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
に係る医薬品リスク管理計画書

ノーベルファーマ株式会社

（別紙様式２）

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 に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	**有効成分**	メラトニン
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	**薬効分類**	871190
提出年月日		令和8年10月16日	

1.1. 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	性成熟/発達遅延（思春期遅発）	なし
傾眠		
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

各項目の内容はRMP本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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、提供
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

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノーベルファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	**薬効分類**	871190
再審査期間	① 8年 ②③2025年3月14日～2028年3月24日（残余期間）	**承認番号**	①30200AMX00439000 ②30700AMX00060000 ③30700AMX00061000
国際誕生日	2020年3月25日		
販売名	①メラトベル顆粒小児用0.2% ②メラトベル錠小児用1mg ③メラトベル錠小児用2mg		
有効成分	メラトニン		
含量及び剤型	①1g中にメラトニン2mgを含有する顆粒剤 ②1錠中にメラトニン1mgを含有する錠剤 ③1錠中にメラトニン2mgを含有する錠剤		
用法及び用量	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。		
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		
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。		
備考	2025年3月14日に「メラトベル錠小児用1mg」、「メラトベル錠小児用2mg」の剤形追加承認を取得		

変更の履歴
前回提出日 2025年12月19日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の改訂 2. 特定使用成績調査の実施計画書及び実施要綱の改訂（軽微な変更）
変更理由： 1. メラトベル添付文書5.3項の削除に伴う最新DIへの差し替えのため。 2. 調査業務受託会社の社名・住所変更のため。

１．　医薬品リスク管理計画の概要

１．１ 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（6又は8週間投与）において、本剤投与中止後に有害事象として、自閉症スペクトラム障害（神経発達症に伴う諸症状の悪化）2.0%（4/196例）が、また国内第Ⅲ相試験（26週間投与）において、本剤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）が認められた。神経発達症の特性を踏まえ、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の発現リスクが否定できないことから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による当該事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドにおいて注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験成績から、本剤投与を中止した場合の神経発達症に伴う諸症状又は睡眠障害の悪化の発現リスクが考えられる。特に神経発達症又は睡眠障害を専門としない医師が使用する場合に、臨床試験で認められた投与中止後の安全性及び有効性並びに投与中止の検討方法について情報提供する必要があるため、資材を作成・配布して適正使用を促す。
傾眠	
	重要な特定されたリスクとした理由： メラトニンの薬理作用から傾眠が起こる可能性があり、本剤の国内第Ⅱ相試験（4週間投与）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（6又は8週間投与）及び国内第Ⅲ相試験（26週間投与）において、傾眠の有害事象が、本剤投与群4.9%（15/308例）、プラセボ群3.0%（2/66例）報告されていることから、傾眠を重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による傾眠の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、

	通常の医薬品安全性監視活動を介して危険な機械操作等による事故に関する情報を含め広く情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにおいて注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 眠気から危険な機械操作等による事故につながる可能性もあるため、情報提供を行うことにより、傾眠に付随する事故等の発生を防ぎ、安全性を確保する。
重要な潜在的リスク	
性成熟/発達遅延（思春期遅発）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 現時点で健康成人への投与において、プロラクチン増加[1), 2)]、黄体形成ホルモン減少[3)]の報告があるが、国内臨床試験において、性成熟/発達遅延に関する有害事象の発現は認められていないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。 1) Kostoglou‐Athanassiou I, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(1): 31-7 2) Terzolo M, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39(2): 185-91 3) Voordouw BC et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74(1): 108-17
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤によるヒトにおける性成熟/発達遅延（思春期遅発）に関連する副作用及び発現頻度が明確でないため、特定使用成績調査により情報を収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項において注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 本剤の投与対象患者が思春期又は思春期前であるため、医療従事者に対しメラトニンに関する非臨床試験及び公表文献等について情報提供を行い、適正使用を促す。
重要な不足情報	
なし	

１．２ 有効性に関する検討事項

なし

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
	【安全性検討事項】 性成熟/発達遅延（思春期遅発） 【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 【実施計画】 登録期間　　：2021年4月1日～2024年1月31日（2年10ヵ月間） 調査期間　　：2021年4月1日～2027年9月30日（6年6ヵ月間） 目標症例数　：200症例（安全性解析対象症例数） 実施方法　　：中央登録方式 観察期間　　：本剤投与開始時から2年間（1年間毎）の観察を行う。 調査方法　　： EDC 【症例数設定の根拠】 安全性検討事項である性成熟/発達遅延（思春期遅発）に関して、治験（NPC-15-5試験）でのプロラクチン関連有害事象の発現割合は1.5%であった。本調査におけるプロラクチン関連有害事象の発現割合を1.5%と仮定した場合、200例の収集によりプロラクチン関連有害事象の発現割合の95%信頼区間上限が3.2%以下であることを示すことが可能なため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 1.安全性定期報告時 安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。 2.再審査申請時 再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 1.新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 2.新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否を検討する。

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 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
【安全性検討事項】 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） 【目的】 医療従事者に該当の安全性検討事項について、早期検出に繋がる情報を提供するため。 【具体的な方法】 本剤納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書報告時及び再審査申請時 実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂又は情報提供手段の変更を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時及び再審査申請時
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
【安全性検討事項】 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 【目的】 患者やその家族に本剤のリスク等を情報提供し、適正使用を促すため。 【具体的な方法】 本剤納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書報告時及び再審査申請時 実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂又は情報提供手段の変更を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時及び再審査申請時

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１ 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2021年2月提出）
特定使用成績調査	200症例（安全性解析対象症例数）	・安全性定期報告時 ・再審査期間終了時	実施中	再審査期間終了時

５．２ 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
なし				

５．３ リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材「適正使用のお願い」の作成、配布	安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中
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	安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中