Nobelpharma

日本標準商品分類番号 871190

医薬品リスク管理計画（RMP）

―― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。――

適正使用のお願い

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

薬価基準収載

メラトベル® 顆粒小児用0.2% 錠小児用1mg・2mg

Melatobel® granules 0.2%, tablets 1mg・2mg for pediatric

メラトニン

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）



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］

ノーベルファーマ株式会社

目次

本資材は、医薬品リスク管理計画（RMP）におけるリスク最小化活動の一環として作成されたものです。電子添文に記載されている「禁忌を含む注意事項等情報」の中から、医薬品医療機器総合機構から指示を受けた箇所を抜粋して作成しています。メラトベル®顆粒小児用0.2%、メラトベル®錠小児用1mg・2mg（以下、本剤）の適正使用に関しましては、最新の電子添文をご確認ください。

禁忌について …… 3

効能又は効果／効能又は効果に関連する注意について …… 4

用法及び用量／用法及び用量に関連する注意について …… 6

重要な基本的注意について …… 7

特定の背景を有する患者に関する注意について …… 8

相互作用について …… 9

その他の注意／取扱い上の注意について …… 11

付録：国内臨床試験における主な結果について …… 12

引用文献 …… 18

禁忌について

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］

【ご処方に際してのお願い】

◆ 下記の薬物と併用した際に本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるので、本剤と併用しないでください。

● **フルボキサミンマレイン酸塩**

本剤の主要代謝酵素CYP1A2及びCYP2C19を強力に阻害することで、本剤の代謝が抑制され、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあります。

健康成人にメラトニン5mg注)の経口投与の3時間前にフルボキサミン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ります。$t_{1/2}$は単独投与時で9.4±2.5時間、併用投与時で13.4±10.7時間でした[1)]。

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。

効能又は効果／効能又は効果に関連する注意について[1／2]

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
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注）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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 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注）に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与してください。なお、神経発達症の診断の実施にあたっては、問診における生育歴を含む丁寧な現病歴の聴取、診察での行動観察、身体的疾患を除外するための医学的検査及び知能検査を含む心理検査の実施、必要に応じて評価尺度を用いた評価や学校などの関係者からの情報の収集等を行ってください。

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

神経発達症群とは[2,3]

発達期に発症する一群の疾患である。この障害は典型的には発達期早期、しばしば小中学校入学期に明らかとなり、個人的、社会的、学業、又は職業における機能の障害を引き起こす発達の欠陥により特徴づけられる。なお、神経発達症群には、下記の7つの診断分類が含まれる。

[DSM-5における7つの診断分類]

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder)	社会的コミュニケーション及び対人的相互反応の持続的な欠陥に加えて、行動、興味又は活動における限定的、反復的な様式によって特徴づけられる。
注意欠如・多動症 (Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder)	不注意、まとまりのなさ、及び/又は多動性−衝動性が障害レベルに達することで特徴づけられる。
知的能力障害群 (Intellectual Disabilities)	全般的精神機能の欠如によって特徴づけられる。
コミュニケーション症群 (Communication Disorders)	言語、会話及び社会コミュニケーションの発達及びその使用における欠陥、又は会話の正常な流暢さや発語の運動産出の障害によって特徴づけられる。
限局性学習症 (Specific Learning Disorder)	読字、書字、算数の基礎的な学習技能を身につけることの困難さが持続的で支障をきたすほどであることによって特徴づけられる。
運動症群 (Motor Disorders)	発達性協調運動症、常同運動症及びチック症群を含んでいる。発達性協調運動症は、協調運動技能の獲得や遂行に欠陥があり、日常生活の活動に支障をきたすほどの不器用及び運動技能の緩慢さ又は不正確さとして現れる。常同運動症は、反復し、駆り立てられているような、目的のないようにみえる運動を持ち、それらが社会的、学業的又は他の活動を妨げる。チック症群は、運動性又は音声チックの存在により特徴づけられ、それらは、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動性の動き又は発声である。
他の神経発達症群 (Other Neurodevelopmental Disorders)	臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こす神経発達症に特徴的な症状が優勢であるが、神経発達症の診断分類の中のどの疾患の基準も完全には満たさない場合に適用される分類である。

効能又は効果／効能又は効果に関連する注意について[2／2]

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 本剤の投与対象となる睡眠障害の分類は、主としてDSM-5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」になります。これらに該当する患者で、入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導を実施し、入眠潜時の延長を認める患者に投与してください。

[DSM-5における定義と診断基準[2,3]]

● **不眠障害の入眠困難**

不眠障害は、睡眠の開始や維持が困難であるという訴えを伴った、睡眠の量と質に関する不満足感を示すもので、診断基準は下記のとおりである。このうち、就床時における睡眠の開始困難を伴うものを入眠困難という。

A）睡眠の量または質の不満に関する顕著な訴えが、以下の症状のうち1つ(またはそれ以上)を伴っている:
1. 入眠困難(子どもの場合、世話する人がいないと入眠できないことで明らかになるかもしれない)
2. 頻回の覚醒、または覚醒後に再入眠できないことによって特徴づけられる、睡眠維持困難(子どもの場合、世話する人がいないと再入眠できないことで明らかになるかもしれない)
3. 早朝覚醒があり、再入眠できない。

B）その睡眠の障害は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、教育的、学業上、行動上、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
C）その睡眠困難は、少なくとも1週間に3夜で起こる。
D）その睡眠困難は、少なくとも3カ月間持続する。
E）その睡眠困難は、睡眠の適切な機会があるにもかかわらず起こる。
F）その不眠は、他の睡眠-覚醒障害(例：ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠ー覚醒障害、睡眠時随伴症)では十分に説明されず、またはその経過中にのみ起こるものではない。
G）その不眠は、物質(例：乱用薬物、医薬品)の生理学的作用によるものではない。
H）併存する精神疾患および医学的疾患では、顕著な不眠の訴えを十分に説明できない。

● **概日リズム睡眠-覚醒障害群の睡眠相後退型**

概日リズム睡眠-覚醒障害群の診断基準は下記のとおりである。このうち、主要睡眠時間帯が希望する睡眠覚醒時間に対して時間的に遅れ、その結果、不眠や過剰な眠気などの症状を示すものを睡眠相後退型という。

A）持続性または反復性の睡眠分断の様式で、基本的には、概日機序の変化、または内因性概日リズムとその人の身体的環境または社会的または職業的スケジュールから要求される睡眠ー覚醒スケジュールとの不整合による。
B）その睡眠の分断は、過剰な眠気または不眠、またはその両者をもたらしている。
C）その睡眠の障害は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

◆ 小児の睡眠障害の治療では睡眠衛生指導が最も重要です。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）の程度の把握に役立ちます。また、寝る前の決まりごとを作る入眠儀式などの患者に合った行動療法的治療の実施についてもご検討ください。
本剤投与中は、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」などを使用し、睡眠衛生指導や、可能な場合には行動療法的治療を実施するようにしてください。また、保護者には本剤投与中は継続して睡眠衛生を保つようご指導願います。

用法及び用量／用法及び用量に関連する注意について

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 本剤服用により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤服用中のお子さんと保護者に対し、一時起床時の活動が眠気によって妨げられないよう、作業等の予定がある際は服用しないようご指導願います。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、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の確認には1週間以上の観察を要すると考えられました。そのため、効果不十分で本剤の増量を行う際には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ようにしてください。

7. 用法及び用量に関連する注意
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]

【ご処方に際してのお願い】

◆ 国内第Ⅰ相試験（健康成人6人を対象とした単回投与試験）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、$AUC_{0\text{-}10h}$は18.7%増加、$t_{1/2}$は11.9%増加したとの報告があります。本剤服用中のお子さんと保護者に対し、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けるようご指導願います。

重要な基本的注意について

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]

【ご処方に際してのお願い】

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（6又は8週間投与）において、最終投与翌日から2週間の後観察期に有害事象として、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、また国内第Ⅲ相試験（26週間投与）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）が認められており、投与を中止する際にはより慎重に観察してください。
- 国内第Ⅲ相試験（26週間投与）において、投与量の調整及び有効性の確認期間として3ヵ月程度を要することが認められました。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、漫然と投与しないようにしてください。
- 上記の試験において、入床や覚醒・離床に関わる患者の機嫌及び様子が投与開始から14週後ないし22週後まで経時的に改善し、また、基礎疾患に基づく問題行動が投与開始から26週後まで経時的に減少しました注)。そのため、これらの問題を呈している患者においては、入眠潜時の改善や安全性のみではなく、これらの問題の改善と安定についても定期的に観察・評価した上で、投与継続の必要性について検討してください。

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」です。

8. 重要な基本的注意

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年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。

【ご処方に際してのお願い】

- 本剤服用中に眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤服用中のお子さんと保護者等に対し、本剤投与中は高い所に登るなどの遊びや行動、自転車などの乗り物の運転など事故につながる可能性のある機械操作や遊戯を行う場合には十分に注意するようご指導願います。
  また、電動工具などの危険を伴う機械操作に従事する高年齢のお子さんに対しては、本剤服用中には当該操作を行わないようご指導願います。

特定の背景を有する患者に関する注意について

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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]

【ご処方に際してのお願い】

- 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おり[5]、本剤を投与した場合に本剤の効果が減弱する可能性があります。腎機能障害患者に対し、本剤の投与を行う場合には、十分ご留意願います。
- 腎機能別に分けた4群（eGFR※：>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の悪化に伴い、内因性メラトニン濃度の日内変動幅が小さくなるとの報告があります[5]。

※：Cockcroft-Gault式による

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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]

【ご処方に際してのお願い】

- 肝機能障害患者に本剤を投与した場合、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ります[6]。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おり[7]、本剤を投与した場合に本剤の効果が減弱する可能性があります。肝機能障害患者に対し、本剤の投与を行う場合には、十分ご留意願います。
- 肝硬変患者の内因性メラトニン濃度は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）とでは、最大で約10倍の差があったとの報告があります[7]。
  また、肝硬変患者にメラトニンを静脈内注射したとき、健康成人と比較して血清中メラトニンの$t_{1/2}$は2.1～2.2倍に延長したとの報告があります[6]。

相互作用について［1／2］

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]

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[1)]。	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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 下記の薬物と併用した際に本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるので、本剤と併用しないでください。

● **フルボキサミンマレイン酸塩**

本剤の主要代謝酵素CYP1A2及びCYP2C19を強力に阻害することで、本剤の代謝が抑制され、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあります。

健康成人にメラトニン5mg[注)]の経口投与の3時間前にフルボキサミン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ります。$t_{1/2}$は単独投与時で9.4±2.5時間、併用投与時で13.4±10.7時間でした[1)]。

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。

相互作用について［2／2］

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］

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[9]。	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[10]。	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。

【ご処方に際してのお願い】

◆ 下記の薬物等と併用した際に本剤の作用が強くあらわれる、もしくは、減弱する可能性があるので、併用する際は注意して投与してください。

● **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、本剤の主要代謝酵素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ります[8]。

● **カフェイン**

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、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあります。

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ります[9]。

● **喫煙**

本剤の主要代謝酵素CYP1A2を誘導し、本剤の代謝が促進され、本剤の作用が減弱するおそれがあります。

喫煙者を7日間禁煙させメラトニン25mg[注]を経口投与したところ、禁煙前と比較し血清中濃度が約2.9倍と有意に上昇し、AUCも増加したとの報告があります[10]。

◆ 本剤と本剤以外のメラトニン含有製品（個人輸入している海外医薬品やサプリメント等）の併用は行わないようご留意願います。

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。

その他の注意／取扱い上の注意について

15. その他の注意

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[11,12]。

【ご処方に際してのお願い】

- 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ります。
- 21～33歳の男性、10例の健康成人を対象として、メラトニン5mg[注)]を4日間投与した結果、プラセボと比較し投与後にプロラクチンの増加が認められ、夜間の増加も認められたものの、統計学的な有意差はなかったことが報告されています[11]。
- 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があります[12]。

なお、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ませんでした。

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。

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。

【ご処方に際してのお願い】

- 本剤は光に対し不安定なため、ボトル包装品を分包した場合及びPTPシートから取り出した後は、遮光して保存してください。

付録：国内臨床試験における主な結果について［1／6］

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料であるため紹介いたします。
「禁忌を含む注意事項等情報」等は、最新の電子添文をご参照ください。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（検証試験）[13)]

［承認時評価資料］

本試験は、メラトベル®顆粒小児用0.2%を用いて実施された臨床試験です。

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
（プラセボ群66例、メラトニン1mg群65例、メラトニン4mg群65例）

方 法 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、メラトニンとして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。電子睡眠日誌*4での入眠潜時を主要評価項目とし、メラトニン1mg及び4mgのプラセボに対する有効性及び安全性を検証した。

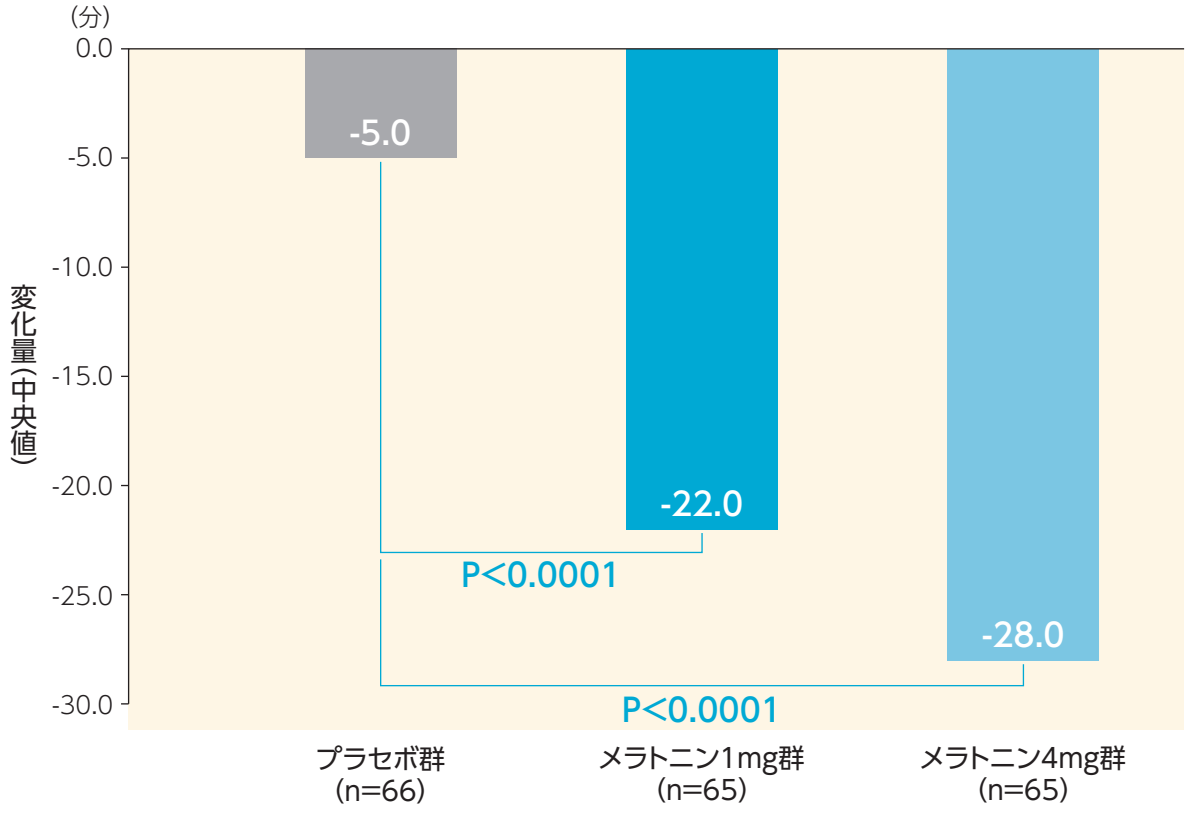
*1：スクリーニング期の後半7日間、すなわち無作為化直前の7日間のうち、入眠潜時が30分間以上の日が3日以上であった患者について、無作為化期に移行した。
*2：無作為化期の治験薬は、中央登録による最小化法を用いた動的割付けとし、割付け因子は2因子（スクリーニング期の後半7日間の入眠潜時の中央値「50分間未満／50分間以上」、ラメルテオンの治療歴「なし／あり」）とした。
*3：オープンラベル期については、「1週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。オープンラベル期を終了した後、後観察期（14日間）として治験薬投与を行わずに観察した。
*4：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。

● 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ました（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**



Steel検定（プラセボ群との比較）

付録：国内臨床試験における主な結果について［2／6］

【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）

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ました（いずれもP<0.0001、名目上のP値、Steel検定）。

▼ **睡眠活動量計による睡眠パラメータ（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=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

*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

【副次評価項目】〈参考情報〉睡眠活動量計による睡眠パラメータ（総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、中途覚醒時間）

睡眠活動量計による総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、中途覚醒時間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（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ました（P=0.0072、名目上のP値、Steel検定）が、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ませんでした（Steel検定）。

▼ **睡眠活動量計による睡眠パラメータ（総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、中途覚醒時間）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）
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
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
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
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

4. 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
6. 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。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
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。

付録：国内臨床試験における主な結果について［3／6］

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%)に認められ、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%)でした。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は認められず、投与中止に至った副作用はメラトニン4mg群で65例中、傾眠1例(1.5%)でした。
オープンラベル期では、副作用は193例中10例(5.2%)に認められ、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%)でした。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認められませんでした。

	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

国内第Ⅲ相試験（検証試験）[14)]

［承認時評価資料］

本試験は、メラトベル®顆粒小児用0.2%を用いて実施された臨床試験です。

対 象 神経発達症を有する睡眠障害の6～15歳の小児99例

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、メラトニンとして1mgより開始し、適宜増減*2可にて1mg、2mg又は4mgを182日間［I期70日（10週）間、II期*3112日（16週）間］投与した。電子睡眠日誌*4での入眠潜時を主要評価項目とし、メラトニンの有効性及び安全性を検討した。

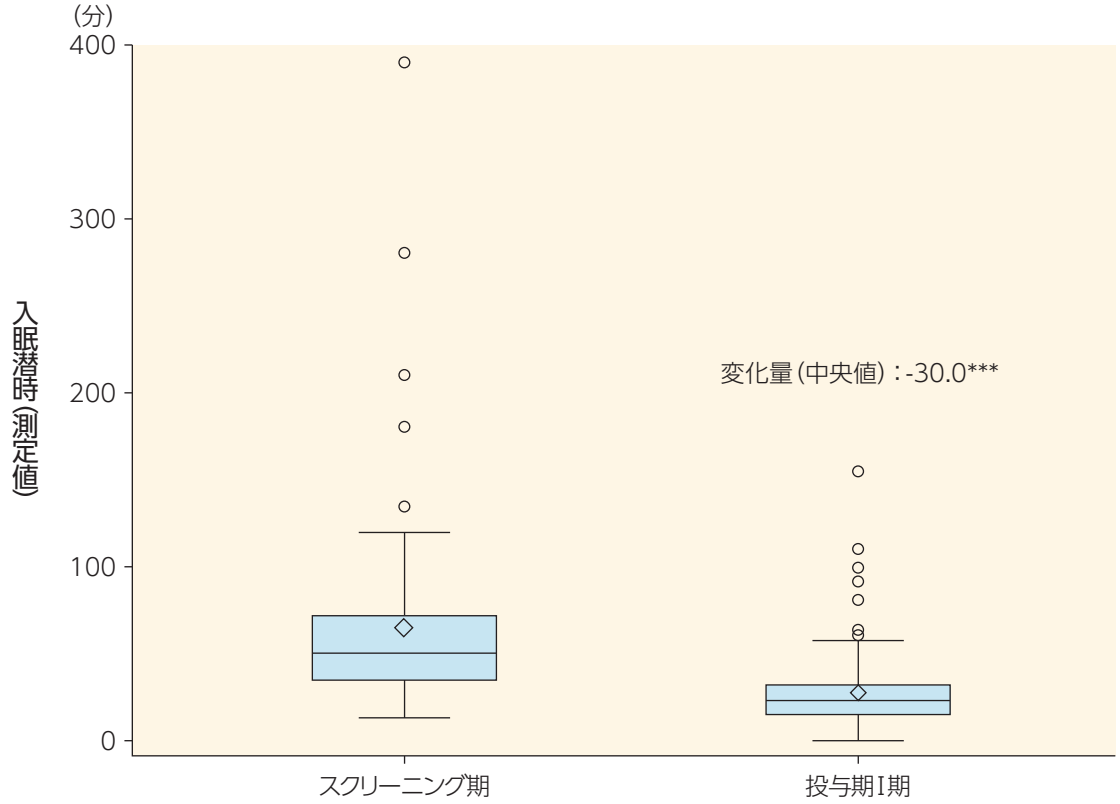
*1：スクリーニング期の後半7日間のうち、入眠潜時が30分間以上の日が3日以上であった患者について、投与期に移行した。
*2：「1週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。
*3：睡眠状況や患者及び養育者の希望を勘案して入床時刻を早めること及び休薬を可とした。投与期II期を終了した後、後観察期（14日間）として治験薬投与を行わずに観察した。
*4：入床時刻、入眠時刻（寝入ったと思う時刻）などの情報を毎日養育者が事前に提供したスマートフォンのアプリに入力し日誌として記録した。

● 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ました（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スクリーニング期（ベースライン）と投与期I期の比較**



◇：平均値　箱中央の線：中央値　箱：四分位範囲　バー上部：最大値　バー下部：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
測定値=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
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）
***P<0.0001（Wilcoxon符号付順位和検定、スクリーニング期（ベースライン）との比較）

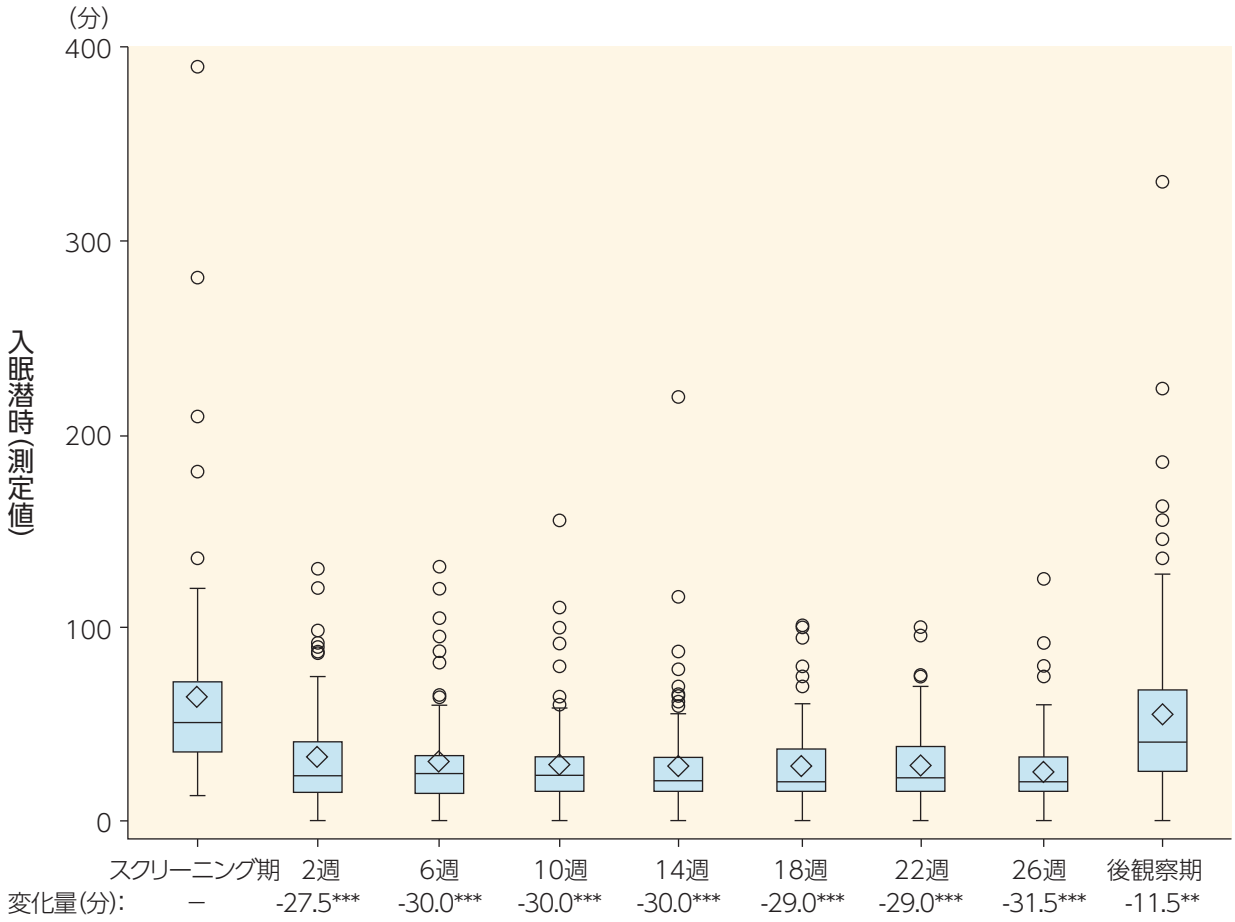
4. 効能又は効果
小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善
6. 用法及び用量
通常、小児にはメラトニンとして1日1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.2 増量にあたっては患者ごとに睡眠状況を観察しながら行い、1週間以上の間隔を空けること。

付録：国内臨床試験における主な結果について［5／6］

【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、有意な短縮を認めました（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各観察時期の入眠潜時の推移**



◇：平均値　箱中央の線：中央値　箱：四分位範囲　バー上部：最大値　バー下部：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

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）

***P<0.0001、**P=0.0012、名目上のP値（Wilcoxon符号付順位和検定、スクリーニング期（ベースライン）との比較）

付録：国内臨床試験における主な結果について［6／6］

● 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%）でした（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ませんでした。
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）が認められました。

	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

引用文献

1) Härtter S, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(1): 1-6
2) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
3) 日本精神神経学会 監修：DSM-5®精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院. 2014; 31-85
4) International Classification of Sleep Disorders, Third Edition
5) Koch BC, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(2): 513-9
6) Iguchi H, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54(5): 1025-7
7) Chojnacki C, et al.: Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(9): 392-6
8) シプロキサン錠100mg／シプロキサン錠200mg 電子添文2022年9月改訂（第1版）
9) Härtter S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2003; 56(6): 679-82
10) Ursing C, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(3): 197-201
11) Kostoglou-Athanassiou I, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(1): 31-7
12) Terzolo M, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39(2): 185-91
13) 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）
14) 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）

貯　　法：室温保存
＊有効期間：2年(顆粒剤)、36箇月(錠剤)

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

薬価基準収載

メラトベル® 顆粒小児用0.2% 錠小児用1mg・2mg

Melatobel® granules 0.2%,tablets 1mg・2mg for pediatric　メラトニン

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号		871190	
	顆粒0.2%	錠1mg	錠2mg
承認番号	30200AMX00439000	30700AMX00060000	30700AMX00061000
承認年月	2020年3月	2025年3月	2025年3月
薬価収載年月	2020年5月	2025年5月	2025年5月
販売開始年月	2020年6月	2025年7月	2025年7月

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]

3. 組成・性状

3.1　組成

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	

3.2　製剤の性状

販売名	メラトベル顆粒小児用0.2%
性状	白色の顆粒

販売名		メラトベル錠小児用1mg	メラトベル錠小児用2mg
色・剤形		白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	5.5mm	6.0mm
	厚さ	2.3mm	2.6mm
	重量	60mg	80mg
識別コード		NPC81	NPC82

4. 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

＊＊5. 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注）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。

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

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

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。

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]

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年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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。

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。[17.1.1、17.1.2 参照]

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]

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。	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。

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。	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。	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。

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。

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

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。

15. その他の注意

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。

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。

21. 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。

22. 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]

●詳細は電子添文をご参照ください。　●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

＊＊2026年9月改訂（第7版）
＊2025年7月改訂（第6版）

【文献請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
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）

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

MTB-09-SGB
2026年10月作成