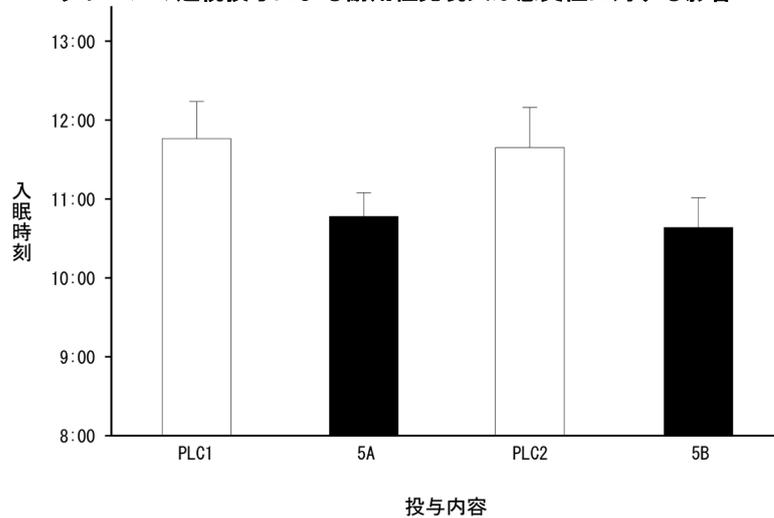
n=6、平均±標準誤差、 $P<0.05$ 、Fisher's PLSD 明期 (6:00~18:00) /暗期 (18:00~6:00)

PLC1:対照投与 3 日間後の値、PLC2:メラトニン投与終了後、対照投与に切り替えてから 3 日間後の値

Reprinted from *Physiol Behav.*, 75/4, Zhdanova IV, *et al.*, Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates/523-9., (2002), with permission from Elsevier.

メラトニンの漸増投与試験終了から 5 日後に再度メラトニン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与したときの入眠潜時短縮作用は、漸増投与前に投与したメラトニン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ の作用と比較したとき、両者におけるメラトニンの入眠潜時短縮作用の程度にはほとんど差が認められなかった。

メラトニンの連続投与による耐用性発現又は感受性に対する影響



n=4、平均±標準誤差、 $P<0.05$ 、Fisher's PLSD

PLC1:対照投与群

5A:漸増投与前メラトニン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時

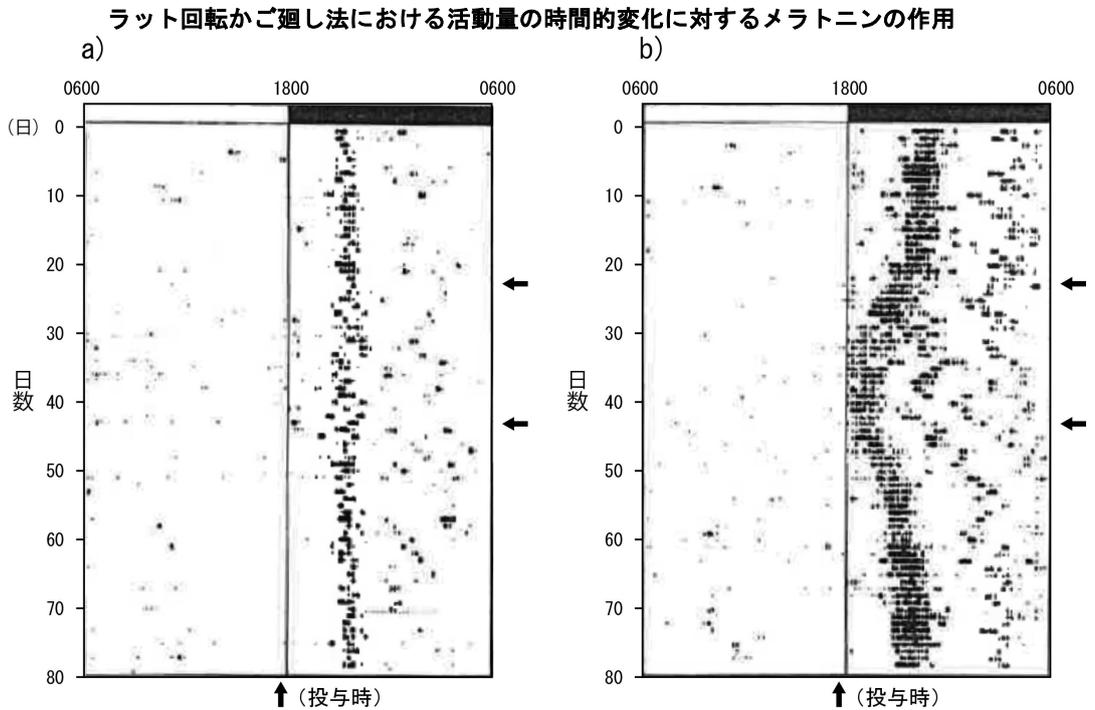
PLC2:メラトニン投与終了後、対照投与に切り替えてから 3 日間後の値

5B:PLC2 後、メラトニン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 再投与時

Reprinted from *Physiol Behav.*, 75/4, Zhdanova IV, *et al.*, Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates/523-9., (2002), with permission from Elsevier.

③睡眠相後退障害モデルにおける作用（ラット、単回経口投与試験）¹⁵⁾

睡眠相後退障害モデルラットを用いて、ラット回転かご廻し法を用いた活動量を指標にして、メラトニンの効果を調べた。1mg/kg を22日間連続投与したとき、暗期（18:00～6:00）に形成されたラットの後退した同調行動リズムはメラトニン投与により前進することが明らかとなった。

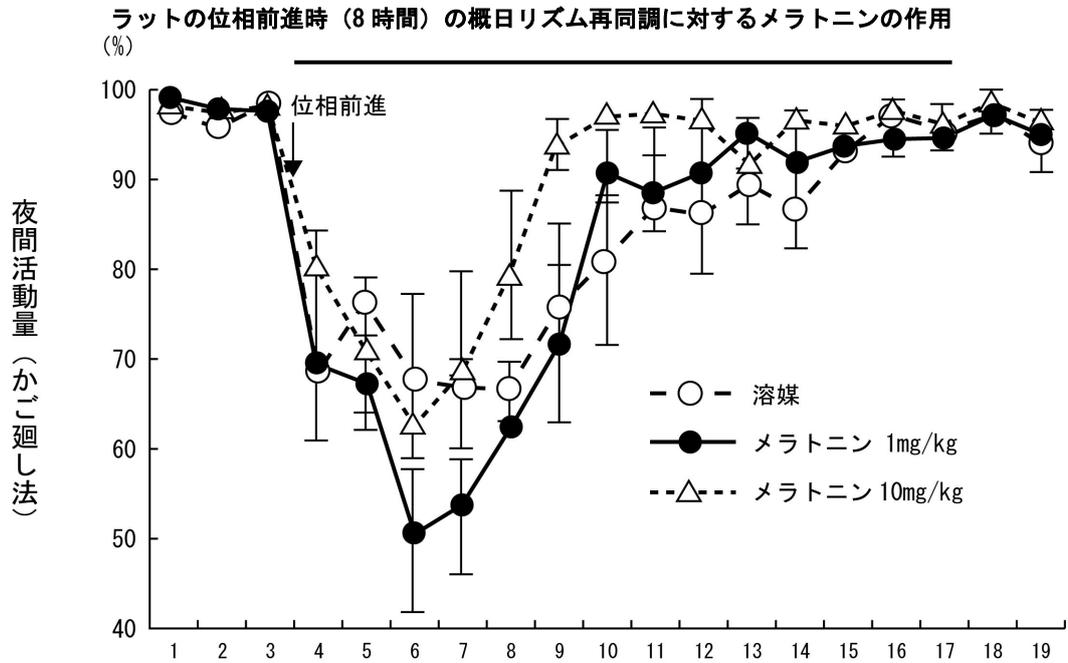


a) 溶媒投与群 b) メラトニン投与群 明期（6:00～18:00）/暗期（18:00～6:00）
 右横矢印：溶媒又はメラトニン1mg/kg投与期間（22日間投与の開始と終了時点）
 下の矢印：暗期の開始30分前にメラトニンを投与した時間帯

Reprinted from *Pharmacol Biochem Behav.*, 46/1, Armstrong SM, *et al.*, Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS)/45-9., (1993), with permission from Elsevier. (改変)

④概日リズムの位相変位に対する作用（ラット）¹⁶⁾

明期（7:00～19:00）/暗期（19:00～7:00）の12時間明暗サイクル下で長期飼育し、8時間明暗サイクルを前進させ、明期（23:00～11:00）/暗期（11:00～23:00）としたラットに対して、暗期直前の10:30～10:55にメラトニン又は溶媒を投与し、ラット回転かご廻し法を用いて運動量を指標にした概日リズムを測定したところ、メラトニン（10mg/kg14日間経口投与）は前進した概日リズムへの再同調を促進させた。



明暗周期前進からの経過日数

各群 n=8、平均±標準誤差

Reprinted from J Biol Rhythms., 20/1, Hirai K, *et al.*, Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats/27-37., (2005), with permission from Sage Publications, Inc. (改変)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

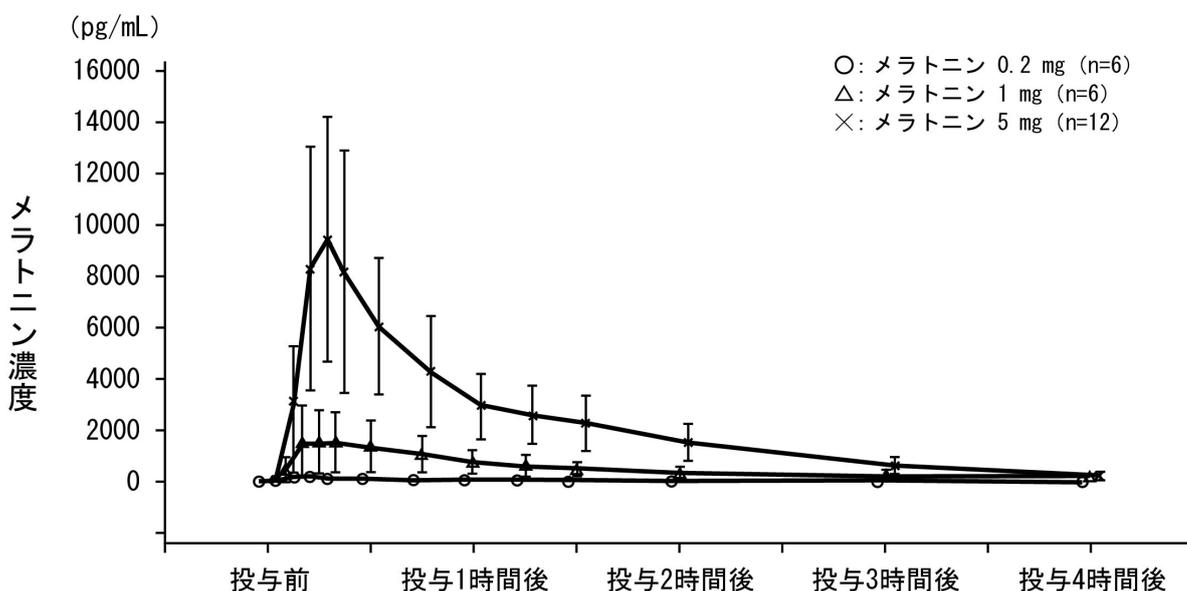
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人、空腹時）⁹⁾

メラトニン 0.2mg を男性 6 例、1mg を男性 6 例、5mg を男性及び女性各 6 例に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。

健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの血清中濃度推移



平均値±標準偏差

健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

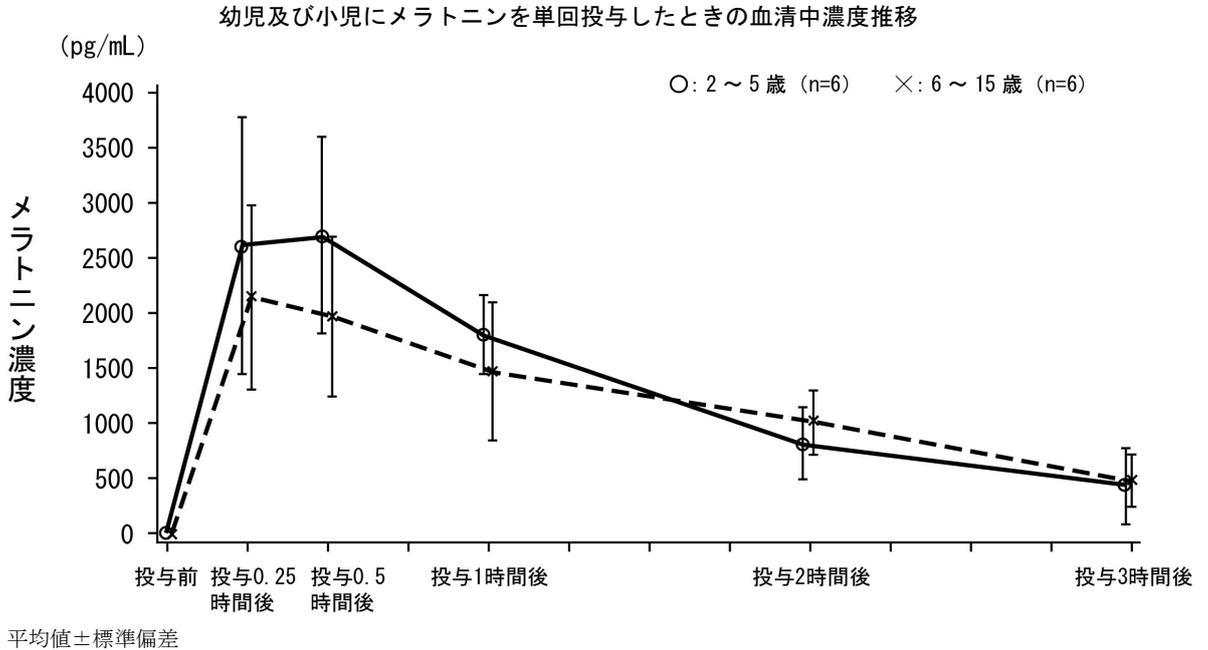
投与量	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10h} (pg·h/mL)	t _{1/2} (hr)
0.2mg	6	266 (142)	0.21 (0.05)	317 (232)	2.46 (1.73)
1mg	6	1920 (1167)	0.32 (0.22)	2225 (1260)	1.41 (0.42)
5mg	12	10315 (5286)	0.28 (0.11)	9810 (4057)	1.13 (0.34)

平均値（標準偏差）

注) 用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。」である。

2) 単回投与（幼児及び小児）¹⁰⁾

メラトニン 0.04mg/kg を 2～5 歳^{注)} の 6 例（投与量 0.5～0.9mg/body）及び 6～15 歳の 6 例（投与量 0.8～3.3mg/body）に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。



幼児及び小児にメラトニンを単回投与したときの薬物動態パラメータ

年齢	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-3h} (pg·h/mL)	t _{1/2} (hr)
全年齢	12	2574 (982)	0.33 (0.12)	3819 (1064)	2.70 (5.11)
2～5 歳	6	2902 (1027)	0.33 (0.13)	4027 (993)	1.39 (1.46)
6～15 歳	6	2246 (900)	0.33 (0.13)	3612 (1183)	4.01 (7.16)

平均値（標準偏差）

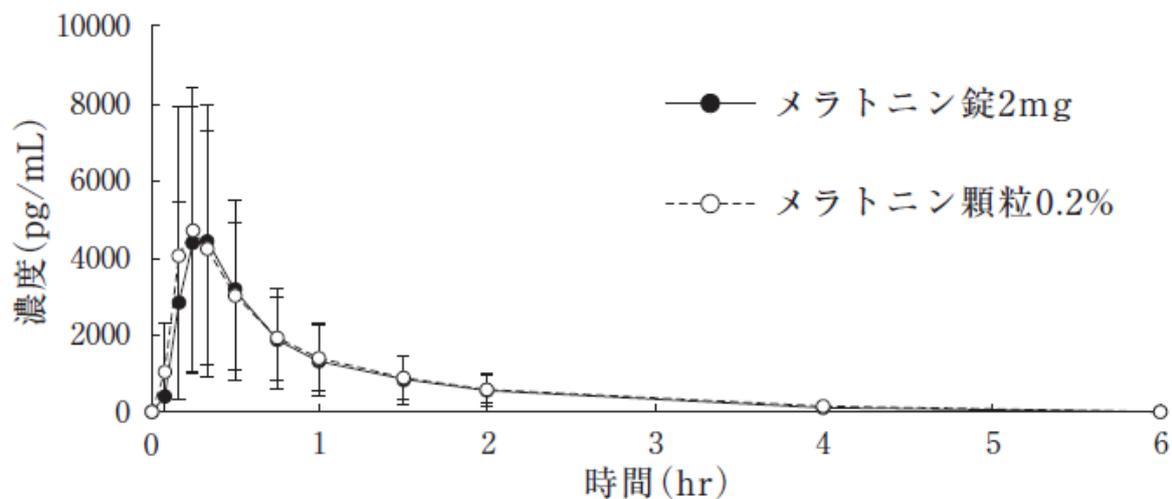
注) 効能又は効果に関連する注意（5.3）は「6 歳未満又は 16 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない（当該年齢の患者を対象とした臨床試験は実施していない。）」である。

用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

3) 生物学的同等性試験¹⁷⁾

健康成人男性 48 例にメラトニン錠 2mg 1 錠及びメラトニン顆粒 0.2% 1g（いずれもメラトニンとして 2mg）をクロスオーバー法により絶食時に単回経口投与したときの血清中メラトニン濃度の濃度推移及び薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_t）は以下のとおりであった。

製剤群別の血清中メラトニン濃度推移



平均値±標準偏差

製剤群別の血清中メラトニン薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} (pg/mL)	AUC_t (pg · hr/mL)
メラトニン錠 2mg	5099.32 (3565.65)	4172.39 (2890.04)
メラトニン顆粒 0.2%	5267.35 (3927.82)	4452.34 (2806.60)

平均値 (標準偏差)

C_{max} 及び AUC_t の対数の平均値の差について 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

メラトニン錠 1mg は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メラトニン錠 2mg を標準製剤としたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

(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⁹⁾

健康成人 6 例を対象とした国内臨床試験（単回投与試験）において、クロスオーバー法でメラトニン 1mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の C_{max} は 15.4% 低下し、 AUC_{0-10h} は 18.7% 増加し、 $t_{1/2}$ は 11.9% 増加した。

2) 併用薬の影響

①フルボキサミン^{註)}（外国人データ）¹⁸⁾

健康成人男性 5 例に対し、フルボキサミン 50mg の経口投与 3 時間後にメラトニン 5mg を経口投与したとき、メラトニンの C_{max} が 1074±507%、AUC が 1635±1023% に増加したとの報告がある。また、 $t_{1/2}$ は単回投与時で 9.4±2.5 時間、併用投与時で 13.4±10.7 時間であった。

なお、キノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン等）は一般的に CYP1A2 を阻害することが知られており、同様の相互作用を生じる可能性がある。

注) フルボキサミンマレイン酸塩投与中の患者への本剤の併用は禁忌である。

②カフェイン（外国人データ）¹⁹⁾

健康成人 12 例に対し、カフェイン 200mg の経口投与 1 時間後にメラトニン 6mg を経口投与し、その 1 時間後及び 3 時間後にカフェイン 200mg を追加投与した試験では、メラトニンの C_{max} が 137% 上昇し、AUC が 120% 増加した。

③喫煙（外国人データ）²⁰⁾

外国人喫煙者 8 例（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、メラトニン 25mg を単回経口投与したとき、投与 90 分後の血清中メラトニン濃度は 2.75±1.04nmol/L であった。また、1 週間の禁煙後にメラトニン 25mg を単回経口投与したとき、投与 90 分後の血清中未変化体濃度は 7.99±2.58nmol/L であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1) 単回投与（健康成人、空腹時）⁹⁾

	投与量及び投与時期		
	0.2mg 空腹時	1mg 空腹時	5mg 空腹時
CL (L/h)	2854.40 (5476.58)	553.77 (296.02)	702.64 (557.25)

平均値（標準偏差）

2) 単回投与（幼児及び小児）¹⁰⁾

	年齢		
	全年齢	2～5 歳 ^{注)}	6～15 歳
CL (L/h)	256.363 (294.936)	147.370 (64.374)	365.356 (398.394)

平均値（標準偏差）

(5) 分布容積

1) 単回投与（健康成人、空腹時）⁹⁾

	投与量及び投与時期		
	0.2mg 空腹時	1mg 空腹時	5mg 空腹時
Vd (L)	2309.34 (1237.78)	1169.95 (762.69)	1311.74 (1537.86)

平均値（標準偏差）

2) 単回投与（幼児及び小児）¹⁰⁾

	年齢		
	全年齢	2～5 歳 ^{注)}	6～15 歳
Vd (L)	471.358 (478.824)	229.496 (172.830)	713.219 (578.046)

平均値（標準偏差）

注) 効能又は効果に関連する注意 (5.3) は「6 歳未満又は 16 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない（当該年齢の患者を対象とした臨床試験は実施していない）」である。

用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（外国人データ）^{21)~24)}

海外で行われた臨床研究の結果より、メラトニン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 2.5~33%と考えられた。

(2) 吸収率（ラット）²⁵⁾

雄ラットにメラトニンを経口投与（10 mg/kg）したときのバイオアベイラビリティは 74.0%であり、この値を肝アベイラビリティと仮定し算出した経口吸収率は 72%であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性（サル）²⁶⁾

妊娠 150~153 日目のサルに³Hメラトニン 1.0 μg を単回静脈投与したとき、投与後 30 分の 7 頭のサルの母体血漿中放射能濃度に対する胎児血漿中放射能濃度の比は、66±5%であった。

(3) 乳汁への移行性（ラット）²⁷⁾

授乳ラットに³Hメラトニン 0.19ng を 20 分間隔で 4 回皮下投与し、最後の皮下投与から 30 分後に授乳を開始したとき、授乳 1 時間後の乳仔の胃内放射能は母ラットの総投与放射能の 13%であり、乳汁中への排泄が示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

全身オートラジオグラフィ（ラット）²⁸⁾

雄性白色ラット及び有色ラットに¹⁴Cメラトニンを単回経口投与（15mg/kg）し、定量的全身オートラジオグラフィにより放射能の組織分布を検討した。

白色ラット及び有色ラットのいずれにおいても、¹⁴Cメラトニンは速やかに吸収されて全身に分布し、投与後 0.25 時間には、膀胱を除く全ての組織で最高放射能濃度を示した。投与後 0.25 時間と比較して投与後 1 時間では、膀胱を除く全ての組織中放射能濃度が速やかに低下し、投与後 24 時間では多くの組織で定量下限未満となった。有色ラットと白色ラットの比較では、ブドウ膜を除くといずれの時点においても血液及び組織中放射能濃度に顕著な差は認められなかった。有色ラットのブドウ膜には放射能の分布が確認されたが、白色ラットでは、眼球組織内に局所的な放射能は認められなかったことから、メラトニン及び/又はその代謝物はメラニンへの親和

性を有するものと示唆されたが、投与 24 時間ではブドウ膜中の放射能濃度は定量下限付近まで減少し、蓄積性は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

メラトニンの *in vitro* におけるヒト血清蛋白結合率は、メラトニン 0.0928~197ng/mL の濃度範囲で約 53%であった (*in vitro* 試験)。

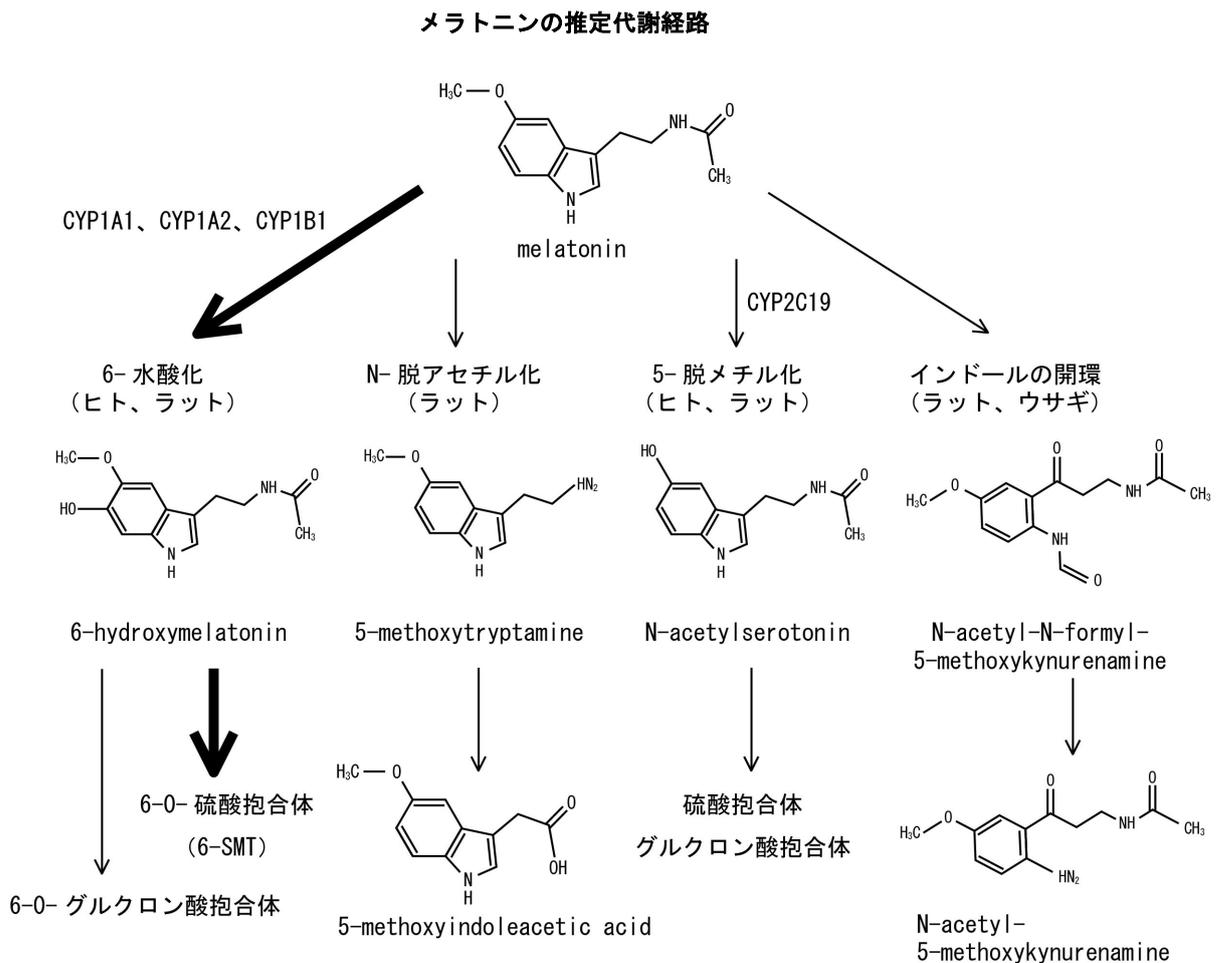
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

ヒトではメラトニンは、6-水酸化され、6-hydroxymelatonin (6-HMT) となる。6-HMT は、約 70%が硫酸抱合を受け 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT) として、約 30%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。6-SMT は、メラトニンの主要代謝物であり、生理活性を持たない化合物である。

一方、メラトニンは 0(5)-脱メチル化され、N-acetylserotonin (NAS) となる。NAS はさらに硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体となり、尿中排泄される。

さらに、マイナーな経路であるが、メラトニンは N-脱アセチル化により 5-methoxytryptamine となり、さらに代謝され、様々な代謝物を生成する。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種³⁰⁾

ヒトでは本剤は主に CYP1A2 により代謝された。その他、CYP1A1、CYP1B1 及び CYP2C19 が代謝に関与している。

2) 肝薬物代謝酵素阻害作用³¹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の特異的な代謝反応に対するメラトニンの可逆的阻害作用及びプレインキュベーション時間依存的な阻害作用を検討した。その結果、メラトニンは $0.5 \mu\text{mol/L}$ まで、いずれの CYP 分子種に対しても、可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) の特異的な代謝反応に対するメラトニンの可逆的阻害作用を検討した。その結果、メラトニンは $0.5 \mu\text{mol/L}$ まで、いずれの UGT 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

3) 肝薬物代謝酵素誘導作用³²⁾

肝臓における薬物代謝酵素 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する誘導作用を評価する目的で、ヒト由来肝細胞にメラトニン (0.005 、 0.05 及び $0.5 \mu\text{mol/L}$) を曝露した後、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の遺伝子 (mRNA) 発現量を測定した。その結果、いずれの薬物代謝酵素においても mRNA の増加率は 100%未満であり、メラトニンは $0.5 \mu\text{mol/L}$ まで酵素誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

雄イヌ (各群 2 例) に絶食下で本剤 0.98 又は 10.30 mg/kg を単回経口投与又は 2.95 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の AUC_t は 0.05 、 3.44 及び $0.81 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ であり、単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は 0.33 h であり、 AUC_t に非線形性が認められた。また、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 16.9% 及び 100% 超であった。経口投与時の AUC_t に非線形性が認められたことは肝臓における初回通過代謝の飽和によるものと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物の 6-SMT は生理活性を持たない。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{30, 33)}

主要代謝物である 6-SMT は、腎臓から尿中排泄される³⁰⁾。

なお、ラットに [^{14}C]メラトニン 5 mg を静脈内又は腹腔内投与したとき、投与 24 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $60\sim 70\%$ 及び $15\sim 20\%$ が排泄された。また、雌ウサギに [^{14}C]メラトニン 7 mg を腹腔内投与したとき、投与 1 時間後までに尿中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 12.4% 及び 0.5% が排泄された³³⁾。

(2) 排泄率⁹⁾

メラトニン 0.2 mg を男性 6 例、 1 mg を男性 6 例、 5 mg を男性及び女性各 6 例に単回経口投与したとき、主要代謝物である 6-SMT は、腎臓から尿中排泄される。メラトニン $0.2\sim 5 \text{ mg}$ を健康成人に投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄量の約 90% が投与後 10 時間までに排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

(1) トランスポーターを介した薬物相互作用 (*in vitro*)³⁴⁾

トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討する目的で、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを強制発現させた培養細胞株を用いた試験を実施した。

P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3によるメラトニンの輸送について評価した結果、P-gp、OATP1B1及びOATP1B3によるメラトニンの輸送は観察されなかった。BCRPによるメラトニンの輸送がわずかに観察されたが、薬物相互作用が懸念される程度ではなかった。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kによる各典型基質の輸送に対するメラトニンの阻害作用を評価した。P-gpでは、メラトニンの存在下において、典型基質の輸送に対する阻害作用は認められなかった。BCRPでは、メラトニンの存在下において、濃度依存的な軽度な阻害が認められ、そのIC₅₀値は115 µmol/Lであった。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kでは、メラトニンは典型基質の輸送に影響を与えなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ)³⁵⁾

睡眠障害を有する透析患者67例に対して、二重盲検下でメラトニン速放錠3mg又はプラセボを12ヵ月投与した。メラトニン群はプラセボ群と比較して、3ヵ月後に睡眠効率及び総睡眠時間の改善がみられ、6ヵ月後に唾液中メラトニン濃度の著明な上昇が認められたが、12ヵ月後には両群間の睡眠パラメータに差はなかったと報告されている。(「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

(2) 肝機能障害患者³⁶⁾

健康成人及び肝硬変患者各22例における日中の内因性メラトニン血清中濃度を測定したとき、健康成人が4.5±0.4pg/mL、肝硬変患者が41.3±11.3pg/mLと約10倍の差があったことが報告された。さらに、健康成人と肝硬変患者各5例にメラトニン10µgを静脈内投与したとき、健康成人と比較して、血清中メラトニン濃度の消失遅延が認められた。(「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

（解説）

本剤の成分に対して過敏症状の既往歴のある患者に対する一般的な注意として設定した。

フルボキサミンマレイン酸塩との相互作用については 10.1 併用禁忌（併用しないこと）を参照すること。（「VII. 1. (4) 2) ①フルボキサミン（外国人データ）」、「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由 (2) 併用注意とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の連用中における投与中止により、神経発達症に伴う諸症状又は睡眠障害の悪化があらわれることがあるので、投与を中止する際には患者の状態を慎重に観察すること。

8.2 投与開始3ヵ月後を目途に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有効性を認めない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。また、その後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で、投与継続の必要性について検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

8.3 眠気、めまい等があらわれることがあるので、患者又は保護者等に対し、機械操作などを行う際には十分に注意を与えること。ただし、危険を伴う機械操作に従事する高齢の小児に対しては、本剤投与中には当該操作を行わないように十分に注意を与えること。

（解説）

8.1 神経発達症では環境の変化に対して適応が困難な例が多く、薬剤の中止が神経発達症に伴う諸症状（易刺激性や多動等）の悪化を招くことがある。また、本剤投与中止により入眠困難の再燃が起こることがある。本剤投与中止時には、神経発達症に伴う諸症状と睡眠障害の悪化について、患者の状態を慎重に観察すること。

なお、国内第Ⅲ相試験において、投与中止後の副作用として睡眠障害（睡眠障害の悪化）1.0%（1/99例）が、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において最終投与日翌日から2週間の後観察期の有害事象として、自閉スペクトラム症（神経発達症に伴う諸症状の悪化）2.0%（4/196例）が報告されている^{5)、6)}。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

8.2 国内第Ⅲ相臨床試験から、投与量の調整及び有効性の確認に3ヵ月程度の期間が必要となった。

また、漫然と投与しないことは、睡眠障害に対する薬物治療における一般的な注意事項として設定した⁶⁾。

8.3 メラトニンの薬理作用から眠気、めまい等のリスクが考えられ、国内臨床試験において傾眠（4.2%）が報告されている。また、成人においてメラトニン5mg²³⁾を投与し60分後に運転コンピュータテストバッテリーで注意、反応時間、集中力及び感覚-運動協調を検討した結果、正常範囲内であったものの、選択的注意に影響が認められた³⁷⁾。

注) 用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。」である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では、腎機能正常者とは異なる内因性メラトニンの濃度推移が報告されていることから、本剤の効果が減弱する可能性がある。なお、腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

(解説)

慢性腎疾患患者 4 群 (eGFR (推算糸球体濾過量) : >80mL/分、60-80mL/分、30-60mL/分、<30mL/分) で内因性メラトニン濃度を比較した結果、eGFR の低下している群ほど内因性メラトニン濃度の日内変動幅が小さいとの報告がある。腎機能障害患者では本剤の効果が減弱する可能性がある³⁸⁾。「VII. 10. (1) 腎機能障害患者 (外国人データ)」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。また、肝機能障害患者では、肝機能正常者とは異なる内因性メラトニンの濃度推移が報告されていることから、本剤の効果が減弱する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

以下のことより、肝機能障害が本剤の効能に影響する可能性がある。

- 肝硬変患者では、内因性メラトニン濃度が肝硬変の進行に伴い上昇し、健康成人 (10.6 ± 1.7pg/mL) と肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 Grade A : 31.2 ± 9.8pg/mL、Grade B : 49.8 ± 12.2pg/mL、Grade C : 94.8 ± 22.6pg/mL) の間で最大で約 10 倍の差があることが報告されている³⁹⁾。
- 肝硬変患者では、静脈内投与された血清中メラトニン濃度の $t_{1/2}$ が 2.1 ~ 2.2 倍に延長することが報告されている³⁶⁾。
- 健康成人では、内因性メラトニン濃度は日中に低下、夜間に上昇する変動リズムを持つが、肝硬変患者では日中でも健康成人と同様には血中濃度が低下しないとの報告がある⁴⁰⁾。

本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害の程度にかかわらず、肝機能障害患者では血中濃度が上昇し、本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。なお、国内臨床試験においては、肝機能障害 (AST 又は ALT が 70 U/L 以上) を合併している患者を登録時に除外している。「VII. 6. 代謝」、「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で胎児の体重低値が、動物実験（ラット）で出生児の体重低値及び体重増加抑制傾向が認められている。

（解説）

ウサギに 300mg/kg/日を投与した際に胎児の体重低値⁴¹⁾が、ラットに 375mg/kg/日を投与した際に出生児の体重低値及び体重増加抑制傾向⁴²⁾が認められたため、設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

（解説）

動物実験（ラット）で、親ラットに皮下注射された³Hメラトニンが、乳汁を通じて乳仔に移行したことが認められた²⁷⁾ため、設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。[5.3 参照]

（解説）

国内臨床試験において、6 歳未満の患者は有効性及び安全性を評価していないため、設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として CYP1A2 により代謝される。その他、CYP1A1、CYP1B1 及び CYP2C19 が代謝に関与している。
[16.4 参照]

（解説）

本剤は CYP1A2 により代謝され、CYP1A1、CYP1B1 及び CYP2C19 が代謝に関与しているが、主として CYP1A2 により代謝されることから、特に CYP1A2 の基質や CYP1A2 の作用に影響を及ぼす薬剤等との併用に注意が必要である³⁰⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩 （ルボックス、デプロメール） [2.2、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強 くあらわれるおそれがある ¹⁸⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 及び CYP2C19 を強力に阻害し、本剤の 代謝が抑制される。

（解説）

- フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）

フルボキサミンマレイン酸塩は、CYP1A2 及び CYP2C19 の阻害剤として知られている。

健康成人にメラトニン 5mg^{注)} 経口投与の 3 時間前にフルボキサミンマレイン酸塩 50mg を投与したとき、メラトニンの C_{max} が 1074±507%、AUC が 1635±1023% に増加したとの報告がある。また、 $t_{1/2}$ は単独投与時で 9.4±2.5 時間、併用投与時で 13.4±10.7 時間であった¹⁸⁾。（「VII. 1. (4) 2) ①フルボキサミン（外国人データ）」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤（キノロン系抗 菌薬（シプロフロキサシン）等）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強 くあらわれるおそれがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を阻 害し、本剤の代謝が抑制される。
カフェイン[16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強 くあらわれるおそれがある ¹⁹⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 の基 質であり、本剤の代謝が抑制され る。
喫煙[16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減 弱するおそれがある ²⁰⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を誘 導し、本剤の代謝が促進される。

（解説）

- CYP1A2 阻害剤（キノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン）等）

キノロン系抗菌薬は一般的に CYP1A2 を阻害することが知られており、相互作用を生じる可能性がある。（「VII. 1. (4) 2) ①フルボキサミン（外国人データ）」の項参照）

- カフェイン

健康成人にメラトニン 6mg^{注)} の経口投与の 1 時間前、1 時間後及び 3 時間後にカフェイン 200mg を経口投与したとき、メラトニンの C_{max} が 137%、AUC が 120% 増加したとの報告がある¹⁹⁾。（「VII. 1. (4) 2) ②カフェイン（外国人データ）」の項参照）

- 喫煙

喫煙により CYP1A2 が誘導されることが知られており、喫煙者を 7 日間禁煙させメラトニン 25mg を経口投与したところ、禁煙前と比較し本剤の血清中濃度が約 2.9 倍と有意に上昇し、AUC も増加したとの報告がある²⁰⁾。（「VII. 1. (4) 2) ③喫煙（外国人データ）」の項参照）

注) 用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(1) 重大な副作用と初期症状

該当なし

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	0.1~1%未満
代謝および栄養		高カリウム血症
精神神経系	傾眠（4.2%）、 頭痛	易刺激性、ねごと、激越、鎮静、落ち着きのなさ、 睡眠障害
呼吸器		いびき
消化器		悪心、腹痛、口内炎
筋・骨格		肩こり
腎・尿路		蛋白尿、血尿
一般・全身		疲労、倦怠感
臨床検査	肝機能検査値上昇	好酸球数増加、尿 pH 上昇、尿比重増加、尿中ウロビリノーゲン増加、AST 増加

(解説)

患者対象の国内臨床試験^{5)、6)、8)}でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

(参考)

NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験、NPC-15-6 試験（後観察期を含む）にて確認されたメラトニン群における副作用一覧（併合）

副作用	メラトニン群	
	(308 例)	
	件数	例数 (%)
全体	52	34 (11.0)
代謝および栄養障害	1	1 (0.3)
高カリウム血症	1	1 (0.3)
精神障害	5	5 (1.6)
激越	1	1 (0.3)
易刺激性	1	1 (0.3)
ねごと	1	1 (0.3)
落ち着きのなさ	1	1 (0.3)
睡眠障害	1	1 (0.3)
神経系障害	22	19 (6.2)
頭痛	8	8 (2.6)
傾眠	14	13 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3)
いびき	1	1 (0.3)
胃腸障害	4	4 (1.3)
腹痛	1	1 (0.3)
悪心	2	2 (0.6)
口内炎	1	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.3)
筋骨格硬直	1	1 (0.3)
腎および尿路障害	5	3 (1.0)
血尿	1	1 (0.3)
蛋白尿	4	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (0.6)
疲労	1	1 (0.3)
倦怠感	1	1 (0.3)
臨床検査	10	7 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3)
好酸球数増加	1	1 (0.3)
尿 pH 上昇	1	1 (0.3)
尿比重増加	1	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	4	4 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (0.3)
鎮静合併症	1	1 (0.3)

MedDRA version: 21.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外における健康成人を対象とした臨床研究において、メラトニン投与によりプロラクチンが増加したとの報告がある。

(解説)

健康成人男性 (21~33 歳) 10 例にプラセボ又はメラトニン 5mg^{注)} を午後 5 時に 4 日間経口投与するクロスオーバー試験において、プラセボ投与と比較し統計学的な差はなかったもののプロラクチンの増加が認められたという報告⁴³⁾と、健康成人女性 (25~29 歳) 7 例に対し黄体期中期にプラセボ又はメラトニン 2mg を午後 4 時と 8 時に経口投与する二重盲検試験において、プラセボ投与と比較しプロラクチン濃度が上昇したとの報告⁴⁴⁾がある。これらの報告ではプロラクチン増加に関連した有害事象は認められていない。

以上のことから、プロラクチン増加に関連した有害事象への留意を促すため、記載した。

注) 用法及び用量は「通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 4mg を超えないこと。」である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用⁴⁵⁾

マウスを用いた Irwin 試験^{*1}において、メラトニンを 8、16、64、128、及び 256mg/kg の用量で腹腔内投与した。メラトニンは 8mg/kg で行動に影響を及ぼさなかった。軽度の鎮静が 16mg/kg で認められた。128mg/kg では、恐れ、反応性、筋緊張及び体温の低下を示した。256mg/kg では、鎮静が増強し体温低下は重度であり、また軽度の散瞳が認められた。64mg/kg 未満では、これらの影響持続時間は 15 分と短かったが、それより高用量（128 及び 256mg/kg）では約 120 分まで持続した。

*1 マウスを用いて、被験薬が中枢神経系にもたらす行動及び生理的影響を定量的に評価する安全性薬理試験。

2) 循環器系に対する作用⁴⁶⁾

麻酔下のヒヒにメラトニン 0.3~0.4mg/kg を静脈内投与し、血圧、心拍数、心電図、放射性核種心室造影法で左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、一回拍出量、心拍出量及び左室駆出率に対するメラトニンの作用を投与後 60 分にわたって測定した。メラトニンは投与直後に心拍出量を増加させ、投与直後と 30 分後に左室駆出分画率を増加させたが、投与後 60 分には回復した。心電図を含むその他の検査項目に変化は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用⁴⁷⁾

ラットにメラトニン 5mg/kg を 1 日 1 回、45 日間腹腔内投与し、体重、心重量、動脈血酸素飽和度 (SaO₂%)、心拍数 (HR) 及び平均血圧 (MBP) に対する作用を検討した。SaO₂%、HR、MBP は頸動脈に挿入したカテーテルを用いて測定した。メラトニンはいずれの測定項目にも影響を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{48), 49)}

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg) *	概略の致死量 LD ₅₀ (mg/kg)	結果
マウス ⁴⁸⁾ (MF1)	経口	—	1250	投与量 400mg/kg (マウス、ラット) : 四肢の血管拡張、立毛、眼瞼下垂、筋弛緩、 自発運動の減少、運動失調、死亡動物におい て正向反射・踏み直り反射・後肢の同側屈筋 反射の低下、体温の低下、呼吸困難
	静脈	—	472	
ラット ⁴⁸⁾ (SD)	経口	—	>3200	
	静脈	—	356	
雌雄イヌ ⁴⁹⁾ (ビーグル)	経口	1000	>1000	投与量 1000mg/kg : 投与後 1~2 時間より、吐 物、結膜の充血、潮紅、歩行異常、振戦、摂 餌量・体重の減少

* : マウス及びラットについて、論文中に投与量の記載なし

(2) 反復投与毒性試験^{50~54)}

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
雌雄ラット (SD)	経口 4 週間 (1 回/日) ⁵⁰⁾	0 (溶媒)、 15、75、375	無毒性量 : 雌雄 投与量 375mg/kg/日 ^{*1} 4 週間反復投与毒性試験にて評価。 投与量 375mg/kg/日 : 黒色便、肝 UDP-GT 酵素活性の高 値、尿ビリルビン陽性 (雌)、肝臓重量の高値 (雌)
	経口 13 週間 + 休薬 4 週間 ⁵¹⁾	0 (溶媒)、 15、75、375	無毒性量 : 雄 投与量 75mg/kg/日、雌 投与量 15mg/kg/日 投与量 ≥ 75mg/kg/日 (雌) : グルコース・総コレステロー ル・リン脂質の高値 (雌)、卵巣黄体の減少 (雌) 投与量 375mg/kg/日 : 黒色便、総コレステロール・リン脂 質の高値 (雄)、尿ビリルビン陽性、甲状腺の褐色化、甲 状腺・肝臓重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈 着・肥大、小葉中心性肝細胞肥大、副腎束状帯の皮質細胞 の空胞化、卵胞嚢胞、腔粘膜上皮細胞の変性・壊死 回復性 : あり (甲状腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈着を除く)
	経口 26 週間 (1 回/日) ⁵²⁾	0 (溶媒)、 15、75、375	無毒性量 : 雄 投与量 75mg/kg/日、雌 投与量 75mg/kg/日 投与量 ≥ 75mg/kg/日 (雌) : 副腎重量の低値 (雄)、甲状 腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈着 (雄) 投与量 375mg/kg/日 : 黒色便、総コレステロール・リン脂 質の高値、尿ビリルビン陽性、甲状腺・肝臓重量の高値、 甲状腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈着 (雌)、甲状腺濾胞上皮 細胞の肥大 (雄)、小葉中心性肝細胞肥大、副腎束状帯の皮 質細胞の空胞化

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 4週間 + 休薬4週間 ⁵³⁾	0 (溶媒)、 15、75、 375→150 ^{*2}	無毒性量：雌雄 投与量 75mg/kg/日 投与量 375→150mg/kg/日：黒色便、赤血球数・ヘモグロビン濃度・網状赤血球率の低値 (雄)、ヘマトクリット値の低値、血小板数の高値、ALT・γ-GTP の高値 (雄)、肝臓の陥凹巣 (雄)、小葉中心性肝細胞肥大 (雄)、小葉辺縁性肝細胞変性 (雄)、褐色色素貪食マクロファージの浸潤 (雄)、肝細胞内グリコーゲンの増加 (雄)、胸腺の萎縮 (雄)、骨髓造血細胞の減少 (雄)、副腎皮質束状帯脂肪滴の減少 (雄) 心電図検査：異常所見なし 回復性：あり
	経口 39週間 ⁵⁴⁾	0 (溶媒)、 15、75、 250→150 ^{*3}	無毒性量：雌雄 投与量 15mg/kg/日 死亡：投与量250mg/kg/日 (雌1例) (嘔吐、流延、黒色便、自発運動の低下、摂餌量・体重減少、黄疸、肝臓の白色斑、肝硬変、胆汁栓、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大を伴う褐色色素沈着、精細管萎縮に伴う間質細胞の増加、精巣上体管・前立腺の萎縮) 投与量≥75mg/kg/日：甲状腺重量の高値 (雌)、甲状腺濾胞上皮細胞で褐色色素沈着 投与量250→150mg/kg/日：嘔吐、流延、黒色便、摂餌量・体重の減少、血小板数・ALT・γ-GTPの高値、尿中ビリルビン高値 (雄)、尿中カリウムの低値 (雌)、甲状腺重量の高値 (雄)、肝臓重量の高値 (雌)、精巣重量の低値 (雄)、甲状腺の黒色化・大型化、肝臓の黄色化 (雄)、胸水貯留 (雄)、膵臓周辺組織の水腫 (雄)、十二指腸潰瘍 (雄)、精巣・前立腺の小型化 (雄)、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、淡明化肝細胞巣、胆管上皮の空胞化、肝硬変 (雄)、胆汁栓 (雄)、精細管萎縮に伴う間質細胞の増加 (雄)、精巣上体管・前立腺の萎縮 (雄)、膵臓周囲組織の水腫 (雄)、十二指腸の糜爛・潰瘍 (雄) 心電図検査：異常所見なし

*1：375mg/kg/日群で認められた所見は薬物代謝酵素誘導による適応反応と考察されており、毒性的意義が低いと判断されている。

*2：375mg/kg/日では毒性症状により投与継続が困難となったため、第15日以降の投与量を150mg/kg/日に変更した。

*3：250mg/kg/日では毒性症状により投与継続が困難となったため、雄は第217日、雌は第209日以降の投与量を150mg/kg/日に変更した。

(3) 遺伝毒性試験^{55) ~ 57)}

細菌を用いた復帰突然変異試験では突然変異誘発性は認められなかった。また、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 細胞株を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットにおける骨髓小核試験のいずれにおいても染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）⁴²⁾

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 2 週間～交配期間 (1 回/日) 雌：交配前 2 週間～妊娠 6 日 (1 回/日)	0、15、 75、375	投与量 375mg/kg：黒色便、甲状腺の褐色化、発情周期の延長（雌）、発情回数の低値（雌） 精子検査及び生殖能検査で異常はなし	親動物（一般毒性）： 75 親動物（生殖能）： 雄 375、雌 75

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）^{41)、42)}

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌ラット (SD) ⁴²⁾	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、15、 75、375	親動物： 投与量 375mg/kg：黒色便、体重増加量・摂餌量の低値 胎児への影響なし	親動物（一般毒性）： 75 胚・胎児発生：375
雌ウサギ (NZW) ⁴¹⁾	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0、30、 100、300	親動物： 死亡：投与量 100mg/kg* (1 例) 投与量 300mg/kg：潮紅、黒色便、体重・摂餌量の低値 胎児： 投与量 300mg/kg：胎児体重の低値、胸骨分節の癒合	親動物（一般毒性）： 100 胚・胎児発生：100

*：投薬と関連のない偶発的な死亡と判断されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）⁵⁸⁾

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、15、 75、375	親動物： 投与量 375mg/kg：潮紅、黒色便、体重増加量・摂餌量の低値、甲状腺の褐色化 F1 出生児： 投与量 375mg/kg：体重・体重増加量の低値（生後 21 日）	親動物（一般毒性）： 75 F1 出生児の発生：75

4) 幼若ラットを用いた試験 (ラット) ⁵⁹⁾

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌雄ラット (SD) 1週齢	経口	4週間 (1回/日)	0、15、 75、375	死亡：投与量 375mg/kg (雄 6/12 例、 雌 3/12 例) 投与量 375mg/kg：自発運動の低下、 体重の低値、網膜萎 (雌)、白血球数 (リンパ球、好塩基球、大型非染色 球) の低値 (雌)、ALT・グルコース・ 尿素窒素の高値、α1 グロブリンの低 値、A/G の高値 (雄)、α2 グロブリ ンの低値 (雄)、TP・TG の低値 (雌) 発育分化検査、感覚機能検査において 影響なし	75

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 血漿ホルモンに対する影響 (ラット) ⁶⁰⁾

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
雌雄ラット (SD)	経口 2週間 (雄) 3週間 (雌)	0 (溶媒)、 15、75	一般状態、体重、性周期に異常なし。 雌雄のTSH、T ₃ 及びT ₄ 、雄のFSH、LH及びテストステロン、 雌のプロラクチン及びコルチコステロンに対して薬物投 与の影響はなし*1。

*1：雌雄の成長ホルモン、雄のプロラクチン及びコルチコステロン、雌のFSH及びLHについては個体値のばらつきが大きく、薬物投与の影響は明らかではなかった。

2) 不純物の変異原性の評価 ⁶¹⁾

試験	試験方法	結果
メラトニンの 不純物の 変異原性評価	<i>in silico</i>	本剤の原薬製造工程由来の不純物及び製剤中に存在が予想される分解生成物について <i>in silico</i> における変異原性評価を行った結果、不純物 A 及び製剤中の不純物 B について変異原性の警告構造が認められた。不純物 A については、合成工程において除去され、本剤中の不純物 A の含有量は変異原性不純物の毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく許容摂取量以下に管理を行うとされている。不純物 B については、メラトニン代謝経路でラットやヒト生体内でメラトニンより生成される不純物であり、代謝活性化系の存在化において実施された遺伝毒性試験において遺伝毒性は認められていないこと、ラットを用いた毒性試験において前がん病変を示唆する変化は認められていないこと等から、遺伝毒性の懸念は低く、本剤中の不純物 B の含有量は構造決定の閾値以下に管理するとされている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：2年（顆粒剤）、36箇月（錠剤）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈顆粒〉

20.1 ボトル包装品を分包した場合は、遮光して保存すること。

〈錠〉

20.2 PTPシートから取り出した後は、遮光して保存すること。

本剤は光に対して不安定である。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

（医療関係者向けWEBサイト：<https://nobelpark.jp/>へ掲載）

その他の患者向け資材：「メラトベル[®]を服用されるお子さんと保護者の方へ」

「正しい服用方法と保管について」

（医療関係者向けWEBサイト：<https://nobelpark.jp/>へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ラメルテオン

7. 国際誕生年月日

2020年3月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メラトベル® 顆粒小児用0.2%	2020年3月25日	30200AMX00439000	2020年5月20日	2020年6月23日
メラトベル® 錠小児用1mg	2025年3月14日	30700AMX00060000	2025年5月21日	2025年7月24日
メラトベル® 錠小児用2mg	2025年3月14日	30700AMX00061000	2025年5月21日	2025年7月24日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2020年3月25日～2028年3月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

名 称	メラトベル®顆粒小児用0.2%	
包 装	100g [瓶]	
統一商品コード	846114015	
GS1コード	調剤包装単位コード(01)	04987846114091
	販売包装単位コード(01)	14987846114012
HOT(13桁)番号	1279368010101	
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1190028D1026	
レセプト電算コード	622793601	

名 称	メラトベル®錠小児用1mg	
包 装	100錠 [10錠(PTP)×10]	
統一商品コード	846114114	
GS1コード	調剤包装単位コード(01)	04987846114190
	販売包装単位コード(01)	14987846114111
HOT(13桁)番号	1298697010101	
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1190028F1027	
レセプト電算コード	622986901	

名 称	メラトベル [®] 錠小児用 2mg	
包 装	100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]	
統一商品コード	846114213	
GS1 コード	調剤包装単位コード (01)	04987846114299
	販売包装単位コード (01)	14987846114210
HOT (13 桁) 番号	1298703010101	
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1190028F2023	
レセプト電算コード	622987001	

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引 用 文 献

- 1) 柳原万里子, 他. 成人病と生活習慣病. 2018; 48(8): 853-857
- 2) 高橋三郎, 他 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院. 2014; 31-85
- 3) 松澤重行. 精神科. 2014; 24(6): 637-643
- 4) 堀内史枝, 他. 精神神経学雑誌. 2016; 118(6): 410-416
- 5) 承認時評価資料: NPC-15-5試験 自閉スペクトラム症を有する睡眠障害の小児を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.5.1-1)
- 6) 承認時評価資料: NPC-15-6試験 神経発達症を有する睡眠障害の小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.5.2-1)
- 7) Dubocovich ML, *et al.* Pharmacol Rev. 2010; 62(3): 343-380 (PMID: 20605968)
- 8) 承認時評価資料: NPC-15-2試験 神経発達症に伴う睡眠障害を有する日本人小児を対象とした国内第Ⅱ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.4.2-1)
- 9) 承認時評価資料: NPC-15-1試験 日本人健康成人における薬物動態を検討した国内第Ⅰ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.3.1-1)
- 10) 承認時評価資料: NPC-15-4試験 日本人小児における薬物動態を検討した国内第Ⅱ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.3.1-2)
- 11) 承認時評価資料: NPC-15-3試験 日本人健康成人男性における概日リズム位相に及ぼす影響を検討した国内第Ⅰ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.5.4-1)
- 12) 承認時評価資料: NPC-15-7試験 日本人健康成人におけるQT/QTcを検討した国内第Ⅰ相試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要5.3.5.4-2)
- 13) Yukuhiro N, *et al.* Brain Res. 2004; 1027(1-2): 59-66 (PMID: 15494157)
- 14) Zhdanova IV, *et al.* Physiol Behav. 2002; 75(4): 523-529 (PMID: 12062316)
- 15) Armstrong SM, *et al.* Pharmacol Biochem Behav. 1993; 46(1): 45-49 (PMID: 8255922)
- 16) Hirai K, *et al.* J Biol Rhythms. 2005; 20(1): 27-37 (PMID: 15654068)
- 17) 承認時評価資料: NPC-15-9試験 錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験 (2025年3月14日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 18) Härtter S, *et al.* Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(1): 1-6 (PMID: 10668847)
- 19) Härtter S, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2003; 56: 679-682 (PMID: 14616429)
- 20) Ursing C, *et al.* Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(3): 197-201 (PMID: 15824912)
- 21) Fourtillan JB, *et al.* Biopharm Drug Dispos. 2000; 21(1): 15-22 (PMID: 11038434)
- 22) Andersen LP, *et al.* BMC Pharmacol Toxicol. 2016; 17: 8 (PMID: 26893170)
- 23) DeMuro RL, *et al.* J Clin Pharmacol. 2000; 40(7): 781-784 (PMID: 10883420)
- 24) Di WL, *et al.* N Engl J Med. 1997; 336(14): 1028-1029 (PMID: 9091795)
- 25) Yeleswaram K, *et al.* J Pineal Res. 1997; 22(1): 45-51 (PMID: 9062870)
- 26) Reppert SM, *et al.* Pediatr Res. 1979; 13(6): 788-791 (PMID: 113767)
- 27) Reppert SM, *et al.* Endocrinology. 1978; 102(2): 582-588 (PMID: 743980)
- 28) 社内資料: NPC-15 雄性白色及び有色ラットに単回経口投与した際の体内分布試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.3-4)

- 29) Morin D, *et al.* Pharmacology. 1997; 54: 271-275 (PMID : 9380773)
- 30) Ma X, *et al.* Drug Metab Dispos. 2005; 33: 489-494 (PMID : 15616152)
- 31) 社内資料 : NPC-15 CYP分子種及びUGT分子種特異的代謝活性に対する阻害作用 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-3)
- 32) 社内資料 : NPC-15 ヒト凍結肝細胞を用いた酵素誘導試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.2.6-2)
- 33) Kopin IJ, *et al.* J Biol Chem. 1961; 236: 3072-3075 (PMID : 14458327)
- 34) 社内資料 : NPC-15 トランスポーター発現細胞を用いたトランスポーター阻害評価及びMDR1、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3基質評価 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.2.6-3)
- 35) Russcher M, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2013; 76: 668-679 (PMID : 23432361)
- 36) Iguchi H, *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54: 1025-1027 (PMID : 7061695)
- 37) Suhner A, *et al.* J Travel Med. 1998; 5(1): 7-13 (PMID : 9772309)
- 38) Koch BC, *et al.* Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(2): 513-519 (PMID : 19767630)
- 39) Chojnacki C, *et al.* Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(9): 392-397 (PMID : 22814406)
- 40) Steindl PE, *et al.* Ann Intern Med. 1995; 123(4): 274-277 (PMID : 7611593)
- 41) 社内資料 : NPC-15 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.5.2-3)
- 42) 社内資料 : NPC-15 ラット胚・胎児発生に関する試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.5.3-1)
- 43) Kostoglou-Athanassiou I, *et al.* Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(1): 31-37 (PMID : 9509065)
- 44) Terzolo M, *et al.* Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39(2): 185-191 (PMID : 8370131)
- 45) Guardiola-Lematre B. Advances in pineal research. 1991; 351-363
- 46) Bosman H, Dormehl IC, Hugo N. J Pineal Res. 1991; 11(3-4): 179-181 (PMID : 1795227)
- 47) Sarihan ME, Parlakpınar H, Ciftci O. Eur J Pharmacol. 2015; 762: 214-220 (PMID : 25962665)
- 48) Sugden D. J Pharmacol Exp Ther. 1983; 227(3): 587-591 (PMID : 6655558)
- 49) 社内資料 : NPC-15 イヌ急性毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.1-2)
- 50) 社内資料 : NPC-15 ラット4週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.2-1)
- 51) 社内資料 : NPC-15 ラット13週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.2-2)
- 52) 社内資料 : NPC-15 ラット26週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.2-3)
- 53) 社内資料 : NPC-15 イヌ4週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.2-4)
- 54) 社内資料 : NPC-15 イヌ39週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.2-5)
- 55) 社内資料 : NPC-15 復帰突然変異試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.3.1-1)
- 56) 社内資料 : NPC-15 ハムスター染色体異常試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.3.1-2)
- 57) 社内資料 : NPC-15 ラット骨髄小核試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.3.2-1)
- 58) 社内資料 : NPC-15 ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.5.3-1)
- 59) 社内資料 : NPC-15 幼若ラット4週間毒性試験 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.5.4-1)
- 60) 社内資料 : NPC-15 ラット血漿ホルモンに対する影響 (2020年3月25日承認、申請資料概要4.2.3.7-1)

- 61) 社内資料: NPC-15 不純物8物質の *in silico* による変異原性評価 (2020年3月25日承認、申請資料概要4. 2. 3. 7-2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における発売状況（2025年1月現在）

国名	販売名	製造販売業者	発売年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
各国	Slenyto	Neurim Pharmaceuticals	2018年9月	徐放錠剤	1mg 5mg	自閉スペクトラム症（ASD）及び <u>スミス・マギネス症候群</u> の症状を呈する小児及び <u>青年期（2歳から18歳）の不眠症</u>	通常、1日2mgを入床の30分から1時間前に服用する。
各国	Circadin	Neurim Pharmaceuticals	2007年6月	徐放錠剤	2mg	<u>55歳以上の原発性不眠症</u>	1日1錠、食後、入床1時間から2時間前に服用する。
各国※	Melatonin AGB ほか	AGB-Pharma ほか	2019年12月 ほか	<u>錠剤</u> ほか	1mg 2mg 3mg 4mg 5mg	<u>成人の時差障害</u>	1～5mgを最大5日間、目的地での入床時に服用する。

ただし、下線部の効能又は効果は日本において承認されていない。また、破線部の剤形は日本と異なる。

※：各国で承認条件に違いがある

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資材なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

メラトベル[®]顆粒小児用 0.2%の簡易懸濁法における通過性試験及び吸着性試験

方 法 : メラトベル[®]顆粒小児用 0.2% (薬剤) をディスペンサーに 0.5g 又は 2.0g を入れ、55℃の温湯を 20mL 加えた。5分静置後、ディスペンサーを 90° 15 往復横転し、懸濁しているか確認した。懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、更に 20mL の水をディスペンサーで注入して洗い込み、残存を確認した。

薬剤 (0.5g) が接触するチューブ表面積の大きい経鼻胃管 6Fr 及び胃瘻管 14Fr (シャフト長 4.5cm) を用いてチューブ通過前後の薬液濃度を薬剤の定量法 (HPLC 法) に準じて測定し、ディスペンサー及びチューブへの吸着性を確認した。

使用機器 :

名称	品名	メーカー	
ディスペンサー*	テルフィード ED シリンジ ED-20A51	テルモ	
チューブ	アトム栄養カテーテル GS3Fr、 40cm	アトムメディカル	
	アトム栄養カテーテル GS4Fr、 40cm		
	アトム栄養カテーテル GS5Fr、 40cm		
	アトム栄養カテーテル GS6Fr、 60cm		
	胃瘻管	MIC 栄養チューブ 14Fr、シャフト 長 0.8cm	アバノス
		MIC 栄養チューブ 14Fr、シャフト 長 4.5cm	

*: 胃瘻管には MIC 栄養チューブ付属のシリンジを使用した。

結 果 : <懸濁性> 投与量にかかわらず、いずれも容易に懸濁した。
<通過性及び残存> 0.5g/20mL 懸濁液及び 2g/20mL 懸濁液ともにいずれのチューブでも抵抗なく通過し、残存はほとんどなかった。
<吸着性> ディスペンサー及びチューブに対していずれも吸着は認められなかった。

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料：「適正使用のお願い」（医療関係者向け WEB サイト：<https://nobelpark.jp/> へ掲載）

・患者向け資料：「メラトベル®を服用されるお子さんと保護者の方へ」「正しい服用方法と保管について」

（医療関係者向け WEB サイト：<https://nobelpark.jp/> へ掲載）

・メラトベル®顆粒小児用 0.2%配合変化試験成績 <各種飲料水及び服薬補助ゼリーとの配合変化>

保存条件：ガラス容器中で室温・室内散光下にて1時間保存

測定項目：外観；色調、懸濁、不溶物などの変化を肉眼観察により評価した。

残存率(%)；配合直後の定量値を100%として残存率を算出した。

配合嗜好品：下記の表参照

配合比：メラトベル®顆粒小児用 0.2% 0.5g（メラトニン 1mg）に各配合嗜好品 50mL（服薬補助ゼリーは 15mL）

を加え配合し攪拌

配合嗜好品	外観			残存率 (%)
	配合直前	配合直後	1時間後	
「サントリー南アルプスの天然水」 ミネラルウォーター	無色の澄明な液	わずかに白色懸濁した液	わずかに白色懸濁した液	99.8
「エビアン」ミネラルウォーター	無色の澄明な液	わずかに白色懸濁した液	わずかに白色懸濁した液	100.1
「Welch's」オレンジ 100	橙色の濁った液	変化なし	変化なし	97.4
「Welch's」ピンクグレープフルーツ 100	黄赤色の濁った液	変化なし	変化なし	99.6
「Welch's」グレープ 100	紫色の濁った液	紫色の懸濁液	紫色の懸濁液	98.8
ポンアップルジュース	淡黄色の澄明な液	わずかに懸濁した 淡黄色の液	わずかに懸濁した 淡黄色の液	102.6
カゴメトマトジュース	赤色の濁った液	変化なし	変化なし	101.2
明治おいしい牛乳	白色の液	変化なし	変化なし	102.2
濃いめの「カルピス」	白色の液	変化なし	変化なし	99.9
New ヤクルト	淡黄白色の液	変化なし	変化なし	103.1
健康ミネラル麦茶	褐色の澄明な液	わずかに懸濁した褐色の液	わずかに懸濁した褐色の液	104.1
おくすり飲めたね（チョコレート味）*	暗褐色のゼリー	わずかに白色懸濁した 暗褐色のゼリー	わずかに白色懸濁した 暗褐色のゼリー	100.1

*：服薬補助ゼリー

