

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] メラトベル顆粒小児用0.2%
[一 般 名] メラトニン
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

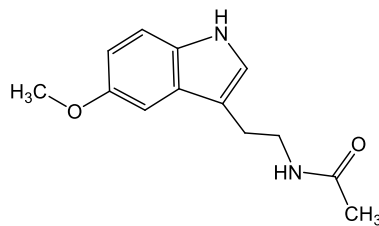
令和2年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] メラトベル顆粒小児用 0.2%
[一 般 名] メラトニン
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成31年4月25日
[剤形・含量] 1g中にメラトニン2mgを含有する顆粒剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{13}H_{16}N_2O_2$

分子量： 232.28

化学名：

（日 本 名） *N*-[2-(5-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エチル]アセトアミド

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児期の神経発達症に伴う入眠困難に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	メラトベル顆粒小児用 0.2%
〔一 般 名〕	メラトニン
〔申 請 者〕	ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 31 年 4 月 25 日
〔剤形・含量〕	1g 中にメラトニン 2 mg を含有する顆粒剤
〔申請時の効能・効果〕	小児期の神経発達症に伴う睡眠障害
〔申請時の用法・用量〕	通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1 mg 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 日量は 4 mg を超えないこと。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	24
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	51
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	51

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

神経発達症は、注意欠如・多動症や自閉スペクトラム症を含み、小児における発達期早期、とりわけ小中学校入学前に発症又は診断され、個人的、社会的、学業又は職業における機能障害を引き起こす発達の障害を特徴とする疾患である。発達の障害の範囲は、学習又は実行機能の制御といった非常に特異的で限られたものから、社会的技能又は知能の全般的な障害まで多岐にわたるとされている。また、神経発達症には睡眠障害の合併がよく認められ、神経発達症に伴う睡眠障害は、神経発達症の特性（感覚過敏、多動、感情制御困難等）によるもの、二次障害に関連したもの、神経発達症と睡眠障害の併発、睡眠覚醒調節機構に神経発達症特有の異常が介在するもの、神経発達症の薬物治療によるもの等、様々な原因が考えられている。生じる睡眠障害も、不眠障害、睡眠時随伴症群、概日リズム睡眠―覚醒障害群など多様であり、不眠障害では、入眠、睡眠維持、睡眠時間又は睡眠の質などの問題が生じ、自閉スペクトラム症で多くみられる概日リズム睡眠―覚醒障害群の睡眠相後退型では、社会生活リズムに適した睡眠状況に近づけようとする入眠困難が生じる。

本剤は、トリプトファンから 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有効成分とする顆粒剤である。メラトニンは、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。神経発達症では血中のメラトニン濃度の低下が報告されており（Neuro Endocrinol Lett 2000; 21: 31-4 等）、神経発達症患者でみられる睡眠障害の原因のひとつに、夜間における松果体からのメラトニン分泌の低下が関与していると考えられている。

海外では、2019 年 11 月時点で本剤の開発は行われていないが、欧州においては 2018 年に小児を対象としたメラトニン含有製剤が「自閉スペクトラム症及びスミス・マゲニス症候群に伴う不眠症」を効能・効果として承認されている。

本邦では、2013 年 12 月から本剤の臨床試験が開始され、今般申請者は、国内臨床試験成績により有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。なお、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ている。

本邦では、本申請と同様の効能・効果を取得している薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～明るい灰黄色の結晶性の粉末であり、性状、融点、紫外極大吸収波長、溶解性、分配係数及び吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、NMR スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、赤外吸収スペクトル、元素分析、質量スペクトル、示差走査熱量測定及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は[]及び[]を出発物質として合成される。重要工程として、[]の合成工程、[]の合成工程、[]の合成工程並びに[]の合成工程が設定されている。また、重要中間体として[]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（目視、融点）、確認試験（赤外吸収スペクトル、HPLC）、純度試験〔溶状、純度（HPLC）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、純度試験〔純度（HPLC）〕が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール/3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重） /	36 カ月
加速試験	パイロットスケール/3 ロット	40℃	75%RH	ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレンドラムで室温保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 g 中に原薬 2 mg を含有する顆粒剤であり、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、■、■、分級、混合、包装・表示・保管・試験からなり、重要工程として、■工程が設定されている。また、■工程及び■工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（紫外吸収スペクトル、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕（分包品のみ）、溶出性、定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。長期保存試験では、分包品においてマトリキシング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25℃	60%RH	アルミラミネート分包 (0.5 g)	12 カ月
				アルミラミネート分包 (1 g)	
				ポリエチレンボトル	
加速試験	実生産/3 ロット	40℃	75%RH	アルミラミネート分包 (0.5 g)	6 カ月
				アルミラミネート分包 (1 g)	
				ポリエチレンボトル	

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、セロハン/ポリエチレン/アルミニウム箔/ポリエチレンから構成されるアルミラミネート分包又はポリエチレンボトル/ポリプロピレンキャッ

プで包装して室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載した。なお、数値は特記のない限り、平均値又は平均値±標準誤差で示している。また、特に記載のない限り、*in vivo* 試験について溶媒は 0.5%メチルセルロースが用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 メラトニン受容体に対する結合親和性及びアゴニスト活性

ニワトリ前脳及びハムスター全脳、並びにサル及びヒトのメラトニン受容体を発現させた CHO 細胞を用いた *in vitro* 結合試験において、ニワトリ MT₁受容体、ハムスターMT₃受容体、サル MT₁受容体、サル MT₂受容体、ヒト MT₁受容体及びヒト MT₂受容体に対するメラトニンの結合親和性を検討した結果、K_i値はそれぞれ 368±9 pmol/L、24.1±0.5 nmol/L、67.4±24.3 pmol/L、129±16.8 pmol/L、80.7±2.1 pmol/L 及び 383±5 pmol/L であった（参考 CTD 4.2.1.1-1、参考 CTD 4.2.1.1-2）。

ヒト MT₁受容体及び MT₂受容体を発現させた CHO 細胞において、メラトニン（10～1000 pmol/L）は、フォルスコリン（1 µmol/L）刺激による cAMP 産生を濃度依存的に抑制し、ヒト MT₁受容体及び MT₂受容体に対する IC₅₀値は、それぞれ 77.8±14.6（平均値±標準偏差）及び 904 [714, 1150] pmol/L（平均値 [95%信頼区間]）であった（参考 CTD 4.2.1.1-1）。

3.1.1.2 代謝物のメラトニン受容体に対する結合親和性

ニワトリ網膜の MT₁受容体及びハムスター全脳の MT₂受容体を用いた *in vitro* 結合試験において、MT₁受容体及び MT₂受容体に対する本薬の代謝物である 6-水酸化メラトニン及び N-アセチルセロトニンの結合親和性を検討した結果、MT₁受容体に対する pK_i値はそれぞれ 8.5 及び 5.8 pmol/L、MT₂受容体に対する pK_i値はそれぞれ 7.1 及び 7.6 pmol/L であった。6-水酸化メラトニン及び N-アセチルセロトニンの MT₁受容体及び MT₂受容体の pK_i値は、メラトニンの pK_i値（MT₁受容体：9.4、MT₂受容体：7.4）と同程度の結合親和性であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 睡眠に対する作用

カニクイザルに EEG、EMG、EOG 測定電極を埋め込み、メラトニン 0.3、1 又は 3 mg/kg 若しくは溶媒を暗期開始直前に単回経口投与し、睡眠覚醒状態¹⁾に及ぼす影響を検討した。その結果、メラトニン 0.3 mg/kg 群で浅いノンレム睡眠が観察されるまでの時間に短縮が認められ、1 mg/kg 群で浅いノンレム睡眠及び徐波睡眠が観察されるまでの時間に短縮傾向が認められたが、3 mg/kg 群では両睡眠潜時に対して影響は認められなかった。総睡眠量はいずれの用量群においても増加傾向を示した（参考 CTD 4.2.1.1-4）。

1) 覚醒、浅いレム睡眠（Stage 1 及び Stage 2、浅いノンレム睡眠）、徐波睡眠（Stage 3 及び Stage 4、徐波睡眠）、レム睡眠

睡眠活動量計を用いて本薬の睡眠に対する作用が検討された。ブタオザル、アカゲザル及びカニクイザルに、メラトニン 10 µg/kg 又は溶媒を暗期開始 2 時間前に経口投与し、入眠潜時に及ぼす影響を検討した結果、溶媒投与時と比較してメラトニンを 3 日間反復投与したときの入眠潜時に短縮が認められた。また、アカゲザルに、メラトニン 5 µg/kg を暗期開始 2 時間前に 4 週間反復経口投与し、入眠潜時に及ぼす影響を検討した結果、メラトニン投与 1 週目から 4 週目いずれにおいても入眠潜時に短縮が認められ、メラトニン投与期間前、投与期間中及び投与期間終了後の入眠潜時はそれぞれ 2.1 ± 0.11 、 0.8 ± 0.06 及び 2.0 ± 0.13 時間であった。さらに、ブタオザル及びアカゲザルにメラトニン 5、10、20、40、80、160 又は 320 µg/kg を暗期開始 2 時間前に 3 日毎に漸増経口投与し、入眠潜時に及ぼす影響を検討した結果、すべての用量において睡眠潜時に短縮が認められ、各用量でその程度に差は認められなかった。さらに、用量別（低用量：5～20 µg/kg、高用量：40～320 µg/kg）での解析において、溶媒投与時と比較し低用量投与時の総睡眠時間は増加（溶媒投与時： 9.7 ± 0.85 時間、低用量投与時： 11.2 ± 0.28 時間）し、睡眠効率に影響は認められなかった。一方、高用量投与時の平均夜間活動量²⁾は増加（溶媒投与時： 20.5 ± 2.6 カウント/分、高用量投与時： 29.3 ± 2.7 カウント/分）し、睡眠効率の低下及び睡眠の断片化の増加（溶媒投与時： $81.5 \pm 1.17\%$ 、高用量投与時： $77.2 \pm 1.82\%$ ）が認められた。メラトニンの漸増投与終了 5 日後に再度メラトニン 5 µg/kg を単回経口投与したときの入眠潜時の短縮に対する作用は、漸増投与前と比較して差は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-5）。

ネコに EEG、EMG、EOG 測定電極を埋め込み、メラトニン 0.001、0.01、0.1 若しくは 1 mg/kg 又は溶媒を明期開始 2～3.5 時間後に単回経口投与し、投与後 8 時間の睡眠覚醒状態（覚醒、徐波睡眠及びレム睡眠）に及ぼす影響をクロスオーバー法にて検討した。その結果、メラトニン 0.01 mg/kg 以上を投与したとき徐波睡眠時間の割合の増加、1 mg/kg を投与したとき覚醒時間の割合に減少が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-6）。

3.1.2.2 概日リズム位相変位に対する作用

睡眠相後退症候群モデルラット³⁾にメラトニン 1 mg/kg 又は溶媒として 50%DMSO を暗期開始前 30 分前に 22 日間反復投与し、当該モデルラットで認められる負の位相角差に対する影響について回転かご廻し法を用いた活動量を指標に検討した。その結果、メラトニン投与群において、負の位相角差に減少（溶媒群： 194.5 ± 5.9 分、メラトニン群： 22.5 ± 4.8 分）が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-7）。

ラットを 12 時間明暗サイクル下で 21 日間飼育後、明暗サイクルを 8 時間前進させ、その日からメラトニン（1 及び 10 mg/kg）又は溶媒を暗期開始前 30 分以内に 14 日間反復経口投与し、概日リズムの再同調に対する影響について回転かご廻し法を用いた活動量を指標に検討した。その結果、再同調までに要した日数⁴⁾の平均値±標準偏差は、溶媒群、メラトニン 1 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 8.1 ± 1.1 、 8.0 ± 0.6 及び 5.5 ± 0.7 日であった（参考 CTD 4.2.1.1-8）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *In vitro* 試験

3.2.1.1 その他の受容体等に対する作用

各動物種の 5-HT 受容体を発現させた CHO 細胞を用いた *in vitro* 結合試験において、各サブタイプの

2) 活動量は睡眠活動量計により 1 分毎に 42 日間測定した。

3) 4 時間暗期の環境で 3 カ月間飼育した後、12 時間明暗サイクルの環境に戻したとき、少なくとも 23 日間安定して位相角差に影響を示したラットを評価に用いた。

4) 明暗サイクルを前進後に 1 日の総活動量に対する暗期の活動率（再同調率）が次式において 85%以上であった日が 2 日連続して認められたとき、再同調したと定義した。再同調率（%）＝（夜間活動量/24 時間の活動量）×100。

5-HT 受容体に対するメラトニンの pKi 値を検討した結果は、表 3 のとおりであり、5-HT_{1A} 受容体及び 5-HT_{2B} 受容体に対して弱い結合親和性が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-1、参考 CTD 4.2.1.1-3）。

表 3 5-HT 受容体に対する結合親和性

動物種	ヒト				ラット	ブタ
	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}
pKi 値 (μmol/L)	5.31	<5.0	5.24	<5.0	<5.0	<5.0

平均値、検討回数：3 回以上

受容体 114 種、イオンチャネル 10 種、トランスポーター 7 種に対するメラトニン（10 μmol/L）の結合親和性を検討した結果、検討したいずれの受容体等に対してもメラトニンは 50%以上の阻害作用を示さなかった。また、メラトニン（10～1000 μmol/L）は検討した 50 種類以上の酵素の活性に対して 50%以上の阻害作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.1.1-1）。

3.2.2 In vivo 試験

3.2.2.1 パーキンソン病モデル動物における睡眠障害に対する作用（参考 CTD 4.2.1.2-1）

EEG、EMG、EOG 測定電極を埋め込んだ MPTP 誘発パーキンソン病モデルカニクイザル⁵⁾にメラトニン 20 mg/kg と L-ドパミンを暗期開始 2 時間前に 5 日間反復経口投与し、当該モデルで認められるパーキンソン病様症状及び睡眠障害に対するメラトニンの作用を、運動機能尺度⁶⁾及び睡眠覚醒状態⁷⁾を指標に検討した結果、表 4 のとおりであった。対照群と比較し MPTP 群で認められた総睡眠時間及び睡眠効率の減少、覚醒時間の延長に対して、メラトニンの投与による改善が認められた。

表 4 パーキンソン病モデルカニクイザルにおける睡眠障害に対する作用

	対照群	MPTP 投与群		
		溶媒	L-ドパミン	メラトニン+L-ドパミン
運動機能尺度	0	10.4 ± 1.9	2.2 ± 0.3	2.0 ± 0.8
総睡眠時間（分）	597 ± 12	414 ± 45	447 ± 35	508 ± 42
睡眠効率（%）	83.3 ± 1.6	57.7 ± 6.1	61.8 ± 4.5	70.8 ± 5.6
覚醒時間（%）	17.0 ± 1.8	42.9 ± 5.9	37.9 ± 5.3	29.8 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差

3.3 安全性薬理試験

メラトニンを用いた安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。安全性薬理コアバッテリーである中枢神経系、心血管系、呼吸系に対する影響が、幼若ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 4 及び 39 週反復投与毒性試験成績等から検討された。その他、当該毒性試験成績から、補足的安全性薬理試験として、腎／泌尿器系及び胃腸管系に対する影響も検討されたが、骨格筋及び内分泌機能等への影響は検討されていない。

5) MPTP（0.2～0.4 mg/kg）を 3～7 日間パーキンソン病様症状が発現するまで投与し、1～2 カ月後の症状が安定したカニクイザルを評価に用いた。

6) 自発行動、寡動、振戦、フリージング、姿勢、バランス欠損、摂餌の各項目について、それぞれ 0（正常）～3（重度障害）のスコア付けを指標とした。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種	評価項目又は測定方法	用量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	幼若 SD ラット (雌雄各 12 例/群)	一般状態観察 ^{b)}	15、75、375 mg/kg/日、 4 週間	経口	375 mg/kg: 自発運動低下、るい 瘦、腹臥位、緩徐呼吸、死亡	4.2.3.5.4-1
	マウス ^{a)}	Irwin 試験	8、16、64、128、 256 mg/kg	腹腔内	16 mg/kg 以上: 鎮静 128 mg/kg 以上: 恐れ、反応性、 筋緊張低下、体温低下	参考 4.2.1.3-1
	カニクイザル (雄各 4 例/群)	中核体温	0.2、2、20、200 mg/kg	経口	200 mg/kg: 体温低下	参考 4.2.1.3-4
心血管系	SD ラット (雌各 10 例/群)	活動電位	5、10、20、50 µmol/L	ex vivo	影響なし	参考 4.2.1.3-5
	麻酔ビーグル犬 (雌雄各 4 例/群)	心電図 ^{c)}	15、75、375 mg/kg/日、 4 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-4
	ビーグル犬 (雌雄各雄 4 例/群)	心電図 ^{d)}	15、75、250 mg/kg/日、 39 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-5
	麻酔ヒヒ (雄 6 例)	血圧、心拍数	0.3~0.4 mg/kg	静脈内	影響なし	参考 4.2.1.3-6
呼吸系	SD ラット (雄各 6 例/群)	動脈血酸素飽和 度	5 mg/kg/日、45 日間	腹腔内	影響なし	参考 4.2.1.3-7
腎/泌尿器系	幼若 SD ラット (雌雄各 12 例/群)	尿検査、血液生化学的検査 ^{e)}	15、75、375 mg/kg/日、 4 週間	経口	375 mg/kg: 血清尿素窒素高値、 クロライド高値	4.2.3.5.4-1
	SD ラット (雌雄各 12 例/群)	尿検査、血液生化学的検査 ^{f)}	15、75、375 mg/kg/日、 26 週間	経口	375 mg/kg: ビリルビン陽性反 応の頻度増加	4.2.3.2-3
	ビーグル犬 (雌雄各 4 例/群)	尿検査、血液生化学的検査 ^{g)}	15、75、250 mg/kg/日、 39 週間	経口	250 mg/kg: ビリルビン陽性反 応、尿中カリウム排泄量低値、 血清尿素窒素低値、カルシウム 低値	4.2.3.2-5
胃腸管系	SD ラット (雄各 6 例/群)	胃排泄	0.001、0.01、0.03、0.1、 1、3、10、30、100 mg/kg	腹腔内	3、10 mg/kg: 抑制	参考 4.2.1.3-8
	SD ラット (雄各 6 例/群)	消化管運動	1、10、100、1000 µg/kg	腹腔内	1、10 µg/kg: 亢進 100、1000 µg/kg: 抑制	参考 4.2.1.3-9

a) 系統、雌雄、例数は不明

b) 本薬の 4 週間反復投与毒性試験において評価された

c) 本薬の 4 週間反復投与毒性試験の投与開始前及び投与開始後 4 週に評価された

d) 本薬の 39 週間反復投与毒性試験の投与開始前、投与開始後 13 週及び 39 週に評価された

e) 本薬の 4 週間反復投与毒性試験の投与期間終了時の剖検時に評価された

f) 本薬の 26 週間反復投与毒性試験の投与期間終了時の剖検時に評価された

g) 本薬の 39 週間反復投与毒性試験の投与前、投与開始後 13 週及び 39 週に評価された

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ヒトでは視床下部の視交叉上核において約 24 時間の概日リズムが制御されており、視床下部における神経活動は明期に活性化し、交感神経の活性化を介して松果体を刺激し、メラトニンの合成を促進する。暗期にはメラトニンを遊離させ、分泌されたメラトニンは視交叉上核に発現している MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体に結合することで、神経活動が抑制される (Front Biosci 2003; 8: 1093-108、Prog Neurobiol 2008; 85: 335-53)。メラトニンの神経活動の抑制作用により、睡眠/覚醒の各相を制御する機能を果たす視交叉上核において睡眠優位状態となるが、その後、メラトニン量の低下により、神経活動が活性化することで覚醒状態に移行する (Trends Neurosci 2001; 24: 726-31)。また、マウス自発運動における位相前進効果には MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体が関与しているとの報告があり (J Pineal Res 2005; 39: 113-20)、視交叉上核における神経発火に対する位相前進効果には MT₂ 受容体が関与しているとの報告がある (Neuron 1997; 19: 91-102)。以上のことから、メラトニンは視交叉上核に発現している MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体を介して睡眠誘導を惹起するとともに睡眠覚醒リズム

を調節していると考えられている。

- 本剤は内因性のメラトニンと同様に視交叉上核のメラトニン受容体を活性化することで、視交叉上核の神経活動を調節し、睡眠の誘導作用を示すと考ええる。

機構は、本薬と既存のメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンの薬理学的プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MT₁受容体及びMT₂受容体に対する本薬及びラメルテオンの薬理学的プロファイルは表6のとおりであり、ヒト MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体に対するメラトニンの結合親和性はラメルテオンと比較し、それぞれ約 1/6 及び 1/3、またヒト MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体発現細胞におけるメラトニンのフォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用はラメルテオンと比較し、それぞれ 1/4 及び 1/17 であった。

表6 ヒト MT₁受容体及び MT₂受容体に対するメラトニン及びラメルテオンの作用比較

評価項目	MT ₁ 受容体		MT ₂ 受容体	
	メラトニン	ラメルテオン ^{a)}	メラトニン	ラメルテオン ^{a)}
結合親和性 (K _i 値) (pmol/L)	80.7±2.1	14±0.5	383±5	112±5
フォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制 (IC ₅₀) (pmol/L)	77.8±14.6	21.1±5.38	904 [714, 1150]	53.4 [40.7, 70.3]

平均値±標準偏差 (括弧内は 95%信頼区間を示す)

a) Neuropharmacology 2005; 48: 301-10

- 一方で、カニクイザルにメラトニン 0.3、1 又は 3 mg/kg 若しくはラメルテオン 0.003、0.03 又は 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの睡眠潜時、総睡眠時間及び睡眠脳波への影響は同様であり、類似した薬理プロファイルを示したとの報告がある (Brain Res 2004; 1027; 59-66)。
- 以上より、作用強度には差異があるものの、本薬とラメルテオンの薬理学的特性に大きな差異は認められる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の薬理学的特性について、現在得られている知見をもとに一定の説明がなされていると考える。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の薬理学的プロファイルから想定されうる生体への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬はメラトニン受容体のサブタイプである MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体に作用し、MT₁ 受容体は主に中枢神経系 (視床下部、海馬、黒質線条体等)、心血管系 (末梢血管、脳血管等)、免疫系 (リンパ球、脾臓等)、内分泌系 (副腎皮質、精巣、卵巣等) に発現し、MT₂ 受容体は主に中枢神経系 (視床下部、視交叉上核、下垂体等)、心血管系 (末梢血管、脳血管等)、免疫系 (白血球、脾臓等)、内分泌系 (副腎皮質、精巣等) に発現していることが知られている (Endocrine 2005; 27: 101-10、Prog Neurobiol 2008; 85: 335-53、Mol Cell Endocrinol 2012; 351: 152-66 等)。
- そのため、内因性のメラトニンは睡眠覚醒の制御作用以外に、心血管系において血管収縮 (Eur J Pharmacol 2002; 439: 171-2) 及び拡張作用 (J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1295-302)、中心体温の低下作用 (Am J Physiol 1999; 276: E249-54)、免疫系において腫瘍の増殖抑制作用 (Int J Exp Pathol

2006; 87: 81-7)、内分泌系において性腺刺激ホルモン放出ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン及びプロラクチンの分泌抑制作用(Physiol Rev 1998; 78: 687-721)等に関与することが報告されている。

- しかし、睡眠覚醒の制御作用以外の作用の多くは本剤の臨床用量を超える高用量で認められるものであった。また、本剤の第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験)及び第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験)における有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、重篤な有害事象として NPC-15-6 試験で顔面骨骨折 1 例が認められたが、軽快が確認され、本剤との因果関係は否定された。さらに、本剤の投与期間の延長に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。
- 以上を踏まえると、本剤の臨床用量において、メラトニンの睡眠覚醒の制御作用以外の作用による影響の可能性は低いと考える。

機構は、胃腸管系に対する影響を検討した報告(CTD 4.2.1.3-9)において消化管運動の亢進が認められていること、及びイヌを用いた 39 週間反復経口毒性試験(CTD 4.2.3.2-5)において嘔吐が認められていることについて、当該事象が認められた機序及び関連性、並びに臨床上的安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ラットを用いた胃腸管系に対する影響を検討した報告(CTD 4.2.1.3-9)において、10 µg/kg の消化管運動亢進作用は、メラトニン受容体拮抗薬である Luzindol で抑制された一方、コリン作動薬であるネオスチグミンメチル硫酸塩及びムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピン硫酸塩の影響を受けなかったことから、メラトニンの消化管運動亢進は副交感神経の興奮を介さず、メラトニン受容体を介した作用と考えられる。イヌを用いた 4 及び 39 週間反復投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-4 及び CTD 4.2.3.2-5) 認められた嘔吐の機序及び胃腸管系への影響との関連について、イヌ消化管へのメラトニンの作用は明確でなく、当該事象におけるメラトニンの関与の詳細は明らかでない。
- 本剤をヒトに投与したときの臨床上的安全性について、イヌにおけるメラトニンの嘔吐に対する無影響量は 75 mg/kg であり、小児に対する臨床最高用量 4 mg (0.1 mg/kg⁷⁾) と比較して 750 倍であること、成人に対する臨床最高用量における C_{max}⁸⁾ と比較して約 6000 倍⁹⁾であることから、イヌにおいて認められた嘔吐がヒトにおいて臨床問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、本剤が胃腸管系に及ぼす影響については 7.R.3.5 において引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.04~3.9 ng/mL) を用いて測定された。また、¹⁴C 標識体

7) NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験のうち、小児患者の平均体重が一番低かった NPC-15-6 試験の 37.12 kg を用いて算出した(CTD 2.7.3.3.1)。

8) 小児に本剤 4 mg を投与した C_{max} (2.6 ng/mL) と比較し、健康成人男性に 5 mg を投与したときの C_{max} (9.6 ng/mL) の方が高いことから、健康成人男性の C_{max} を基準にした。

9) イヌの 39 週間経口反復投与毒性試験における雄の C_{max} である 56980 ng/mL を基準にし、イヌ無影響量 (75 mg/kg/day)、成人に対する臨床最高用量における C_{max} (9.6 ng/mL) から算出した。

の本薬を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンタ（定量下限：バックグラウンドの2倍）により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット（測定時点毎に各群2例）に絶食下で本薬 10 mg/kg を単回経口投与又は 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の AUC_t は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 2.49 及び 2.38 mg·h/L であり、単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は 0.31 h であった。また、経口投与時の絶対的 BA は 53.5% であった（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ（各群2例）に絶食下で本薬 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 mg·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 BA 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について申請者は、肝臓における初回通過代謝の飽和によるものと説明している（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

4.1.1.3 サル単回投与試験

雄性サル（各群2例）に絶食下で本薬 10 mg/kg を単回経口投与又は 2.98 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 8.85 及び 1.78 mg·h/L であり、単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は 0.57 h であった。また、経口投与時の絶対的 BA は 100% を超えていた（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

4.1.2 反復投与試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表7及び表8のとおりであった（CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.5.4-1、CTD 4.2.3.2-5）。

表7 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	用量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-6h} ^{b)} (ng·h/mL)	CTD
ラット	投与後 1日目	15	雌 (4例)	793.1 ± 186.9	0.25 [0.25, 0.25]	340.7 ± 64.9	4.2.3.2-1
			雄 (4例)	789.9 ± 507.2	0.25 [0.25, 0.25]	425.1 ± 242.2	
		75	雌 (4例)	18460 ± 5140	0.25 [0.25, 0.50]	19770 ± 8150	
			雄 (4例)	9688 ± 4532	0.25 [0.25, 0.50]	11460 ± 3830	
		375	雌 (4例)	54690 ± 9860	0.25 [0.25, 0.25]	100400 ± 15500	
			雄 (4例)	48620 ± 13080	0.25 [0.25, 0.25]	89760 ± 19530	
	投与後 28日目	15	雌 (4例)	2724 ± 473	0.17 [0.083, 0.25]	1253 ± 237	
			雄 (4例)	1980 ± 781	0.25 [0.25, 0.25]	1358 ± 531	
		75	雌 (4例)	16660 ± 7240	0.38 [0.25, 0.50]	21750 ± 9730	
			雄 (4例)	10130 ± 4460	0.38 [0.25, 0.50]	13640 ± 2140	
		375	雌 (4例)	32880 ± 14810	0.25 [0.25, 0.25]	53510 ± 12750	
			雄 (4例)	24080 ± 8480	0.50 [0.50, 1.0]	65550 ± 24910	
イヌ	投与後 1日目	15	雌 (4例)	5431 ± 2551	0.38 [0.25, 1.0]	7294 ± 3598	4.2.3.2-5
			雄 (4例)	4519 ± 1652	0.38 [0.25, 0.50]	4361 ± 1653	
		75	雌 (4例)	59950 ± 10610	1.0 [0.50, 1.0]	120300 ± 36700	
			雄 (4例)	56980 ± 14840	0.50 [0.25, 0.50]	110800 ± 49400	
	投与後 273日目	15	雌 (4例)	5861 ± 2078	0.38 [0.25, 0.50]	7788 ± 4633	
			雄 (4例)	5698 ± 2223	0.25 [0.25, 0.50]	6076 ± 3296	
		75	雌 (4例)	32680 ± 9500	0.75 [0.50, 1.0]	84870 ± 29640	
			雄 (4例)	23670 ± 40	1.0 [1.0, 1.0]	62410 ± 15580	

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) イヌについては AUC_{0-8h}

表 8 幼若ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	用量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	CTD
幼若 ラット (1 週齢)	投与後 1 日目	15	雌 (4 例)	4792	1.0	12350	4.2.3.5.4-1
			雄 (4 例)	4191	1.0	12520	
		75	雌 (4 例)	24450	1.0	113700	
			雄 (4 例)	25570	1.0	116400	
		375	雌 (4 例)	123900	6.0	573400	
			雄 (4 例)	122300	6.0	556800	
幼若 ラット (5 週齢)	投与後 28 日 目	15	雌 (4 例)	1118	0.25	364.8	
			雄 (4 例)	810.3	0.25	341.8	
		75	雌 (4 例)	13680	0.25	11710	
			雄 (4 例)	8991	0.25	8360	
		375	雌 (2 例)	29940	0.25	70570	
			雄 (3 例)	12410	0.25	27230	

平均値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性白色ラット及び有色ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、白色ラット及び有色ラットのいずれにおいても、膀胱を除くすべての組織中放射能が投与後 0.25 時間に最高濃度を示した。放射能は全身に分布したが、血液よりも高い放射能が検出されたのは、ブドウ膜、肝臓、腎臓、副腎及び尿（膀胱内）であった。投与後 0.25 時間と比較して投与後 1 時間では、尿（膀胱内）の放射能は上昇したが、その他のすべての組織中放射能は速やかに低下し、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に顕著な濃度差は認められず、同程度の放射能が分布した。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。このことから、本薬はメラニンへの親和性を有することが示唆されたが、投与後 24 時間ではブドウ膜中の放射能は定量下限付近まで減少し、蓄積性は認められなかった（CTD 4.2.2.3-1）。

4.2.2 血球中への移行

ラットの血液に本薬 0.414 µmol/L を添加したとき、未変化体の血球移行率は 20.5～30.0%であった（参考 CTD 4.2.2.3-2）。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 150～153 日目のサルに本薬の ³H 標識体 1.0 µg を単回静脈投与したとき、投与後 30 分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。（参考 CTD 4.2.2.3-4）。

4.3 代謝

4.3.1 In vitro 代謝

4.3.2 In vivo 代謝

雌雄ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 10 mg を腹腔内投与したとき、主な代謝物として、尿中に 6-水酸化メラトニンの硫酸抱合体、6-水酸化メラトニンのグルクロン酸抱合体及び 5-メトキシインドール酢酸が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-2）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を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 70 及び 20%が排泄された。また、雌性ウサギに ¹⁴C 標識体の本薬 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（参考 CTD 4.2.2.4-2）。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラットに本薬の ^3H 標識体 0.19 ng を 20 分間隔で 4 回皮下投与したとき、授乳 1 時間後の乳仔の胃内放射能に占める ^3H 標識体の割合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（参考 CTD 4.2.2.5-1）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、その他の試験（機序検討試験、不純物の安全性評価）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-2）の結果及び公表文献（CTD 4.2.3.1-1）報告から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。本薬の概略の致死量は、経口投与時のラットで 375 mg/kg 超、イヌで 1000 mg/kg 超であった。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
マウス (MF1)	経口	— ^{a)}	400：四肢の血管拡張、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	LD ₅₀ ：1250	参考 4.2.3.1-1
	静注			LD ₅₀ ：472	
ラット (SD)	経口			LD ₅₀ ：>3200	
	静注			LD ₅₀ ：356	
ラット (SD)	経口	0、15、75、375	急性毒性について 4 週間反復投与毒性試験にて評価 特記所見なし	>375	4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1000	1000：吐物、結膜の充血、潮紅、歩行異常、振戦、摂餌量・体重の減少	>1000	4.2.3.1-2

a) 提出された文献中に用量の記載なし

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週）及びイヌ（4 及び 39 週）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 10）。主な標的臓器は肝臓、甲状腺及び副腎（ラット、イヌ）、並びに精巣（イヌ）であった。なお、無毒性量における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、ラット（13 週）の雄で 19040 ng・h/mL、雌で 2620 ng・h/mL、イヌ（39 週）の雄で 6076 ng・h/mL、雌で 7788 ng・h/mL であり、健康成人に本薬 5 mg 投与時の曝露量¹⁰⁾（AUC_{0-∞}：8.6 ng・h/mL）と比較してラットの雄で 2189 倍、雌で 301 倍、イヌの雄で 698 倍、雌で 895 倍であった。

10) 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験）において、本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与したときの曝露量

表 10 反復経口投与毒性試験成績の概略

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)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日)	0、15、75、375	375: 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)	375 ^{a)}	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、15、75、375	≧75: 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) 375: 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、膈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)	雄: 75 雌: 15	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日)	0、15、75、375	≧75: 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) 375: 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	雄: 15 雌: 75	4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、15、75、375→150 ^{b)}	375→150: 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	75	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日)	0、15、75、250→150 ^{c)}	死亡: 250 (雌 1 例) (嘔吐、流涎、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) ≧75: 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 250→150: 嘔吐、流涎、黒色便、摂餌量・体重の減少、血小板数・ALT・γ-GTP の高値、尿中ビリルビンの高値 (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)、脾臓周囲組織の水腫 (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)、脾臓周囲組織の水腫 (雄)、十二指腸の糜爛・潰瘍 (雄) 心電図検査: 異常所見なし	15	4.2.3.2-5

a) 375mg/kg 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、毒性学的意義が低いと判断されている。

b) 一般状態の悪化のため、試験第 15 日目より 150 mg/kg へ減量

c) 一般状態の悪化のため、雄は試験 217 日目、雌は試験 209 日目より 150 mg/kg へ減量

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され (表 11)、遺伝毒性は認められなかった。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌株：WP2uvrA	S9－／＋	0 ^{a)} 、156、313、625、1250、2500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9－ (6 時間)	0 ^{a)} 、29.1、58.3、117、233 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) 細胞	S9－ (24 時間)	0 ^{a)} 、29.1、58.3、117、233 (µg/mL)		
			S9＋ (6 時間)	0 ^{a)} 、29.1、58.3、117、233 (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用いる骨髄小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0、500、1000、2000 (mg/kg) (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒：DMSO

5.4 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 12 及び表 13）。胚・胎児発生評価において催奇形性は認められなかった。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）はラットで 19770 ng・h/mL、ウサギで 29280 ng・h/mL であり、健康成人に本薬 5 mg 投与時（CTD 5.3.3.1-1）の曝露量（AUC_{0-∞}：8.6 ng・h/mL）と比較して、ラットで 2299 倍、ウサギで 3404 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	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)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	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	375：黒色便、甲状腺の褐色化、発情周期の延長（雌）、発情回数値の低値（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	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、15、75、375	親動物： 375：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	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0、30、100、300	親動物： 死亡：100 ^{a)} (1 例) 300：潮紅、黒色便、体重・摂餌量の低値 胎児： 300：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	4.2.3.5.2-3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	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： 375：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： 375：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	4.2.3.5.3-1

a) 投薬と関連のない偶発的な死亡と判断されている。

表 13 幼若ラットを用いた試験成績の概略

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)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD) 1 週齢	経口	4 週 (1 回 / 日)	0、15、75、375	死亡：375 (雄 6/12 例、雌 3/12 例) 375：自発運動の低下、体重の低値、網膜臓 (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	4.2.3.5.4-1

5.6 その他の試験

5.6.1 毒性発現機序に関する試験

ラットの血漿中ホルモンに対する影響に関する試験が実施された (表 14)。本薬投与に起因した変化は認められず、ラットの血漿中ホルモンに対する影響は弱いと判断されている。

表 14 毒性発現機序試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラットの血漿中ホルモンに対する影響	雌雄ラット (SD)	本薬 0、15、75 mg/kg/day を 2 週間 (雄) 又は 3 週間 (雌) 経口投与し、一般状態観察、体重測定、性周期検査、血漿中ホルモン濃度測定を実施	一般状態観察、体重測定、性周期検査、血漿中ホルモン濃度 (雌雄で TSH、T ₃ 、T ₄ 、雄で FSH、LH 及びテストステロン、雌でプロラクチン及びコルチコステロン) に薬物の影響は認められなかった ^{a)} 。	参考 4.2.3.7-1

a) 雌雄の GH、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。

5.6.2 依存性試験

メラトニンの依存性については、メラトニンを用いた条件付け場所嗜好性試験や、メラトニンと作用機序が類似するラメルテルオンを用いた薬物弁別試験、条件付け場所嗜好性試験、身体依存形成試験において自覚効果、欲求効果、身体依存性を示さなかったこと等が報告されていること (Behav Neurosci 2006; 120: 535-41、J Biol Rhythms 2005; 20: 27-37) から、依存性リスクは低いと判断されている。

5.6.3 不純物の安全性評価

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 *in silico* における変異原性評価を行った結果、**A*** 及び製剤中の **B*** について変異原性の警告構造が認められた。**A*** については、合成工程において除去され、本剤中の **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。**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 (Life Sci 2003; 73: 1587-97、J Pineal Res 2003; 35: 245-50、Exp Dermatol 2017; 26: 563-8)、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 **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。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性について

機構は、申請用法・用量における本剤投与でのメラトニン曝露量と生理的なメラトニンの濃度の関係について、本剤投与時には生理的な濃度を超える曝露となることから、臨床における投与期間を踏まえ

(7.R.5.3 参照)、本剤を用いたがん原性試験の実施の必要性、及び本剤のがん原性試験の実施を不要とする場合は、その理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

内因性メラトニン濃度は、約 30 pg/mL であることが報告されており（睡眠学：朝倉書店；2009. p55）、6~15 歳の小児（体重：18.9~81.9 kg）に本薬 0.04 mg/kg を投与したときの曝露量（C_{max}）は 2.2 ng・h/mL であった（CTD 5.3.3.1-2: NPC-15-4 試験）ことから、本剤投与時には生理的なメラトニン濃度を超える曝露となる。しかしながら、以下に示す点から、メラトニンにおいてがん原性が懸念される情報は得られておらず、本薬によるがん原性のリスクは低いと考え、がん原性試験を実施しなかった。

- 本薬の有効成分はメラトニンであり、生体内物質であるメラトニンと同一成分である。
- 海外で承認されているメラトニン含有製剤（Slenyto）について、マウス及びラットの経口投与がん原性試験が実施されており、ヒトでリスクとなるがん原性所見は認められていない。
- メラトニンはその抗酸化作用やラジカルスカベンジャー作用により各種発がん作用の阻害、減弱又は転移抑制へ関与するとの報告や、内因性メラトニンの分泌障害と発がん性に関する疫学的研究から、メラトニンの減少と発がんリスクの関連性について報告が多数存在するが、メラトニン自体が発がん化を誘導するとの知見に乏しいと考える。
- なお、メラトニンの薬理作用に関連したがん化のリスクについて、主要代謝物である 6-ヒドロキシメラトニンが銅イオンの存在化でヒトのがん関連遺伝子を損傷する可能性があるとの報告は存在するが（Biochem Pharmacol, 2004; 68: 1869-78）、生体内では 6-ヒドロキシメラトニンは速やかに硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受けることが知られており、生体内においてがん化を誘導する可能性は低いと考えられる。
- ホルモンに対する影響について、ラットの血漿中ホルモンに対する影響に関する試験（CTD 4.2.3.5.4-1）において、本薬投与に関連した変化は認められず、血漿中ホルモン測定において、個体値のばらつきが大きかったが、本薬の影響が不明なものを除き、雌雄の TSH、T3、T4、雄の FSH、LH、テストステロン、雌のプロラクチン、コルチコステロンに本薬の影響は認められなかった。ラットの血漿中ホルモンに変化が認められなかった用量（75 mg/kg）における曝露量（AUC）は雄で 13640 ng・h/mL、雌で 19770 ng・h/mL であり、ヒトの血中濃度と比較して非常に高い濃度であることから、プロラクチンを含む内分泌機能に影響が生じる可能性は低く、種々のホルモンかく乱作用を介した発がん性の懸念は低いと考える。
- ラット 13 週間経口投与毒性試験、及びイヌの 26 週間経口投与毒性試験において、無毒性量における曝露量は、臨床試験の曝露量のそれぞれラットの雄で 2188 倍、雌で 301 倍、イヌの雄で 698 倍、雌で 895 倍であり、本薬の高濃度の曝露下においても、前がん病変又は発がん性を懸念させる所見は認められていない。
- 本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験において遺伝毒性は示されていない。
- メラトニン含有製剤は世界的に広く使用されており、メラトニン含有製剤をヒトへ経口投与時の安全性評価がされている臨床研究（メラトニンの投与期間が 13 週間以上～約 11 年を投与した複数の臨床研究）においてもがん化が懸念される有害事象の報告は認められていない。また、メラトニンを含む食品サプリメント摂取に関連する有害事象について、ヒトでの腫瘍発生に関する報告も確認されていない。
- 本剤の原薬及び製剤中の不純物について適切に評価、管理されている（5.6.3 参照）。

機構は、以下のように考える。

- 本来であれば、本剤がヒトにおいて長期間投与される可能性を考慮し、本申請において本薬を用いたがん原性試験の成績が提出されるべきであったと考えるが、申請者の説明を踏まえると、がん原性は低いと考えられることから、本申請において、新たに本薬を用いたがん原性試験を実施する必要性は低いと判断できる。
- ただし、メラトニンは性腺抑制作用、副腎皮質抑制作用等ホルモンへの影響を有することが知られており（Endocr Rev 1984; 5: 282-308）、健康成人男性にメラトニン 3 mg を 3 カ月投与した際に精液の質やエストラジオール値の低下傾向が認められ、メラトニンにより GnRH 又は下垂体性腺刺激ホルモンの分泌阻害、精子への直接的な影響、又は性腺ステロイドの濃度変化が関与した可能性について考察している報告もある（J Androl 2002; 23: 572-8）。本剤を小児患者に投与した臨床試験において生殖器に対する抑制的な作用等の明確な影響は認められていないが（7.R.3.4 参照）、長期投与された場合に生殖器等に対し、ホルモンが長期的に作用することによる影響が生じる可能性が否定できない。
- したがって、小児への本剤投与にあたり漫然とした投与を避けるために、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、定期的に有害事象の発現状況を確認し、成長や性腺への影響に関連する事象が認められた場合には、投与継続について慎重に判断する必要があると考える。また、成長や性成熟への影響について、製造販売後に情報収集を行う必要があると考える（7.R.3.4 及び 7.R.3.7 参照）。

5.R.2 幼若ラットで認められた所見の安全性について

機構は、幼若ラットを用いた毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-1）の 375 mg/kg 群において死亡、自発運動の低下、体重低値、網膜嚢が認められている一方、375 mg/kg を投与した成獣ラットにおいてこれらの変化が認められていないことから（CTD 4.2.3.2-2）、これらの所見が幼若ラットにおいてのみ発現した原因及び小児に投与したときの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

幼若ラットにおいて死亡、自発運動の低下及び体重低値の所見が認められたことについて、メラトニンは主に CYP1A2 により代謝されるが（6.2.1 参照）、ラットにおける肝臓での CYP1A2 遺伝子発現量及び活性は出生後 1 週齢では成熟ラットと比べ低いことが報告されており（Reprod Toxicol 2008; 26: 220-30、J Vet Med Sci 2010; 72: 471-9）、幼若ラットを用いた毒性試験においても本薬の曝露量が成獣に比べ 4～5 倍程度高くなった（4.1.2 参照）。したがって、幼若ラットにおいて認められた所見は、本薬の曝露量が高かったことが原因である可能性がある。一方、ヒトでは生後 1～3 カ月頃から CYP1A2 遺伝子発現量が増加し始め、生後 1 年で成人の 50%に達し、その活性の指標であるメトキシレゾフィン脱メチル化活性又はイミプラミン脱メチル化活性はそれぞれ成人の 33%及び同程度に達すると報告されている（Eur J Biochem 1998; 251: 893-8）。所見が認められた用量（375 mg/kg）における曝露量（AUC_{0-6h}）は 557～573 µg・h/mL であり、ヒトにおける曝露¹¹⁾を大きく上回る。以上より、本剤の投与対象年齢である 6 歳以上の小児においては成人と同等の代謝能の発達があると考えられること、所見が認められた曝露

11) 6～15 歳の小児（体重：18.9～81.9 kg）に本薬 0.04 mg/kg を投与したときの曝露量（AUC_{0-∞}：7.4 ng・h/mL）（CTD 5.3.3.1-2: NPC-15-4 試験）

量は、臨床最高用量（4 mg）と比較して極めて高用量（375 mg/kg）であることから、幼若動物で認められた行動や発達への影響が、小児における安全性上問題となる可能性は小さいと考える。

幼若ラットにおける網膜嚢について、ラットの網膜血管網が成獣の形状をとるのは生後 13 日であり、未熟児ラット及び成長抑制を受けた幼若ラットでは網膜血管網の発達に異常を認めることが知られている（Curr Eye Res 2013; 38: 1266-73、Curr Eye Res 1955; 14: 737-40、Curr Eye Res 1996; 15: 403-9）。さらに、本薬による当該所見が発現した個体は死亡や体重低値が認められた個体でもあることから、栄養障害に関連して発現した所見である可能性が高い。6 歳以上の小児においては網膜の発達は完了していること、当該所見は臨床用量と比較して極めて高用量で生じた所見であること等も考慮すると、6 歳以上の小児へのリスクを示唆するものではないと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、本薬の安全性について毒性学的に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験）の成績が提出された。血清中未変化体は、ラジオイムノアッセイ（定量下限: 2.8 pg/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。本剤の第Ⅲ相臨床試験では市販製剤である 0.2% 顆粒剤が使用された。NPC-15-1 試験、NPC-15-3 試験及び NPC-15-4 試験で使用された臨床試験用製剤（メラトニン散 1%）と本剤の生物学的同等性については、溶出試験により確認されている。

6.1.1 食事の影響（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数：6 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）1 mg を絶食下又は食後に単回経口投与し、クロスオーバー法において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-10h} の幾何平均値の比（絶食下投与時/食後投与時）とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.107 [0.742, 1.652] 及び 0.864 [0.678, 1.099] であった。

6.2 臨床薬理試験

日本人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験）、日本人小児を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-2: NPC-15-4 試験）、日本人健康成人を対象とした概日リズム位相と睡眠状態に及ぼす影響の検討した試験（CTD 5.3.5.4-1: NPC-15-3 試験）、日本人健康成人を対象とした催不整脈作用を検討した試験（CTD 5.3.5.4-2: NPC-15-7 試験）の成績が提出された。また、その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験¹²⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

12) CTD 4.2.2.6-1、CTD 4.2.2.6-2、CTD 4.2.2.6-3

ヒト血清に本薬の ^3H 標識体 0.9 又は 111 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、平行透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿タンパク結合率は 41～53%であった（参考 CTD 4.2.2.3-3）。

各 CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の発現系ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は主に CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝された（参考 CTD 4.2.2.4-5）。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する特異的基質¹³⁾ を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬（0.005～0.5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素に対する可逆的及び時間的阻害作用を示さなかった（CTD 4.2.2.6-1）。

ヒト肝細胞に本薬 0.005～0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素に対する誘導作用を認めなかった（CTD 4.2.2.6-2）。

BCRP を発現させた MDCK 細胞に本薬の ^{14}C 標識体 3 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、BCRP 発現細胞における透過係数と非発現細胞における透過係数の比が 1.53 となり、BCRP による本薬の輸送が示唆された。一方、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬の ^{14}C 標識体 3 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に本薬の ^{14}C 標識体 7.5 又は 15 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、これらトランスポーターに本薬の輸送は認められなかった（CTD 4.2.2.6-3）。

BCRP を発現させた MDCK 細胞に本薬 1～100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は BCRP の輸送活性に濃度依存的な濃度依存的な阻害作用を示した（阻害率 9.3～57.2%）。一方、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 1～100 $\mu\text{mol/L}$ を、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬の ^3H 標識体 3～300 nmol/L を添加したとき、これらトランスポーターの輸送活性には影響を与えなかった（CTD 4.2.2.6-3）。

6.2.2 健康成人における検討（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）0.2、1 又は 5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。また、投与前の血清中メラトニン濃度は、 31.07 ± 24.18 、 65.60 ± 68.18 及び 7.89 ± 10.93 pg/mL であった。

表 15 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	性別	評価 例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (pg·h/mL)
0.2	男性	6	265.53 ± 142.05	0.21 [0.17, 0.25]	2.4606 ± 1.7275	378.471 ± 302.193
1	男性	6	1919.82 ± 1166.84	0.25 [0.17, 0.75]	1.4061 ± 0.4182	2334.426 ± 1333.920
5	男性	6	9591.73 ± 5006.87	0.21 [0.17, 0.50]	1.1893 ± 0.4533	8678.925 ± 3530.165
5	女性	6	11037.82 ± 5928.09	0.29 [0.25, 0.50]	1.0661 ± 0.2098	10979.524 ± 4516.986

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

6.2.3 小児における検討（CTD 5.3.3.1-2: NPC-15-4 試験）

日本人小児（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）0.04 mg/kg を食後に単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、2～5 歳の年齢区分の C_{max} は 6～15 歳の年齢区分と比較して約 30%高い傾向が認められ、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は約 40%低い傾向が認められた。また、投与 6 時間後までの代謝物（6-sulphatoxymelatonin）の本剤投与量に対する尿中排泄率は 13.3～35.8%であった。

13) CYP1A2: Phenacetin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: (±)-Bufuralol、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

表 16 日本人小児に本剤を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

年齢	評価例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)
2～5 歳	6	2902.28 ± 1026.87	0.25 [0.25, 0.50]	1.3852 ± 1.4616	5317.560 ± 1971.686
6～15 歳	6	2245.60 ± 899.79	0.25 [0.25, 0.50]	4.0058 ± 7.1623	7416.174 ± 6910.566

6.2.4 薬物相互作用試験

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 5 例）を対象に、メラトニン 5 mg を単回経口投与、又はフルボキサミン 50 mg 単回経口投与の 3 時間後にメラトニン 5 mg を単回経口投与し、フルボキサミンが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討したとき、フルボキサミン非併用時に対する併用時での血清中未変化体の C_{max} の平均値の比（併用時/非併用時）とその標準偏差は 1074 ± 507%、AUC_{0-28h} の平均値の比は 1635 ± 1023%であった（参考 CTD 5.3.3.4-1）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、メラトニン 6 mg を単回経口投与、又はカフェイン 200 mg 単回経口投与の 1 時間後にメラトニン 6 mg を単回経口投与し、その 1 及び 3 時間後にカフェイン 200 mg を追加で単回経口投与し、クロスオーバー法においてカフェインが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討したとき、カフェイン非併用時に対する併用時での血清中未変化体の C_{max} の平均値の比（併用時/非併用時）とその 95%信頼区間は 137 [44, 230] %、AUC の平均値の比（%）とその 95%信頼区間は 120 [62.7, 178] %であった（参考 CTD 5.3.3.4-2）。

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 25 mg 単回経口投与したとき、投与後 90 分後の血清中メラトニン濃度は 2.75 ± 1.04 nmol/L であった。また、1 週間の禁煙後にメラトニン 25 mg を単回経口投与したとき、投与後 90 分後の血清中未変化体濃度は 7.99 ± 2.58 nmol/L であった（参考 CTD 5.3.3.4-7）。

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 催不整脈作用を検討した試験（CTD 5.3.5.4-2: NPC-15-7 試験）

日本人健康成人（薬力学評価例数 12 例）を対象に、プラセボ若しくは本剤 8 又は 16 mg/日を 1 日 1 回食後約 2 時間に単回漸増経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。

薬物動態について、本剤 8 又は 16 mg を 1 日 1 回食後約 2 時間に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本剤 8 mg 群	11.2 ± 3.0	0.3 [0.17, 0.50]	1.7 ± 0.5	19.3 ± 8.4
本剤 16 mg 群	15.0 ± 6.4	0.3 [0.17, 0.50]	1.3 ± 0.2	42.5 ± 16.1

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

薬力学について、各測定時刻を一致させた、QTcF 間隔のベースラインとの変化量におけるプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF 間隔）について、平均値とその 90%信頼区間は表 18 のとおりであり、本剤群では、すべての評価時点で ΔΔQTcF 間隔の 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。

表 18 日本人健康成人に本剤を投与したときの ΔΔQTcF 間隔の最小二乗平均値とその 90%信頼区間

	薬剤	評価例数	投与後時間				
			0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間
ΔΔQTcF 間隔	本剤 8 mg 群	12	4.5 [1.1, 7.9]	4.4 [1.0, 7.8]	-0.2 [-3.6, 3.2]	2.6 [-0.8, 5.9]	3.1 [-0.3, 6.5]
	本剤 16 mg 群	12	2.1 [-1.3, 5.4]	4.4 [1.0, 7.8]	-0.4 [-3.8, 2.9]	0.8 [-2.6, 4.2]	2.9 [-0.5, 6.3]

最小二乗平均値 (ms) [90%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、年齢が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤は主に CYP1A1 及び CYP1A2 により代謝され (6.2.1 参照)、尿中に排泄される (6.2.3 参照)。
- ヒトにおける本剤の主要な代謝酵素である CYP1A2 は生後 1～3 カ月で生成し始め、生後 1～3 年で成人と同等以上の活性を示し、その後は徐々に活性が低下するが大きな変化ではないと報告されている (Br J Clin Pharmacol 2004; 59: 691-704)。また、腎機能は生後 45～180 日までに成人と同程度まで発達する (Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation Pediatric Drug Products. U.S. Department of Health and Human Service Food and Drug Administration, FDA)。
- 2～15 歳の日本人小児を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: NPC-15-4 試験) において、6～15 歳の小児と比べて 2～5 歳の小児では C_{max} は約 30% 高い傾向が認められた一方、 $AUC_{0-\infty}$ は約 40% 低い傾向が認められたが (6.2.3 参照)、年齢と C_{max} 及び AUC_t の相関を検討したところ、相関係数は -0.4261 及び -0.3521 であり、特定の傾向はなかった。
- 以上より、本剤の薬物動態に年齢が影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.2 本剤の薬物動態に対する食事の影響について

機構は、空腹時に比べ食後における経口投与時の AUC_{0-10h} は 18.7% 増加し、 C_{max} は 15.4% 低下していることから、臨床試験における食事の規定並びに本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) では、治験薬服用時刻とされた就寝の 45 分前において、食事摂取時刻に関連した規定は設定しておらず、また食事摂取時刻の収集は行っていないこと、食後投与での本剤の睡眠導入作用を検討した臨床試験は実施していないことを説明した。そのため、食事の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は明確ではないことから、食事と同時又は食事直後の服用は避けることを注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.3 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者における本剤の薬物動態及び注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 肝機能障害患者においては、健康成人と比較して日中の内因性メラトニン濃度が高く (J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1025-7)、夜間のメラトニン濃度上昇が遅くなるとの報告 (Annals of Internal Medicine 1995; 123: 274-7)、光曝露後の内因性メラトニンの抑制の程度が異なり、メラトニンに対する反応性が異なるとの報告 (Am J Gastroenterol 2010; 105: 1773-81) がある。したがって、肝機能障害患者では内因性メラトニンのサーカディアンリズムが乱れており、肝機能障害患者における薬物動

態を、肝機能正常者と同様に比較し検討することが困難であることが考えられた。そのため、肝機能障害患者を対象に本剤の薬物動態を検討する臨床試験の実施を省略した。

- 本剤は主に肝臓において CYP1A1 及び CYP1A2 によって代謝されることから、肝機能障害患者において本剤投与により血漿中未変化体濃度が肝機能正常患者と比較して上昇する可能性があり、肝硬変患者にメラトニン 10 µg を静脈内投与したときの血清中からのメラトニン消失は、健康成人と比較して遅延したとの報告がある (J Clin Endocrinol Metab, 1982; 54: 1025-7)。したがって、肝機能障害患者に本剤を投与したときの曝露量は増大し、肝硬変患者にメラトニンを投与したときの薬物動態に基づく推定から、肝機能障害患者に本剤を投与したときの C_{max} は最大で 3 倍程度上昇する可能性がある。
- しかしながら、第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-2: NPC-15-7 試験) において本剤 16 mg/日を経口投与したとき、有害事象の発現は認められておらず、本薬 100 mg までの薬物動態に線形性が認められていることから (J Pineal Res 2014; 56: 427-38)、臨床最大用量である本剤 4 mg を肝機能障害患者に投与したときの安全性に特段の懸念が生じる可能性は低いと考える。
- 以上を踏まえ、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があるが、安全性上の特段の懸念が生じる可能性は低いと考える。
- 一方、肝機能障害患者と肝機能正常患者では内因性メラトニンのサーカディアンリズムの差異が報告されていること、光曝露後の内因性メラトニンの抑制の程度が健康成人と肝機能障害患者では異なりメラトニンに対する反応性が異なることが示唆されていることを踏まえると、肝機能障害患者では本剤の有効性が異なる可能性があることから、添付文書及び情報提供資材等において、肝機能障害患者に対する本剤の効果は減弱する可能性がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、添付文書等における注意喚起の適切性については、専門協議における議論も踏まえ最終的に判断したい。

6.R.4 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 腎機能障害患者においては夜間の内因性メラトニン濃度が低いことや夜間の上昇が消失するという報告 (Neuroendocrinol Lett 2005; 26: 653-6、Neuroendocrinol Lett 2002; 23: Suppl)、腎機能障害の程度が高まるにつれて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 (Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 513-9) がある。したがって、腎機能障害患者では内因性メラトニンのサーカディアンリズムが乱れており、腎機能障害患者における薬物動態を、腎機能正常者と同様に比較し検討することが困難であることが考えられた。そのため、腎機能障害患者を対象に本剤の薬物動態を検討する臨床試験の実施を省略した。
- 本剤は主に肝において CYP1A1 及び CYP1A2 により水酸化体に代謝され、水酸化体の約 70%は硫酸抱合体として、約 30%はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されるが、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は薬理活性を有さない。また代謝物のうち、水酸化体及び脱アセチル化体はメラトニン様の薬理活性を有するが、その量は主な代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン抱合体と比較して

わずかであり、腎機能障害によりこれらの代謝物が体内に蓄積する可能性は低いため、腎機能障害患者に本剤を投与した場合において、安全性の懸念が生じる可能性は低い。

- 以上より、本剤は主に肝代謝され、硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されることから、腎機能障害患者において本剤の曝露量が増大し、臨床上問題となる可能性は低いと考える。
- 一方、腎機能障害患者と腎機能正常患者における内因性メラトニンのサーカディアンリズムの差異が報告されており、睡眠障害を有する透析患者にプラセボ又はメラトニン 3 mg を 12 カ月間反復経口投与したとき、3 カ月後では睡眠効率及び総睡眠時間に改善する傾向が認められたが、それ以外の時点では認められず、入眠潜時については 12 カ月間を通じて改善する傾向が認められなかったとの報告 (Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 668-79) がある。
- 以上を踏まえると、腎機能障害患者では本剤の有効性が異なる可能性があることから、添付文書及び情報提供資料等において、腎機能障害患者に対する本剤の効果は減弱する可能性がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、添付文書等における注意喚起の適切性については、専門協議における議論も踏まえ最終的に判断したい。

6.R.5 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤は主に CYP1A2 により代謝され、本剤とフルボキサミン併用時の C_{max} 及び AUC は非併用時と比べてそれぞれ約 11 倍及び約 16 倍増大したことから (6.2.4 参照)、強力な CYP1A2 を阻害する薬剤と併用した場合の薬物相互作用に関する注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、強力な CYP1A2 阻害剤との併用に関する注意喚起の適切性について、以下のように説明した。

- フルボキサミンマレイン酸塩は、神経発達症の小児において併存する不安又は強迫性障害に対して使用されていることから、臨床において本剤とフルボキサミンマレイン酸塩が併用される可能性はあると考えられ、医学専門家からも同様の意見が示されている。
- メラトニン 70 mg/日を小児のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に 9 カ月間経口投与した臨床試験において安全性の懸念については報告されておらず (J Pineal Res 2010; 48: 282-289)、メラトニン 300 mg/日を 18~34 歳の健康女性に 4 カ月間経口投与した臨床試験において被験者に身体愁訴は認められなかったことが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 108-117)。また、本薬 100 mg までの薬物動態に線形性が認められていることが報告されている (J Pineal Res, 2014; 56: 427-38)。したがって、臨床用量である本剤 1~4 mg とフルボキサミンマレイン酸塩を併用し、 C_{max} 及び AUC が非併用時と比べてそれぞれ約 11 倍及び約 16 倍増大したとしても、安全性に特段の懸念が生じる可能性は低いと考える。
- 以上を踏まえ、本剤と強力な CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の曝露量は増大するものの、本剤の投与を許容できない程の安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えることから、禁忌とする必要はないと考える。

また機構は、CYP1A2 を誘導する薬剤等が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP1A2 誘導作用を介した相互作用の注意喚起の適切性について、以下のように説明した。

- 本剤の薬物動態への影響について、CYP1A2 を誘導することが知られている喫煙者に本薬 25 mg を経口投与したとき、禁煙者と比較して血清中未変化体濃度が約 1/3 に減少したとの報告がある（Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 197-201）ことから、CYP1A2 を誘導する薬剤等を併用した場合には、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。
- したがって、添付文書の相互作用の項において本剤の曝露が減少し、薬効が減弱する可能性があることについて注意喚起する必要があると考える。

次に機構は、海外で承認されているメラトニン含有製剤（Slenyto）においては NSAIDs 及び β 受容体遮断薬が内因性メラトニン濃度に影響する可能性について注意喚起されていることから、これらの薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 内因性メラトニン合成の律速酵素であるセロトニン N-アセチルトランスフェラーゼの活性化にはプロスタグランジン E_2 が関与しており（Mol Cell Endocrinol 1981; 23: 151-9）、NSAIDs がプロスタグランジンの生合成を阻害することで内因性メラトニンの生合成を抑制すると考えられる。
- メラトニンは、主に夜間において、松果体のアドレナリン β_1 及び α_1 受容体の刺激により生合成されるため、 β 受容体遮断薬を投与すると、内因性メラトニンの生合成が抑制される可能性がある。
- 以上より、NSAIDs 及び β 受容体遮断薬による内因性メラトニンの薬物動態への影響は生合成を介した作用であり、本剤を投与したときに、NSAIDs 又は β 受容体遮断薬が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤と強力な CYP1A2 阻害剤との併用について、併用時に本剤の曝露量は増大するものの、本薬 300 mg/日を反復経口投与したときの公表文献の臨床試験の情報等から併用禁忌としないことは許容可能と考える。
- 本剤と CYP1A2 を誘導する薬剤との併用について、本剤と併用した場合には本剤の曝露量が減少することがある旨を注意喚起することに問題はない。
- NSAIDs 及び β 受容体遮断薬が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いとの考えに問題はない。なお、注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	NPC-15-1 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人	24	本剤（臨床試験用製剤）0.2、1 又は 5 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	NPC-15-3 試験 5.3.5.4-1	I	健康成人男性	19	プラセボ又は本剤（臨床試験用製剤）1 mg を 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	NPC-15-7 試験 5.3.5.4-2	I	健康成人	12	プラセボ、本剤 8 及び 16 mg を午後 8 時に単回経口投与	安全性 薬力学
	国内	NPC-15-4 試験 5.3.3.1-2	II	幼児（2～5 歳）及び 小児（6～15 歳）	12	本剤（臨床試験用製剤）0.04 mg/kg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	NPC-15-2 試験 5.3.4.2-1	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、本剤（臨床試験用製剤）0.5、1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回就寝前に 7 日間経口投与	有効性 安全性
	国内	NPC-15-5 試験 5.3.5.1-1	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、本剤 1 又は 4 mg を 1 日 1 回 2 週間就寝前に経口投与 オープンラベル期：本剤 1、2、又は 4 mg を 1 日 1 回 6 週間就寝前に経口投与	有効性 安全性
	国内	NPC-15-6 試験 5.3.5.2-1	III	睡眠障害を有する小児（6～15 歳）の神経発達症患者	99	本剤 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回 26 週間就寝前に経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 第 I 相試験①（CTD 5.3.3.1-1: NPC-15-1 試験＜2013 年 12 月～2014 年 2 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 24 例、男性 18 例、女性 6 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非無作為化非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、被験者を 4 つのコホートに分け、コホート 1（男性）では本剤 0.2 mg を空腹時に単回経口投与、コホート 2（男性）では本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与した後、5 日間以上空けて本剤 1 mg を食後に単回経口投与、又は本剤 1 mg を食後に単回経口投与した後、5 日間以上空けて本剤 1 mg を空腹時に単回経口投与、コホート 3（男性）では本剤 5 mg を空腹時に単回経口投与、コホート 4（女性）では本剤 5 mg を空腹時に単回経口投与すると設定された。

無作為化された 24 例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、コホート 1 の 66.7%（4/6 例）、コホート 2 の空腹時投与の 16.7%（1/6 例）、コホート 2 の食後投与の 16.7%（1/6 例）、コホート 3 の 50.0%（3/6 例）、コホート 4 の 100.0%（6/6 例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、コホート 1 の 66.7%（4/6 例）、コホート 2 の空腹時投与の 16.7%（1/6 例）、コホート 2 の食後投与の 16.7%（1/6 例）、コホート 3 の 50.0%（3/6 例）、コホート 4 の 100.0%（6/6 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（3 例、0 例、1 例、1 例、6 例）、頭痛（0 例、0 例、0 例、0 例、4 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.1.2 第 I 相試験②（CTD 5.3.5.4-1: NPC-15-3 試験＜2014 年 11 月～2015 年 8 月＞）

本剤投与時の内因性メラトニン分泌開始時刻¹⁴⁾のシフト時間を検討するため、日本人健康成人（目標被験者数 16 例）を対象に、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

14) 血清中メラトニン濃度を測定し、採血順序により初めて 10 pg/mL 以上となった測定時刻

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1mg/日を各投与期の 2～4 日目に 1 日 1 回、スクリーニング検査時に測定した内因性メラトニン分泌開始時刻の 5 時間前に経口投与することと設定された。第 1 期と第 2 期との間に 7～28 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

組み入れられた 19 例のうち、投与中止により第 2 期のデータが得られなかった 3 例、内因性メラトニン分泌開始時刻の特定不可と判定された 2 例及び治験薬投与後に組入れ基準に合致しないことが判明したプラセボの 1 例を除く 13 例が有効性解析対象集団とされ、19 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、中止理由は有害事象の発現（3 例）及び治験開始後の組入れ基準違反の判明（1 例）であった。

主要評価項目である FAS における本剤投与前後の内因性メラトニン分泌開始時刻の変化量は表 20 のとおりであり、本剤群では本剤投与前後で内因性メラトニン分泌開始時刻の変化は認められず、プラセボ群では約 1 時間の遅延が認められた。

表 20 内因性メラトニン分泌開始時刻の変化量 (FAS)

	評価例数	変化量 ^{a)}
プラセボ群	13	-68.8 ± 27.0 -68.0 (-112, -31)
本剤群	13	-3.0 ± 31.0 -2.0 (-47, 52)

変化量 (分) : 1 日目の内因性メラトニン分泌開始時刻 — 5 日目の内因性メラトニン分泌開始時刻

a) 上段 : 平均値 ± 標準偏差、下段 : 中央値 (最小値、最大値)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与時では 6.3% (1/16 例)、プラセボ投与時では 27.8% (5/18 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及びホルター心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験<2014 年 9 月～2015 年 4 月>)

DSM-5 により神経発達症¹⁵⁾と診断された 6～15 歳の小児睡眠障害患者¹⁶⁾（目標症例数 12 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照漸増投与試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 1 日 1 回 7 日間投与し（観察期間）、その後本剤 0.5mg/日（ステップ 1）、1mg/日（ステップ 2）、2mg/日（ステップ 3）及び 4mg/日（ステップ 4）の順にそれぞれ 1 日 1 回 7 日間就寝予定 30 分～1 時間前に経口投与すると設定された¹⁷⁾。

登録症例 15 例のうち、観察期間中に中止された 2 例¹⁸⁾を除く 13 例（男児 8 例、女児 5 例）が FAS 及び安全性解析対象集団であり、ステップ 1～4 での中止例は認められなかった。

有効性評価項目のひとつである、睡眠日誌による測定時期ごとの入眠潜時¹⁹⁾は表 21 のとおりであり、いずれのステップにおいても観察期間に比べて入眠潜時が短縮し、用量の増加に応じて短くなる傾向がみられた。

15) 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

16) 本人または養育者により睡眠障害を有していると自覚しており、以下の基準を満たす者

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 分以上、③上記①、②の状態が週 3 日以上、3 カ月以上継続しているもの

17) 下記ステップアップ基準を満たす被験者のみ、次期へ移行することと設定された。

・観察期間からステップ 1：脚注 16) の選択基準を満たすもの

・ステップ 1 から 2、ステップ 2 から 3、ステップ 3 から 4：中等度（薬剤処置が必要となる程度）の副作用が発現しないもの

18) 中止例 2 例中 1 例は来院スケジュールが合わず同意撤回により中止となり、他の 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。

19) 消灯から入眠時刻までの時間

表 21 睡眠日誌による測定時期ごとの入眠潜時 (FAS)

	評価 例数	入眠潜時の要約統計量 ^{a)}	入眠潜時の推定値 ^{b)}	
			推定値	観察期間からの変化量
観察期間 (プラセボ)	13	53.08 ± 24.71 50.00 (20.0, 90.0)	51.13 [39.24, 64.60]	
ステップ 1 (本剤 0.5 mg)	13	42.69 ± 21.27 40.00 (10.0, 90.0)	39.06 [28.76, 50.93]	-12.07 [-19.72, -3.60]
ステップ 2 (本剤 1.0 mg)	13	30.38 ± 16.13 30.00 (0.0, 60.0)	33.37 [23.90, 44.42]	-17.76 [-24.82, -9.87]
ステップ 3 (本剤 2.0 mg)	13	33.65 ± 23.99 30.00 (10.0, 90.0)	30.97 [21.89, 41.63]	-20.16 [-26.92, -12.57]
ステップ 4 (本剤 4.0 mg)	13	26.92 ± 19.32 20.00 (5.0, 60.0)	25.47 [17.29, 35.22]	-25.66 [-31.77, -18.72]

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

b) 入眠潜時の平方根変換した値を応答変数、測定時期（ステップ）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づく推定値 [95%信頼区間] を元の尺度に逆変換した値

有害事象（臨床検査値異常を含む）は本剤投与例の 61.5%（8/13 例）に認められたが、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 30.8%（4/13 例）に認められ、事象の内訳は頭痛 4 例、悪心、筋骨格硬直及び傾眠各 1 例であった。バイタルサイン（血圧、脈拍、体重、体温）について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験＜2016 年 6 月～2018 年 9 月＞）

DSM-5 により自閉スペクトラム症と診断された 6～15 歳の小児睡眠障害患者²⁰⁾（目標症例数 180 例、各群 60 例程度）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験²¹⁾が実施された。本試験は、前観察期 1 週間、スクリーニング期 2 週間、無作為化期 2 週間、非盲検期 6 週間及び後観察期 2 週間で構成された。

用法・用量は、スクリーニング期に非盲検下でプラセボを 1 日 1 回 14 日間就寝前²²⁾に経口投与した後、無作為割り付けされ、無作為化期に二重盲検下でプラセボ、本剤 1 又は 4 mg/日を 1 日 1 回 14 日間就寝前に経口投与すると設定された。非盲検期には、本剤 1 mg/日を 1 日 1 回就寝前²³⁾に 1 週間以上経口投与した後、効果不十分で安全性が許容できる場合は本剤 1、2 又は 4 mg で適宜増減することとし、投与期間は 42 日間と設定された。

無作為化された 196 例（プラセボ群 66 例、本剤 1 mg 群 65 例、本剤 4 mg 群 65 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。安全性解析対象集団のうち、無作為化期における中止例は 3 例（0 例、1 例、2 例）であり、中止理由は有害事象以外の原因による被験者からの治験中止（0 例、1 例、0 例）、選択基準又は除外基準への不適格（0 例、0 例、1 例）、有害事象（0 例、0 例、1 例）であった。

20) 同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（ベッドタイムから入眠時刻までの時間）が 30 分間以上の状態が 3 カ月間以上継続している患者であり、スクリーニング期終了時に以下の①～④の基準を満たす患者。

①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 分間以上の患者。

②服薬時刻は±15 分間、ベッドタイムは±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

③スクリーニング期の後半 7 日間のうち、電子睡眠日誌の入眠潜時に関する項目に入力漏れのあった日が 2 日以下の患者

④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）の患者

21) 割付因子は以下の 2 因子とした。

① 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」

② ラメルテオンの治療歴「なし/あり」

22) 規定服薬時刻はスクリーニング期開始時に定めたベッドタイムの 45 分間前とし、その±15 分間を許容範囲とした。なお、被験者が治験薬の服用前に入眠した場合は、未服薬で構わないとされた。

23) 規定服薬時刻はスクリーニング期開始時に定めたベッドタイムの 45 分間前とし、その±30 分間を許容範囲とした。なお、被験者が治験薬の服用前に入眠した場合は、未服薬で構わないとされた。

主要評価項目である、FAS における無作為化終了時の最終 7 日間の養育者が記録した電子睡眠日誌による入眠潜時²⁴⁾のベースラインからの変化量は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群及び 4 mg 群で統計学的な有意差が認められた。

表 22 電子睡眠日誌による無作為化終了時の最終 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量 (FAS)

	評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	無作為化期 ^{a)}	変化量 ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	66	58.9 ± 28.9 52.5 (19, 151) 39.0, 67.0	51.7 ± 30.4 45.0 (9, 205) 31.0, 65.0	-7.2 ± 23.7 -5.0 (-97, 65) -23.0, 8.0	<0.0001
本剤 1 mg 群	65	59.1 ± 30.8 51.0 (23, 201) 37.0, 70.0	30.8 ± 19.2 25.0 (8, 119) 18.0, 40.0	-28.3 ± 28.7 -22.0 (-126, 26) -44.5, -9.0	
本剤 4 mg 群	65	68.6 ± 45.4 54.0 (25, 313) 42.5, 78.0	36.1 ± 31.9 30.0 (0, 249) 20.0, 45.0	-32.6 ± 32.4 -28.0 (-120, 33) -45.0, -10.0	

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（最小値、最大値）、下段：第 1 四分位点、第 3 四分位点

a) 各期における最終 7 日間の中央値

b) 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)

c) Steel 検定による本剤各用量群とプラセボ群との変化量の比較

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 18.2%（12/66 例）、本剤 1 mg 群の 13.8%（9/65 例）、4 mg 群の 29.2%（19/65 例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 4.5%（3/66 例）、本剤 1 mg 群の 0%（0/65 例）、4 mg 群の 7.7%（5/65 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（2 例、0 例、2 例）であった。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

無作為化期を完了した 193 例が非盲検期に移行し、全例が安全性の解析対象集団とされた。非盲検期における中止例は 4 例であり、中止理由の内訳は、選択基準又は除外基準に不適格、基礎疾患に伴う諸症状又は原疾患の悪化、有害事象による治験中止の申し出及び治験責任医師による中止が各 1 例であった。

本剤投与集団の電子睡眠日誌による各測定時期最終 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであった。

表 23 本剤投与集団の電子睡眠日誌による各測定時期最終 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量 (FAS)

	評価例数	入眠潜時 (分) ^{a)}	変化量 ^{b)}
スクリーニング期	193	61.9 ± 35.9 52.0 (19, 313) 40.0, 72.0	-29.9 ± 31.5 -25.0 (-129, 120) -43.0, -15.0
Visit 5 (4 週後)	193	32.1 ± 30.7 26.0 (0, 313) 15.0, 37.0	
Visit 6 (8 週後)	190	30.0 ± 26.7 25.5 (0, 310) 15.5, 35.0	
後観察期	188	57.6 ± 50.0 48.0 (10, 510) 30.0, 68.5	-4.6 ± 46.0 -10.0 (-130, 458) -20.0, 12.5

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（最小値、最大値）、下段：第 1 四分位点、第 3 四分位点

a) 各期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量 = (各測定時期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は本剤投与集団の 36.3%（70/193 例）に認められ、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、5.2%

24) 入眠潜時＝入眠時刻（眠りについた時刻）－ベッドタイム（ベッド（布団）に入り、消灯し、寝よう（寝かせよう）とした時刻）

(10/193 例) に認められ、主な事象は傾眠 3.1% (6/193 例) 及び頭痛 1.0% (2/193 例) であった。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.3.2 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験＜2016 年 6 月～2018 年 7 月＞）

DSM-5 により神経発達症¹⁵⁾と診断された 6～15 歳の小児睡眠障害患者²⁵⁾（目標症例数 100 例²⁶⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本試験はスクリーニング期 2 週間、本剤投与期 26 週間（Ⅰ期：10 週間、Ⅱ期：16 週間）、後観察期 2 週間で構成された。

用法・用量は、スクリーニング期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 2 週間経口投与し、本剤投与期（Ⅰ期及びⅡ期）では本剤 1 mg/日を 1 日 1 回就寝前²⁷⁾に 7 日間以上投与した後、本剤 1、2 又は 4 mg/日に適宜増減²⁸⁾することと設定された。

本剤が投与された 99 例全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。中止例は 6 例（投与期Ⅰ期：2 例、投与期Ⅱ期：3 例、後観察期：1 例、以下同順）であり、主な中止理由は、有害事象以外の原因による被験者からの治験中止の申し出（1 例、3 例、1 例）であった。

主要評価項目である FAS における養育者が記録した電子睡眠日誌による投与期Ⅰ期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量は表 24 のとおりであり、ベースラインと比較して入眠潜時が短縮した。

表 24 電子睡眠日誌による投与期Ⅰ期終了時又は中止時までの入眠潜時のベースラインからの変化量（FAS）

評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	投与第Ⅰ期又は中止時 ^{a)}	変化量 ^{b)}
99	65.0 ± 51.9	28.3 ± 23.6	-36.7 ± 46.1
	50.0 (13, 390)	23.0 (0, 155)	-30.0 (-330, 40)
	35.0, 72.0	15.0, 32.5	-46.0, -15.0

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（最小値、最大値）、下段：第 1 四分位点、第 3 四分位点

a) 各期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量 = （投与第Ⅰ期終了時又は中止時最終 7 日間の中央値） - （スクリーニング期最終 7 日間の中央値）

本剤投与期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、81.8% (81/99 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（顔面骨骨折）認められたが、本剤との因果関係は否定された。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 14.1% (14/99 例) に認められた。主な事象は、傾眠（5 例）、蛋白尿（2 例）及び尿中ウロビリノーゲン（2 例）であった。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

25) 同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（ベッドタイムから入眠時刻までの時間）が 30 分間以上の状態が 3 カ月間以上継続している患者であり、スクリーニング期終了時に以下の①～④の基準を満たす患者。

①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 分間以上の患者。

②服薬時刻は±30 分間、ベッドタイムは±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（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）の患者

③スクリーニング期の後半 7 日間のうち、電子睡眠日誌の入眠潜時に関する項目に入力漏れのあった日が 2 日以下の患者

④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）の患者

26) 自閉スペクトラム症、注意欠如/多動症及び知的能力障害群各 20 例以上

27) 規定服薬時刻はスクリーニング期開始時に定めたベッドタイムの 45 分間前とし、その±30 分間を許容範囲とした。なお、被験者が治験薬の服用前に入眠した場合は、未服薬で構わないとされた。投与期Ⅱ期では、睡眠状況や被験者及び養育者の希望を勘案してベッドタイムを早めることを可とした。

28) 効果不十分で安全性が許容できる場合は、1 mg から 2 mg、2 mg から 4 mg へと順次増量することを可とされ、その後 1 週間以内の増量は禁止された。また、増量後に安全性の問題を認めた場合は、直ちに増量前の投与量へ減量しても良いとされた。投与期Ⅱ期では、投与期中に睡眠障害の改善を認めた場合は一時的に休薬し必要時に再開することを可とされた。

申請者は、以下のように説明した。

- 神経発達症は、DSM-5 では知的能力障害群、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、他の神経発達症群の7つの診断分類で構成され、これらはしばしば併発する。神経発達症患者では、定型発達児と比較して睡眠障害の有病率が高く（J Sleep Res 2008; 17:197-206）、睡眠の量や質の低下、睡眠・覚醒リズムの構築異常、神経発達症に併存する睡眠障害、神経発達症の二次障害にかかわる睡眠障害及び神経発達症の薬物治療に伴う睡眠障害など、睡眠障害の原因は多様であり、学齢によっても様相が変化すると報告されている（精神神経学雑誌 2016; 118: 410-6）
- 神経発達症のうち、自閉スペクトラム症で睡眠の問題を有する患者の割合は報告によって差はあるものの50～80%と報告されている（Pediatr Clin North Am 2011; 58: 685-98）。自閉スペクトラム症で睡眠の問題を有する患者では、睡眠ポリグラフ検査、睡眠活動量計及び質問票による調査では、入眠潜時の延長、睡眠効率の低下、総睡眠時間の減少、入眠後の覚醒の増加、入床への抵抗が報告されている（Sleep Med 2010; 11: 659-64）。また、注意欠如・多動症で睡眠に関する問題を有する患者の割合は25～50%とされ、注意欠如・多動症のない患者での割合の7%と比較して高いことが報告されている（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37: 637-46）。注意欠如・多動症の患者では、注意欠如・多動症のない患者と比較して、質問票では入床への抵抗、入眠困難、中途覚醒及び朝の覚醒困難等の問題が多く、睡眠ポリグラフ検査や睡眠活動量計では入眠潜時の延長、睡眠効率の低下、睡眠段階の移行増加、睡眠時間の短縮等が報告されている（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 894-908）。
- 小児の睡眠障害の治療では睡眠衛生指導が最も重要であり、睡眠衛生指導で改善を認めない場合に消去法、入眠儀式、時間制限法等の行動療法的治療が考慮されとの報告がある（精神神経学雑誌 2016; 118: 410-6）。一方、小児の神経発達症患者に対しては、攻撃性、多動性、衝動性、興奮性等の症状を有するという特性により、睡眠衛生指導及び行動療法的治療の導入が困難であったり、問題行動を増長させたりする可能性があるとの報告されている（最新精神医学 2013; 18: 13-21）。神経発達症に伴う睡眠障害の治療に際しては、神経発達症の症状に対する治療や、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠時随伴症等を合併している場合は合併症の治療も考慮すべきであると報告されている。一般的に薬物療法は、小児で行動療法的治療があまり効果のない場合や行動療法的治療の補助として行われるが、神経発達症に伴う睡眠障害の治療では行動療法的治療の導入が困難である等、薬物の使用を検討せざるを得ないことがあり、自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害ではメラトニンが睡眠障害の改善に寄与する報告があること、注意欠如・多動症に伴う睡眠障害では抗ヒスタミン薬、トラゾドン、ミルタザピン、メラトニン及びクロニジンを使用することが報告されている（日本小児科学会雑誌 2015; 119: 1594-603）。
- 現在、本邦において小児期の神経発達症に伴う睡眠障害に係る効能又は効果とする医薬品は承認されていない。
- 神経発達症のうち自閉スペクトラム症の小児睡眠障害患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）において、プラセボ群と比較して本剤群で入眠潜時の有意な改善が認められており、また、知的能力障害や注意欠如・多動症等の神経発達症に伴う小児睡眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）においても、ベースラインと比較して入眠潜時の短縮が認められている。臨床試験において安全性の懸念も特段認められなかったことから、本剤は小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善に寄与するものと考える。

- 入眠困難の改善は、適切な睡眠衛生指導を併せて行うことによって、患者の睡眠時間帯を適正な生活リズムに近づけることを可能とし、ベッドタイムを一定に保つといった睡眠衛生指導の実践の手助けにもなると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、本剤は神経発達症に伴う睡眠障害治療における入眠困難に対する新たな治療選択肢になると考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）における有効性評価項目について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）において、入眠潜時を主要評価項目としたこと及びその評価時期を2週間と設定したことについて、その設定根拠及び適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から NPC-15-5 試験の主要評価項目として電子睡眠日誌による入眠潜時を設定したこと及び評価時期を2週間としたことの適切性を説明した。

- 小児期の神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの臨床研究が報告されており（Arch Dis Child 2018; 103: 1155-62 等）、これら臨床研究での代表的な評価項目は入眠潜時又は総睡眠時間であった。
- 神経発達症の小児患者において、患者自身が寝付くことができないことに問題を感じていないこともある。そのため、布団やベッドに入って寝ようとする時刻である「ベッドタイム」を定めて入眠潜時を評価するよう設定した。これにより、メラトニンの薬理作用は催眠作用及び概日リズム調整作用であるため睡眠導入効果が期待され、また神経発達症に伴う睡眠障害の病態として多くみられる概日リズム睡眠・覚醒障害群の睡眠相後退型の患者も含めて、有効性の評価を入眠潜時で行うことが可能になると考えた。
- 総睡眠時間については、一般に概日リズム睡眠・覚醒障害群において総睡眠時間は障害されていないため、本剤で期待される睡眠導入作用によって入眠が改善し正常な睡眠が得られた場合、通学等の社会生活が可能となる。そのため、両親等の養育者が登校の準備に必要な起床時刻に起床するようしつけようと試みる等の社会的、心理的、環境的要因の変化が総睡眠時間の評価に大きく影響する可能性があると考えた。また、第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験）の結果から、養育者による夜間の観察・記録の状況が中途覚醒時間の評価に大きく影響し、その結果として総睡眠時間の評価にも影響する可能性があると考えられた（7.R.2.3 参照）。したがって、総睡眠時間は主要評価項目として設定しなかった。
- なお、本剤の臨床試験において主要評価項目とした入眠潜時は、睡眠障害の分類²⁹⁾では、主として、DSM-5 では「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」、ICSD-3 では「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」に該当する患者の睡眠障害に対する有効性評価であると考えている。不眠障害における入眠困難の特徴は、睡眠の開始が困難であるという睡眠の質及び量に関する不満足感である。概日リズム睡眠・覚醒障害群の睡眠相後退型の特徴は、主要睡眠時間帯が希望する睡眠覚醒時間より遅れ、入

29) 睡眠障害は、DSM-5 によると睡眠・覚醒障害群にあたり不眠障害、過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群、概日リズム睡眠・覚醒障害群、ノンレム睡眠からの覚醒障害、悪夢障害、レム睡眠行動障害、レストレスレッグ症候群、物質・医薬品誘発性睡眠障害の10つの診断分類で構成され、ICSD-3 によると不眠症、睡眠関連呼吸障害群、中枢性過眠症群、概日リズム睡眠・覚醒障害群、睡眠時随伴症群、睡眠関連運動障害群、その他の睡眠障害の7つの診断分類で構成されている。

眠時の不眠、朝の覚醒困難、1日の早い時間の過度な眠気を伴うことである（DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014.）。慢性不眠障害の入眠困難の特徴は、頻回に持続する入眠の困難で、結果として睡眠全体に満足できなくなることである。概日リズム睡眠・覚醒障害群の睡眠・覚醒相後退障害の特徴は、患者の習慣的な睡眠・覚醒タイミングが習慣上又は社会的に許容される時間帯より通常は2時間以上相対的に後退することである（睡眠障害国際分類第3版. ライフ・サイエンス. 2018）。

- 評価時期を2週間としたことについて、自閉スペクトラム症患者の睡眠障害を対象にした本薬の臨床研究では、10日～2週間程度で有効性が示唆されたと報告されていることから（J Pineal Res 2008; 44: 57-64、J Clin Sleep Med 2009; 5: 145-50）、2週間で評価可能と考えた。

その上で申請者は、統一した評価を行う方策として、NPC-15-5試験で使用した電子睡眠日誌について、治験実施医療機関向けの説明書と養育者向けの説明書を用意・提供し、各治験実施医療機関での臨床試験の実施に先立ち、ベッドタイムの設定方法や入眠時刻の確認方法、入力項目の定義及び電子症例報告書上でのエラーへの対応方法等のトレーニングを実施したことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.2.2 本剤の入眠困難に対する有効性について

機構は、本剤の入眠困難に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4-1: NPC-15-3試験）における本剤投与前後の内因性メラトニン分泌開始時刻の変化量は表20のとおりであり、本剤群では本剤投与前後で内因性メラトニン分泌開始時刻の変化は認められず、プラセボ群では約1時間の遅延が認められ、本剤による概日リズム位相の前進が示唆された。
- 第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2試験）における睡眠日誌による入眠潜時の中央値は表21のとおりであり、いずれのステップにおいても観察期に比べて本剤投与期に入眠潜時は短縮し、用量の増加に伴って短くなる傾向が認められた（7.2 参照）。
- 第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5試験）の主要評価項目である電子睡眠日誌による入眠潜時の中央値のベースラインからの変化量は表22のとおりであり、本剤1mg群及び4mg群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており、用量の増加に伴って短縮する傾向が認められた（7.3.1 参照）。また、NPC-15-5試験における睡眠活動量計による各測定時期最終7日間の入眠潜時のベースラインからの変化量は表25のとおりであり、プラセボ群ではほぼ不変であったのに対して、本剤1mg群及び4mg群では短縮傾向が認められた。

表 25 睡眠活動量計による各測定時期最終7日間の入眠潜時のベースラインからの変化量（NPC-15-5試験、FAS）

	評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	無作為化期 ^{a)}	変化量 ^{b)}
プラセボ群	63	38.0 (0, 134) 24.0, 56.0	41.0 (0, 163) 29.0, 64.0	1.0 (-102, 149) -10.0, 14.0
本剤 1 mg 群	58	48.0 (0, 139) 28.0, 72.0	26.0 (0, 87) 14.0, 36.0	-21.0 (-118, 58) -46.0, -2.0
本剤 4 mg 群	55	46.0 (0, 135) 26.0, 72.0	22.0 (0, 83) 10.0, 36.0	-20.0 (-114, 38) -46.0, -2.0

上段：中央値（最小値、最大値）、下段：第1四分位点、第3四分位点

a) 各期最終7日間の中央値の要約

b) 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)

- 通常の定型発達児の多くは入眠潜時が 30 分以内であることが報告されており（Sleep Health 2017; 3: 6–19）、睡眠障害のうち、睡眠・覚醒相後退障害は、患者の習慣的な睡眠・覚醒タイミングが習慣上又は社会的に許容される時間帯より通常は 2 時間以上相対的に後退することであると記載されている（睡眠障害国際分類第 3 版. ライフ・サイエンス. 2018）。生じる睡眠障害も多様であるため一般化された基準でないものの、神経発達症を伴う睡眠障害患者において、本剤投与により入眠潜時が 30 分以内となれば、臨床的意義があると考えられる。NPC-15-5 試験の無作為化期において、入眠潜時が 30 分以内となった被験者の割合は、プラセボ群 21.2%（14/66 例）、本剤 1 mg 群 56.9%（37/65 例）、本剤 4 mg 群 46.2%（30/65 例）であり、プラセボ群と比べて本剤群では入眠潜時が 30 分以内となった被験者の割合は大きい傾向にあった。

以上より申請者は、本剤投与により入眠困難に対する有効性は示されていると考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.2.3 本剤の睡眠維持困難に対する有効性について

機構は、本剤の睡眠維持困難に対する有効性について、入眠時刻、離床時刻、覚醒時刻、中途覚醒回数及び中途覚醒時間の評価は睡眠活動量計を用いて実施されたことから、評価方法の適切性も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験）において、被験者の睡眠の状態を夜間に養育者が評価・記録することは困難であったこと、特に中途覚醒は「夜中に覚醒し、再度入眠できない」状態の被験者本人の自覚であり、被験者本人以外での判断が難しいことから、中途覚醒時間を評価することは困難であると考えられた。また、中途覚醒の正確な観察・判断が困難である場合、総睡眠時間及び睡眠効率の評価にも影響を及ぼすことが考えられた。
- 睡眠活動量計は、体動の記録と一律の基準によって機器が「睡眠／覚醒」を客観的に判断するものであり、観察・評価者による影響の少ない客観的な評価を可能とするだけでなく、通常、睡眠ポリグラフ検査では困難な日常の睡眠環境での連日の観察・評価が可能となる。また、本開発で用いた睡眠活動量計は、睡眠ポリグラフ検査との睡眠・覚醒判定の比較において高い一致率が確認されている（J Physiol Anthropol 2014; 33: 31）。また、他の臨床試験において、睡眠活動量計による総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数及び中途覚醒時間の評価の使用実績が報告されている（Arch Dis Child 2018; 103: 1155-62）。
- したがって、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）においては、養育者の睡眠状況等の影響を受けにくい睡眠活動量計による総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数及び中途覚醒時間の評価を実施することとし、電子睡眠日誌による評価を実施しなかった。
- NPC-15-5 試験における睡眠活動量計による入眠潜時以外の睡眠パラメータについて、スクリーニング期の無作為化直前 7 日間の中央値（ベースライン）から無作為化期終了時又は中止時までの 7 日間の変化量は表 26 のとおりであり、各評価項目について、本剤の有効性を示唆する結果は得られなかった。

表 26 睡眠活動量計による各測定時期最終 7 日間の睡眠パラメータのベースラインからの変化量 (NPC-15-5 試験、FAS)

		評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	無作為化期 ^{a)}	変化量 ^{b)}
総睡眠時間 (分)	プラセボ群	63	405.3 ± 68.1 405.0 (254, 591) 351.0, 434.0	399.2 ± 70.7 396.0 (246, 570) 346.0, 430.0	-6.1 ± 46.1 -1.0 (-120, 121) -31.0, 26.0
			377.1 ± 69.7 375.0 (235, 616) 334.0, 417.0	377.3 ± 54.4 382.0 (266, 482) 337.0, 421.0	0.2 ± 57.7 8.5 (-192, 121) -25.0, 35.0
			386.9 ± 77.5 382.0 (220, 714) 340.0, 416.0	379.9 ± 71.5 380.0 (194, 649) 358.0, 406.0	-6.9 ± 47.8 -8.0 (-118, 105) -34.0, 21.0
	本剤 1 mg 群	58	69.63 ± 10.13 70.78 (45.1, 88.8) 61.48, 77.19	68.89 ± 9.94 70.27 (51.3, 94.1) 60.63, 74.60	-0.74 ± 6.95 -0.51 (-17.7, 14.3) -5.54, 2.92
			65.70 ± 10.98 66.42 (35.1, 91.9) 58.94, 73.72	67.11 ± 10.02 67.69 (44.9, 86.9) 60.38, 74.12	1.41 ± 8.43 2.07 (-23.1, 28.5) -4.39, 6.12
			66.93 ± 10.46 67.91 (42.5, 87.5) 60.93, 73.35	68.62 ± 10.42 68.74 (34.3, 91.6) 62.92, 75.21	1.69 ± 8.41 2.35 (-28.8, 16.4) -2.08, 6.00
睡眠効率 (%)	プラセボ群	63	7.6 ± 2.8 8.0 (2, 15) 6.0, 9.5	7.7 ± 2.8 8.0 (0, 13) 6.0, 9.0	0.1 ± 2.5 0.5 (-6, 5) -2.0, 2.0
			8.2 ± 3.0 8.0 (2, 17) 6.0, 10.0	9.2 ± 3.0 9.0 (2, 16) 7.0, 11.0	1.0 ± 2.9 1.5 (-9, 8) -1.0, 3.0
			8.1 ± 3.1 8.0 (2, 14) 5.5, 10.0	8.5 ± 2.8 9.0 (1, 13) 6.5, 10.5	0.4 ± 2.9 -0.5 (-5, 8) -2.0, 2.0
	本剤 1 mg 群	58	117.2 ± 53.9 112.0 (24, 280) 74.0, 159.0	113.9 ± 52.6 104.0 (0, 244) 84.0, 150.0	-3.3 ± 36.0 -6.0 (-84, 66) -25.0, 23.0
			124.3 ± 62.9 119.0 (20, 351) 80.0, 150.0	142.7 ± 56.9 144.0 (34, 358) 94.0, 178.0	18.4 ± 49.7 12.5 (-149, 138) -3.0, 47.0
			127.2 ± 60.9 124.0 (18, 281) 83.0, 157.0	136.2 ± 58.4 134.0 (18, 272) 98.0, 168.0	9.0 ± 57.5 8.0 (-158, 158) -19.0, 43.0
中途覚醒回数 (回)	プラセボ群	63	7.6 ± 2.8 8.0 (2, 15) 6.0, 9.5	7.7 ± 2.8 8.0 (0, 13) 6.0, 9.0	0.1 ± 2.5 0.5 (-6, 5) -2.0, 2.0
			8.2 ± 3.0 8.0 (2, 17) 6.0, 10.0	9.2 ± 3.0 9.0 (2, 16) 7.0, 11.0	1.0 ± 2.9 1.5 (-9, 8) -1.0, 3.0
			8.1 ± 3.1 8.0 (2, 14) 5.5, 10.0	8.5 ± 2.8 9.0 (1, 13) 6.5, 10.5	0.4 ± 2.9 -0.5 (-5, 8) -2.0, 2.0
	本剤 1 mg 群	58	117.2 ± 53.9 112.0 (24, 280) 74.0, 159.0	113.9 ± 52.6 104.0 (0, 244) 84.0, 150.0	-3.3 ± 36.0 -6.0 (-84, 66) -25.0, 23.0
			124.3 ± 62.9 119.0 (20, 351) 80.0, 150.0	142.7 ± 56.9 144.0 (34, 358) 94.0, 178.0	18.4 ± 49.7 12.5 (-149, 138) -3.0, 47.0
			127.2 ± 60.9 124.0 (18, 281) 83.0, 157.0	136.2 ± 58.4 134.0 (18, 272) 98.0, 168.0	9.0 ± 57.5 8.0 (-158, 158) -19.0, 43.0
中途覚醒時間 (分)	プラセボ群	63	117.2 ± 53.9 112.0 (24, 280) 74.0, 159.0	113.9 ± 52.6 104.0 (0, 244) 84.0, 150.0	-3.3 ± 36.0 -6.0 (-84, 66) -25.0, 23.0
			124.3 ± 62.9 119.0 (20, 351) 80.0, 150.0	142.7 ± 56.9 144.0 (34, 358) 94.0, 178.0	18.4 ± 49.7 12.5 (-149, 138) -3.0, 47.0
			127.2 ± 60.9 124.0 (18, 281) 83.0, 157.0	136.2 ± 58.4 134.0 (18, 272) 98.0, 168.0	9.0 ± 57.5 8.0 (-158, 158) -19.0, 43.0
	本剤 1 mg 群	58	117.2 ± 53.9 112.0 (24, 280) 74.0, 159.0	113.9 ± 52.6 104.0 (0, 244) 84.0, 150.0	-3.3 ± 36.0 -6.0 (-84, 66) -25.0, 23.0
			124.3 ± 62.9 119.0 (20, 351) 80.0, 150.0	142.7 ± 56.9 144.0 (34, 358) 94.0, 178.0	18.4 ± 49.7 12.5 (-149, 138) -3.0, 47.0
			127.2 ± 60.9 124.0 (18, 281) 83.0, 157.0	136.2 ± 58.4 134.0 (18, 272) 98.0, 168.0	9.0 ± 57.5 8.0 (-158, 158) -19.0, 43.0

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（最小値、最大値）、下段：第 1 四分位点、第 3 四分位点

a) 各期最終 7 日間の中央値の要約

b) 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)

- 以上より、本剤の臨床試験からは本剤の睡眠維持困難に対する有効性は示されていないものと考え

る。

機構は、以下のように考える。

- 睡眠維持困難に対する有効性評価について、客観的評価として、睡眠活動量計と睡眠ポリグラフ検査との睡眠・覚醒判定の比較において高い一致率が確認されていることを踏まえると、睡眠活動量計を用いた評価を行ったことは理解できる。
- 一方で、第 II 相試験において、自覚症状である中途覚醒を養育者による電子日誌により評価するには限界があったと説明されているが、小児の神経発達症の患者における臨床試験で、睡眠日誌を用いた主観的評価による総睡眠時間の評価が行われていることが報告されている (J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56: 948-57) ことを踏まえると、主観的評価が行える工夫の余地はあったと考えられる。
- また、主観的評価と睡眠活動量計での評価の一致性が低下するとの報告がある (Sleep Med Rev 2011; 15: 259-67)。
- 以上を踏まえると、睡眠障害に対する有効性を検討するのであれば、睡眠日誌を用いた主観的評価による睡眠維持困難に対する有効性を検討することが適切であったと考える。

- NPC-15-5 試験結果から、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数及び中途覚醒時間について、明確な有効性は認められていないことから、本剤の睡眠維持困難に対する有効性は示されていないと判断する。

7.R.2.4 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

NPC-15-5 試験では、実施可能性の観点から、前観察期開始より 4 週間以上前にメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンを服用している患儿（前観察期開始 4 週間前から中止）や小児期の睡眠障害の治療に用いられることもある神経発達症の治療薬（日本小児科学会雑誌 2015; 119(11): 1594-1603）を服用している患儿も組入れ可能とされていた。

機構は、本剤のラメルテオンの治療歴及び神経発達症に対する治療薬併用等の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）の主要評価項目である電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量について、前治療薬であるラメルテオンの治療歴、及び神経発達症に対する治療薬併用の有無別での部分集団解析の結果は表 27 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、いずれの集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められており、因子の有無別での有効性についても、ラメルテオンでの前治療の有無、神経発達症に対する治療薬の併用の有無、知的能力障害や注意欠如・多動症の合併の有無で、大きな違いは認められなかったことから、本剤の有効性にこれらの因子は大きな影響を及ぼさないと考えることを説明した。

表 27 有効性に影響を及ぼす因子別での電子睡眠日誌による各測定時期最終 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量
(NPC-15-5 試験、FAS)

		投与群	評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	無作為化期 ^{a)}	変化量 ^{b)}
ラメルテオンの治療歴の有無	なし	プラセボ群	48	56.8 (42.0, 70.3)	45.0 (32.0, 62.3)	-5.3 (-24.0, 5.0)
		本剤 1 mg 群	47	51.0 (39.5, 77.0)	23.0 (16.0, 40.0)	-27.5 (-50.0, -14.0)
		本剤 4 mg 群	48	54.0 (41.5, 79.0)	33.0 (20.5, 46.0)	-28.5 (-45.0, -10.0)
	あり	プラセボ群	18	46.5 (35.0, 60.0)	42.5 (25.0, 75.0)	2.5 (-16.0, 10.0)
		本剤 1 mg 群	18	51.0 (33.0, 60.0)	29.5 (20.0, 41.0)	-11.5 (-37.0, -1.0)
		本剤 4 mg 群	17	60.0 (42.5, 75.0)	29.0 (20.0, 44.0)	-26.0 (-47.0, -12.5)
自閉スペクトラム症治療薬 ^{c)} 併用の有無	なし	プラセボ群	42	56.8 (40.0, 75.0)	46.5 (35.0, 70.0)	-5.0 (-21.5, 5.0)
		本剤 1 mg 群	52	51.5 (39.8, 76.0)	25.0 (18.0, 39.5)	-27.8 (-46.5, -7.0)
		本剤 4 mg 群	45	62.0 (49.0, 85.0)	33.0 (22.0, 45.0)	-33.0 (-58.0, -11.0)
	あり	プラセボ群	24	49.5 (36.0, 60.0)	35.5 (25.8, 60.0)	-9.0 (-25.0, 10.0)
		本剤 1 mg 群	13	50.0 (35.0, 60.0)	20.0 (17.0, 48.0)	-18.0 (-34.0, -10.0)
		本剤 4 mg 群	20	43.5 (34.0, 61.0)	25.0 (20.0, 45.0)	-16.5 (-30.0, -5.0)
AD/HD 治療薬 ^{d)} 併用の有無	なし	プラセボ群	46	56.0 (43.0, 75.0)	48.5 (34.5, 75.0)	-4.0 (-25.0, 10.0)
		本剤 1 mg 群	44	56.0 (40.0, 74.0)	25.0 (16.5, 39.5)	-30.0 (-51.0, -10.0)
		本剤 4 mg 群	47	60.0 (42.5, 85.0)	33.0 (20.0, 46.0)	-30.5 (-48.0, -10.0)
	あり	プラセボ群	20	47.0 (34.0, 59.0)	35.5 (27.5, 51.0)	-7.5 (-14.5, 2.5)
		本剤 1 mg 群	21	49.0 (35.0, 56.0)	30.0 (20.0, 45.0)	-17.5 (-35.0, -9.0)
		本剤 4 mg 群	18	51.0 (35.0, 76.0)	25.5 (20.0, 40.0)	-22.5 (-30.0, 11.0)
知的能力障害群の合併の有無	なし	プラセボ群	60	51.0 (39.5, 68.5)	42.5 (30.5, 60.5)	-6.3 (-25.0, 5.0)
		本剤 1 mg 群	54	51.0 (36.0, 70.0)	24.5 (17.0, 41.0)	-21.5 (-45.0, -10.0)
		本剤 4 mg 群	57	58.0 (45.0, 80.0)	33.0 (21.0, 46.0)	-30.0 (-47.0, -10.5)
	あり	プラセボ群	6	57.0 (35.0, 60.0)	70.0 (50.0, 84.0)	13.5 (10.0, 30.0)
		本剤 1 mg 群	11	55.0 (39.5, 73.0)	25.0 (20.0, 40.0)	-23.5 (-44.0, 4.0)
		本剤 4 mg 群	8	37.5 (29.5, 53.8)	25.0 (20.0, 28.0)	-13.8 (-30.0, -3.5)
注意欠如・多動症の合併の有無	なし	プラセボ群	29	56.0 (45.0, 75.0)	50.0 (32.0, 80.0)	-3.0 (-25.0, 8.5)
		本剤 1 mg 群	27	52.0 (37.0, 67.0)	25.0 (17.0, 40.0)	-22.0 (-44.5, -5.0)
		本剤 4 mg 群	32	63.0 (41.8, 97.5)	36.3 (25.5, 49.0)	-33.5 (-59.5, -9.0)
	あり	プラセボ群	37	50.0 (37.0, 65.0)	40.0 (30.0, 60.0)	-7.0 (-20.5, 6.0)
		本剤 1 mg 群	38	50.0 (39.5, 73.0)	24.5 (18.0, 44.0)	-22.3 (-45.0, -9.0)
		本剤 4 mg 群	33	50.5 (43.0, 66.0)	25.0 (20.0, 40.0)	-28.0 (-35.0, -11.0)

中央値 (第 1 四分位点, 第 3 四分位点)

a) 各期最終 7 日間の中央値の要約

b) 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)

c) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性治療薬 (リスペリドン又はアリピプラゾール)

d) 注意欠如・多動症治療薬 (メチルフェニデート塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩又はグアンファシン塩酸塩)

機構は、NPC-15-5 試験は自閉スペクトラム症を有する患者のみを対象とした試験であったことから、自閉スペクトラム症以外の神経発達症患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自閉スペクトラム症以外の神経発達症として、知的能力障害群、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群等を有する患者が組み入れられた国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) において、各神経発達症別での入眠潜時の推移は表 28 のとおりであり、各神経発達症別に本剤の有効性は大きな違いはなかったことを説明した。

表 28 各神経発達症の合併の有無別での入眠潜時のベースラインからの変化量 (NPC-15-6 試験、FAS)

		評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	投与期I期 ^{b)}	変化量 ^{c)}
知的能力障害群	なし	77	64.4 ± 51.3 55.0 (20, 390) 35.0, 67.5	28.5 ± 25.6 21.0 (0, 155) 15.0, 31.0	-35.8 ± 44.6 -31.0 (-330, 40) -47.5, -15.0
	あり	22	67.2 ± 55.1. 47.0 (13, 281) 45.0, 75.0	27.5 ± 15.5 30.0 (2, 64) 15.0, 35.0	-39.7 ± 52.1 -25.8 (-250, 22) -40.0, -15.0
自閉スペクトラム症	なし	25	66.5 ± 46.5 50.0 (25, 210) 32.5, 75.0	30.3 ± 24.8 25.0 (2, 110) 18.0, 30.0	-36.2 ± 40.5 -26.0 (-160, 40) -50.0, -15.5
	あり	74	64.5 ± 53.9 52.5 (13, 390) 39.0, 70.0	27.6 ± 23.4 20.5 (0, 155) 14.0, 33.0	-36.8 ± 48.1 -31.0 (-330, 25) -45.0, -15.0
注意欠如/多動症	なし	39	71.2 ± 67.9 55.0 (23, 390) 41.0, 70.0	28.5 ± 20.6 27.0 (0, 92) 14.0, 34.5	-42.7 ± 62.5 -28.0 (-330, 25) -45.0, -15.0
	あり	60	61.0 ± 38.3 49.5 (13, 210) 33.5, 73.5	28.2 ± 25.6 20.5 (0, 155) 15.0, 30.5	-32.8 ± 31.2 -31.5 (-160, 40) -46.8, -15.5
限局性学習症	なし	93	64.3 ± 53.1 50.0 (13, 390) 35.0, 67.5	28.3 ± 24.3 22.5 (0, 155) 15.0, 32.5	-36.0 ± 47.1 -30.0 (-330, 40) -45.0, -15.0
	あり	6	75.0 ± 27.2 77.0 (45, 110) 46.0, 95.0	28.2 ± 10.4 28.5 (15, 45) 20.0, 32.0	-46.8 ± 25.3 -38.5 (-80, -18) -75.0, -31.0
運動症群	なし	90	66.3 ± 53.9 55.0 (13, 390) 39.0, 72.0	29.0 ± 24.6 23.5 (0, 155) 15.0, 33.0	-37.4 ± 47.9 -31.0 (-330, 40) -46.0, -15.0
	あり	9	51.4 ± 21.7 49.0 (27, 92) 35.0, 63.0	21.7 ± 7.6 20.0 (10, 35) 17.0, 25.0	-29.8 ± 19.7 -25.0 (-72, -10) -33.0, -15.5

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（最小値、最大値）、下段：第1四分位点、第3四分位点

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、

b) 投与期I期最終7日間の中央値の要約

c) 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)

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.3 安全性について

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) 及び第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) における有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、重篤な有害事象として NPC-15-6 試験で顔面骨骨折 (1 例) が認められたが、軽快が確認され、本剤との因果関係は否定されたこと及び本剤の投与期間の延長に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかったことを説明した。

表 29 有害事象の発現状況 (NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験)

	NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験 (26 週間)
	無作為化期 (2 週間)			非盲検期 (6 週間)	
	プラセボ群	本剤 1 mg 群	本剤 4 mg 群	本剤投与集団	
評価例数	66	65	65	193	99
すべての有害事象	12 (18.2)	9 (13.8)	19 (29.2)	70 (36.3)	81 (81.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (1.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.0)
主な有害事象					
頭痛	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	5 (5.1)
傾眠	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	6 (6.1)
鼻咽頭炎	4 (6.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	25 (13.0)	31 (31.3)
悪心	0	0	2 (3.1)	1 (0.5)	2 (2.0)
インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (2.1)	13 (13.1)
咽頭炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)	11 (11.1)
口内炎	0	0	1 (1.5)	0	5 (5.1)
発熱	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	3 (3.0)
胃腸炎	0	0	0	0	9 (9.1)
挫傷	0	0	0	1 (0.5)	7 (7.1)
嘔吐	0	0	0	2 (1.0)	5 (5.1)
上気道炎	0	0	0	0	6 (6.1)
腹痛	0	0	0	1 (0.5)	4 (4.0)
便秘	0	0	0	0	5 (5.1)
気管支炎	0	0	0	0	4 (4.0)
上気道の炎症	0	0	0	0	4 (4.0)
節足動物刺傷	0	0	0	0	4 (4.0)
創傷	0	0	0	0	3 (3.0)
蕁麻疹	0	0	0	0	3 (3.0)

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、個別の事象として、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、中枢神経系の有害事象、持ち越し効果関連の有害事象、投与中止による反跳性不眠及び離脱症状、プロラクチン増加関連の有害事象、胃腸管系の有害事象、呼吸機能への影響及び成長への影響について、以下のように説明した。

7.R.3.1 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) 及び第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) における中枢神経系の有害事象³⁰⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で頭痛の発現割合がやや高かったが、いずれの試験においても重篤又は高度の有害事象は認められなかったことを説明した。

表 30 中枢神経系の有害事象の発現状況 (NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験)

	NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験 (26 週間)
	無作為化期 (2 週間)			非盲検期 (6 週間)	
	プラセボ群	本剤 1 mg 群	本剤 4 mg 群	本剤投与集団	
評価例数	66	65	65	193	99
中枢神経系の有害事象	2 (3.0)	2 (3.1)	5 (7.7)	16 (8.3)	23 (23.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.0)
主な有害事象					
頭痛	0	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	5 (5.1)
傾眠	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	6 (6.1)
易刺激性	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)	3 (3.0)

発現例数 (発現割合 (%))

30) MedDRA SOC 「精神障害」 及び 「神経系障害」 に含まれるすべての PT

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の中枢神経系の有害事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象について、申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、本剤投与時の傾眠の影響については、次項でさらに検討する。

7.R.3.2 持ち越し効果関連の有害事象について

機構は、本剤投与による持ち越し効果関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）における持ち越し効果関連の有害事象³¹⁾の発現状況は表 31 のとおりであり、傾眠の発現割合について、プラセボ群と本剤群で差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤又は高度の有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は、NPC-15-5 試験の無作為化期の投与開始 1～14 日に、本剤 4 mg 群で傾眠が 1 例に認められたことを説明した。

表 31 持ち越し効果関連の有害事象の発現状況（NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験）

	NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験 (26 週間)
	無作為化期 (2 週間)			非盲検期 (6 週間)	
	プラセボ群	本剤 1 mg 群	本剤 4 mg 群	本剤投与集団	
評価例数	66	65	65	193	99
持ち越し効果関連の有害事象	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	6 (6.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	0	0
有害事象					
傾眠	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	6 (3.1)	6 (6.1)
疲労	0	0	0	0	1 (1.0)

発現例数（発現割合（％））

機構は、本剤の作用機序等を踏まえ、危険を伴う機械操作や遊戯に従事させたときのリスクについて注意喚起する必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 内因性のメラトニンが MT₁ 受容体及び MT₂ 受容体に結合し神経活動を抑制することで睡眠を誘導することから、本剤を投与した場合も同様の機序で睡眠導入効果を発現すると考えられる。そのため、メラトニンの薬理作用が眠気の原因となる可能性は否定できない。
- NPC-15-5 試験における傾眠の発現割合は、無作為化期においてプラセボ群と本剤群の間に差異は認められず、非盲検期でも発現割合に増加傾向は認められなかったことから、危険を伴う機械の操作や遊戯に従事させた場合に、本剤投与によりリスクが上昇する可能性は低いと考える。
- なお、メラトニンでは自動車運転への影響が検討されており、成人を対象にメラトニン 5 mg 投与後 60 分時点における運転コンピュータテストバッテリーで注意、反応時間、集中力及び間隔運動協調を検討した結果、選択的注意に影響が認められたが、その値は正常範囲内であったという報告がある（J Travel Med 1998; 5: 7-13）。また、メラトニン徐放製剤 2 mg 投与後 2 時間及び投与翌朝（13 時

31) MedDRA PT で以下に該当する事象

疲労、異常感、不活発、健忘、失語症、平衡障害、認知障害、協調運動異常、意識レベルの低下、注意力障害、講話障害、嗜眠、記憶障害、逆行性健忘、鎮静、傾眠、昏迷、精神緩慢、転導性、精神状態変化

間) 時点でのドライビングシミュレーションでの衝突回数は、プラセボ投与と比較して有意な影響を認めなかったとの報告がある (Hum Psychopharmacol 2008; 23: 693-705)。

以上より申請者は、臨床試験及び公表文献の結果より、危険を伴う機械の操作や遊戯に従事させたときに本剤投与によりリスクが上昇するとは考えにくいものの、メラトニンの薬理作用から傾眠やめまいが起こる可能性が否定できないことを踏まえ、添付文書において本剤投与中は危険を伴う機械操作や遊戯を行わないよう注意喚起を行う必要があると考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承するものの、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 投与中止による反跳性不眠及び離脱症状について

機構は、本剤の投与中止による反跳性不眠関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) 及び第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) における本剤投与後の後観察期において、反跳性不眠関連の有害事象³²⁾は、睡眠障害が NPC-15-5 試験の 0.5% (1/189 例)、NPC-15-6 試験の 1.1% (1/94 例) に認められ、発現時期はいずれも 1～7 日であり、後観察期の前半に発現していた。なお、重篤及び高度の事象、並びに投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

次に機構は、本剤の投与中止による離脱症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NPC-15-5 試験、NPC-15-6 試験における本剤投与後の後観察期において、離脱症状関連の有害事象³³⁾の発現状況は表 32 のとおりであった。重篤な有害事象は、NPC-15-5 試験の後観察期 1～7 日までに、本剤最終用量 1.0 mg 群及び 2.0 mg 群で自閉スペクトラム症がそれぞれ 1 例に認められた。これらの有害事象はいずれも非盲検期の最終服薬日の翌日に発現したことから退薬による離脱症状ではないと考えられ、本剤との因果関係は否定されたことを説明した。また申請者は、自閉スペクトラム症を認めた 4 例は、いずれも本剤の投与期間が 6 又は 8 週間である NPC-15-5 試験で認められており、本剤の投与期間が 26 週間である NPC-15-6 試験の本剤投与後の後観察期では認められていないことから、睡眠障害の薬物治療で通常問題とされる退薬による離脱症状とは状況が異なり、神経発達症の小児の特性や原疾患である睡眠障害が関連していると考えられることを説明した。

32) MedDRA PT で以下に該当する事象

不眠症、中期不眠症、初期不眠症、小児期の行動性不眠症、早期覚醒型不眠症、概日リズム睡眠障害、遅延睡眠期、不規則睡眠期、睡眠障害、不規則睡眠覚醒リズム障害、睡眠異常、短時間睡眠

33) MedDRA SOC で以下に該当する事象

精神障害、神経系障害、一般・全身障害及び投与部位の状態 (反跳性不眠関連の有害事象を除く)

表 32 離脱症状関連の有害事象の発現状況 (NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験)

	NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験			
	最終用量			本剤投与集団	最終用量			本剤投与集団
	本剤 1 mg	本剤 2 mg	本剤 4 mg		本剤 1 mg	本剤 2 mg	本剤 4 mg	
評価例数	103	69	17	189	56	28	10	94
離脱症状関連の有害事象	3 (2.9)	2 (2.9)	0	5 (2.6)	1 (1.8)	3 (10.7)	0	4 (4.3)
重篤な有害事象	1 (1.0)	1 (1.4)	0	2 (1.1)	0	0	0	0
有害事象								
自閉スペクトラム症	2 (3.0)	2 (2.9)	0	4 (2.1)	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	2 (2.1)
疲労	0	1 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
ジスキネジア	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.1)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤の投与中止による反跳性不眠及び離脱症状の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤を投与終了する際、特に短期間での急な中止を必要とする場合には、睡眠障害の悪化や神経発達症に伴う症状の悪化に注意する必要があると考えることから、添付文書において注意喚起を行う必要があると考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承する。

7.R.3.4 プロラクチン増加関連の有害事象について

機構は、メラトニン受容体作動薬でプロラクチン増加が認められていることから、本剤投与によるプロラクチン増加関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) におけるプロラクチン増加関連の有害事象³⁴⁾は、無作為化期ではプラセボ群の 1.5% (1/66 例、月経困難症) に認められたが、本剤群には認められなかった。非盲検期では本剤投与集団の 0.5% (1/193 例、亀頭包皮炎) に認められたが、軽度の事象であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。また第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) ではプロラクチン増加関連の有害事象の発現は認められなかった。
- 本薬によるプロラクチンへの影響を検討した公表文献として、21～33 歳の健康成人男性を対象にメラトニン 5 mg を 4 日間投与した結果、統計学的な有意差は認められなかったものの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たとの報告がある (Clinical Endocrinology 1998; 48: 31-37)。また、25～29 歳の健康成人女性を対象にメラトニン 2 mg/日を 2 日間投与した結果、正常な女性の拍動性プロラクチン分泌の時間的パターンに影響を与えることなく、プロラクチン放出に刺激効果をもたらすことが報告されている (Clinical Endocrinology 1993; 39: 185-191)。なお、いずれの報告においても、プロラクチン増加に関連した有害事象が発現したとの記載は認められなかった。
- ラットにメラトニン 75 mg/kg/日を反復投与し血漿中ホルモンに及ぼす影響を検討した試験において、雄では個体値のばらつきが大きく影響は明らかではなく、雌のプロラクチンへの影響は認められていなかった (CTD 4.2.3.7-1)。

34) 血中プロラクチン変動に関連する事象 (血中プロラクチン異常、血中プロラクチン減少及び血中プロラクチン増加) 及び MedDRA SOC で「生殖系及び乳房障害」並びに「内分泌障害」のうち生殖作用に関連すると考えられる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤投与によるプロラクチン増加に関連した有害事象の発現が臨床上問題になる可能性は低いと考えることから、添付文書等における注意喚起は不要と考えることを説明した。ただし、雄の幼若ラットに 20～30 日齢からメラトニンを投与すると性発達が遅延したとの報告（Endocrinology 1984; 115: 2303-10）があるため、内分泌機能への影響について製造販売後に情報収集する必要があると考えることを説明した。

機構は、本薬がプロラクチン放出刺激を有するとの報告があるとの説明及びメラトニンは性腺抑制作用、副腎皮質抑制作用等ホルモンへの影響を有することが知られていること（5.R.1 参照）を踏まえると、添付文書においてプロラクチン関連の有害事象が発現する可能性について注意喚起する必要があると考える。また機構は、本剤投与によりプロラクチンが増加し性成熟に影響を及ぼす可能性については、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.5 胃腸管系の有害事象について

機構は、非臨床試験で嘔吐の所見が認められていることから（3.R.2 参照）、本剤投与による胃腸管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）における胃腸管系の有害事象³⁵⁾の発現状況は表 33 のとおりであり、いずれの試験においても重篤及び投与中止に至った有害事象は認められず、すべての有害事象は軽度の有害事象であったことを説明した。

表 33 胃腸管系の有害事象の発現状況（NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験）

	NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験 (26 週間)
	無作為化期 (2 週間)			非盲検期 (6 週間)	
	プラセボ群	本剤 1mg 群	本剤 4mg 群	本剤投与集団	
評価例数	66	65	65	193	99
胃腸管系の有害事象	1 (1.5)	0	3 (4.6)	6 (3.1)	22 (22.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
有害事象					
悪心	0	0	2 (3.1)	1 (0.5)	2 (2.0)
口内炎	0	0	1 (1.5)	0	5 (5.1)
下痢	1 (1.5)	0	0	3 (1.6)	2 (2.0)
嘔吐	0	0	0	2 (1.0)	5 (5.1)
便秘	0	0	0	0	5 (5.1)
腹痛	0	0	0	1 (0.5)	4 (4.0)
腸炎	0	0	0	0	2 (2.0)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.0)
腸閉塞	0	0	0	0	1 (1.0)
軟便	0	0	0	0	1 (1.0)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の胃腸管系の有害事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考えるため、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

35) MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象

7.R.3.6 呼吸機能への影響について

機構は、本剤による呼吸機能への影響及び第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験）、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験で除外していた睡眠時無呼吸症、喘息、慢性閉塞性肺疾患を有する患者に本剤を投与することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 呼吸機能への影響について、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）では呼吸機能に関連する有害事象の発現は認められず、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）では、過換気が 1.7%（1/58 例）に認められたが、軽度の有害事象であった。
- 睡眠時無呼吸症、喘息、慢性閉塞性肺疾患は、入眠困難や中途覚醒の原因となる可能性があり、臨床試験における有効性の適切な評価のために除外したが、海外のメラトニン製剤において、これらの合併症を有する患者で本薬の有効性が低下するという報告は認められていない。
- また、本薬が呼吸系に及ぼす影響は明確ではないものの、メラトニンにおいて、ラット敗血症モデルにおける肺障害に対する保護作用（Int J Clin Exp Med 2018; 11: 11720-31）、ラット COPD モデルにおける気道炎症抑制作用（Int Immunopharmacol 2018; 62: 23-8.）、マウスブレオマイシン肺障害モデルにおける肺障害の減弱（Treated Mice J Pineal Res 2005; 39: 105-12）、COPD 患者における呼吸困難改善（J Pineal Res 2012; 53: 238-44）に関する報告がある一方、呼吸系の有害事象を引き起こす等の報告はない。したがって、本剤投与によりこれらの合併症が増悪する可能性も低いと考えられる。
- 以上より、本剤投与による呼吸機能への影響が臨床上問題になる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.3.7 成長への影響について

機構は、本剤による成長への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）では、成長関連の有害事象³⁶⁾の発現は認められなかった。
- NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験における身長及び体重の変化について、標準値（小児科診療 2005; 68: 1343-51）に基づきパーセンタイルを算出した結果は表 34 のとおりであった。NPC-15-5 試験における体重について無作為期においてプラセボ群、本剤 1 mg 群及び本剤 4 mg 群間で差異は認められず、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験における身長及び体重について、ベースライン時から最終評価時まで大きな変化は認められなかった。

36) MedDRA PT で以下に該当する事象

成長不全、成長障害、成長遅延、体重増加不良、体重減少、体重異常、異常体重減少、過少体重、低身長症、正常値を下回る身長、身長減少、身長異常

表 34 ベースラインからの身長及び体重のパーセンタイル値 (NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験)

		NPC-15-5 試験				NPC-15-6 試験 (26 週間)
		無作為化期 (2 週間)			非盲検期 (6 週間)	
		プラセボ群	本剤 1 mg 群	本剤 4 mg 群		
身長 (cm)	ベースライン	—	—	—	47.65 ± 29.23 (196)	43.78 ± 28.46 (99)
	最終評価時	—	—	—	47.71 ± 29.44 (189)	43.25 ± 28.35 (95)
	ベースライン からの変化量	—	—	—	0.02 ± 3.81 (189)	-0.32 ± 5.50 (95)
体重 (kg)	ベースライン	46.77 ± 30.05 (66)	48.75 ± 30.56 (65)	48.45 ± 27.51 (65)	47.32 ± 29.09 (196)	43.12 ± 28.23 (99)
	最終評価時 ^{a)}	46.60 ± 30.19 (66)	48.70 ± 30.19 (65)	48.77 ± 27.14 (64)	47.75 ± 29.18 (189)	44.20 ± 29.31 (94)
	ベースライン からの変化量	-0.17 ± 3.26 (66)	-0.05 ± 2.37 (65)	0.72 ± 2.27 (64)	0.12 ± 4.36 (189)	1.13 ± 7.32 (94)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、—: NPC-15-5 試験無作為化期では身長測定が実施されなかった。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による成長への影響が臨床上問題になる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、臨床試験の結果からは本剤の成長への影響が臨床上問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤の投与期間は最長でも 26 週間であったため、より長期間にわたり本剤を投与した場合の成長への影響は不明であることから、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 本剤の投与対象について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) 及び第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) における対象患者及び主要評価項目を踏まえ、効能・効果として、「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NPC-15-5 試験では、自閉スペクトラム症を対象とし、主要評価項目である電子睡眠日誌による無作為化期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時のベースラインからの変化量において、入眠困難の改善に対し本剤の有効性が示されている。このような入眠困難がみられる睡眠障害の分類は、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が主なものであり、概日リズム睡眠－覚醒障害群の非 24 時間睡眠－覚醒型も該当すると考えられる。また、NPC-15-5 試験の知的能力障害群又は注意欠如・多動症を合併した患者の部分集団解析において、本剤 1 mg 群及び 4 mg 群ではプラセボ群と比較して入眠潜時の短縮が認められた (表 27)。
- また、NPC-15-6 試験では、自閉スペクトラム症、知的能力障害、注意欠如/多動症、限局性学習症等の神経発達症を対象とし、電子睡眠日誌による入眠潜時のベースラインからの変化量について、ベースラインと比較して入眠潜時が短縮し、神経発達症の診断分類によらず入眠潜時の改善が認められた (7.R.2.4 参照)。
- 以上より、神経発達症の睡眠障害を有する患者において、入眠潜時に対して有効性が認められていることから、本投与対象を神経発達症の診断分類である自閉スペクトラム症、注意欠如/多動症及び知的能力障害などに限定する必要はなく、神経発達症の睡眠障害患者とすることが適切と考える。

- なお、「小児期の神経発達症」と「小児期の」を付すことについて、成人期の神経発達症に伴う睡眠障害の病態に関する研究・調査の報告はないが、睡眠の問題の有無にかかわらず、神経発達症で成人期に医療機関を受診している患者が抱える問題は、精神面を中心に小児期よりさらに多様であり、通常、問題の背景も小児期とは異なる。したがって、成人期と小児期において発症や治療法は異なる可能性が高く、同一の病態とするのは困難であることから、「小児期の神経発達症」とすることが適切と考える。
- 睡眠障害のうち睡眠維持困難に対する有効性について、NPC-15-5 試験において、睡眠維持困難に対する日誌を用いた主観的評価は実施していないが、睡眠活動量計を用いて総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数及び中途覚醒時間の評価を実施した結果、本剤の睡眠維持困難に対する有効性は認められなかった（7.R.2.3 参照）。しかしながら、本剤の対象となる睡眠障害は、主として、DSM-5 の診断基準では「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、ICSD-3 では「慢性不眠障害」の入眠困難及び「概日リズム睡眠・覚醒障害群」の睡眠・覚醒相後退障害であると考えられ、神経発達症の睡眠障害を有する小児ではメラトニン治療が有益であり、入眠潜時が短縮し、総睡眠時間は延長する一方で、中途覚醒回数は減少しないとの報告がある（Eur J Paediatr Neurol 2015; 19: 122-33）。

以上を踏まえ、申請者は、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験における対象患者及び主要評価項目を考慮し、小児期の神経発達症に伴う入眠困難に対する本剤の有効性は示されているが、睡眠維持に対する効果は認められておらず、すべての睡眠障害に対する本剤の有効性は期待できないことから、効能・効果を「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」と変更することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の適切な投与対象を医療現場に周知するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床において、神経発達症の患者は DSM-5 の診断基準により診断され、本疾患概念及び診断分類の診断基準は十分に周知されている。
- その上で、神経発達症又は睡眠障害を専門としない医師においても、本剤による治療を必要とする患者を適切に選択できるよう、また本剤で認められている有効性から、睡眠衛生指導を実施しても、なお入眠潜時の延長のある患者を対象とする必要があることから、添付文書及び情報提供資材等による情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。

- NPC-15-5 試験における対象患者について、入眠潜時を組入れ基準として選択され、主要評価項目を電子睡眠日誌による無作為化期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時の中央値のベースラインからの変化量と設定して入眠困難に対する本剤の有効性評価が行われた結果、プラセボに対する本剤の有効性が認められた（7.R.2.2 参照）。
- NPC-15-5 試験において睡眠維持困難に対する有効性は認められていない（7.R.2.3 参照）。
- 小児期と成人期における「神経発達症に伴う入眠困難」の病態は異なると考えられる。
- 以上を踏まえると、本剤の効能・効果を「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」とすることに問題はない。なお、本剤の投与対象について、添付文書及び情報提供資材において情報提供するとの申請者の見解についても特段の問題はない。

7.R.4.2 本剤の投与対象年齢について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）は、6 歳以上 16 歳未満の患者を対象としていることを踏まえ、臨床試験における投与対象の設定根拠及び本剤の投与対象と想定される患者の年齢について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験において 6 歳以上 16 歳未満の患者を対象としたことについて、以下のように説明した。

- 小・中学校の就学期においては 1 日の生活リズムが一定であることが求められており、本剤の有効性（入眠潜時）を評価する点において適していると考えられるが、就学前の患児は、在宅、保育所、幼稚園などの違いを始めとして生活環境は大きく異なり、午睡の習慣も様々であることから、就学期の患児と同一の条件及び方法での睡眠状況の評価が容易ではない。
- 2～5 歳の低年齢の患児においてメラトニンに対する反応性が異なる可能性については明確になっていないものの、ヒトにおける年齢別での内因性メラトニンの血中濃度について、低年齢、特に 2～5 歳の患児では高濃度側にばらつくとの報告がある（J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 648-52）。
- 以上を踏まえ、臨床試験では 6 歳以上 16 歳未満の患者を対象にした。

次に申請者は、6 歳未満及び 16 歳以上への投与の可能性について、以下のように説明した。

- 国内の小児自閉スペクトラム症の薬物治療の実態に関する調査・報告（最新精神医学 2013; 18: 13-21）では、睡眠障害に対して薬物療法が開始される年齢として「3～4 歳から」と答えた医師が最も多く、メラトニン及びリスペリドンが多く投与されていると報告されている。そのため、3 歳児健診や保育園・幼稚園への通園をきっかけに、睡眠の問題や神経発達症に伴う困難が顕在化し、睡眠衛生指導などの非薬物治療のみでは睡眠の問題が解決しない患者において、本剤による薬物治療が必要とされる可能性はある。また、神経発達症に伴う睡眠障害を対象としたメラトニンのプラセボ対照臨床試験³⁷⁾において、1 歳から 18 歳の範囲での有効性が確認されており、安全性にも大きな問題は報告されていない。
- 16 歳以上への投与の可能性について、初めて自閉スペクトラム症と診断された年齢の分布についての報告によると、3 歳をピークとし、小学生、中学生と年齢が進むにつれて急激に低下し、中学校を卒業した以降に診断される人数は少数である（保健医療学雑誌 2019; 10: 34-41）。その他の神経発達症群に関する報告はないが、16 歳以降に神経発達症と診断され、睡眠障害を合併する患者は小児期と比較して少ないと考えられ、基本的な治療方針も成人における睡眠障害の治療に準じるものと考えられる。

機構は、本剤の 16 歳以上への継続投与の可否について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 16 歳未満で本剤の投与を開始した患者において、本剤投与で有効性を認めたものの、中止すると適切な睡眠時間帯及び睡眠時間を維持できず、患者の生活に困難を来すような症例においては、継続投与が望まれ、以下の点を踏まえると投与を継続した場合に、有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、投与の継続については、入眠潜時の改善のみではなく、

37) J Child Neurol 2001; 16: 581-4、J Autism Dev Disord 2003; 33: 469-72、Child Care Health Dev 2006; 32: 585-9、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 512-9、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 233-41、J Pineal Res 2008 ;44: 57-64、J Autism Dev Disord 2011; 41: 175-84、BMJ 2012; 345: e6664、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56: 948-57

入床や覚醒・離床に関わる患者の機嫌及び様子での問題又は基礎疾患に基づく問題行動の改善と安定についての観察・評価やより適切な他の治療法の有無等について検討した上で判断する必要があると考える。

- NPC-15-5 試験の 3 例及び NPC-15-6 試験の 1 例において、治験参加中に 16 歳を超えた症例が認められたが、いずれも有効性及び安全性において特徴的な変化を認めず、投与中止も認められなかった。
- 組入れ時の対象年齢が 2～17 歳の自閉スペクトラム症患者を対象としたメラトニン徐放製剤の臨床試験において、低年齢群及び高年齢群とともにベネフィットは同様であると考えられることが報告されている（J Child Adolesc Psychopharmacol 2018; 28: 699-710）。当該報告において、1 年間の継続投与後の入眠潜時の変化量の平均は、2～7 歳で－48.66 分、8～11 歳で－41.89 分、12 歳以上で－32.40 分であり、年齢別での有効性に明らかな差は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤は臨床試験の対象である 6 歳以上 16 歳未満の小児のみならず、特に 3 歳以上 6 歳未満の小児における本剤のニーズはあると想定されるが、6 歳以上 16 歳未満以外の年齢層を対象とした本剤の臨床試験は実施していないことから、6 歳以上 16 歳未満の小児以外における有効性及び安全性は明確でない旨を添付文書において注意喚起する必要があると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 投与対象年齢について、申請者の説明に一定の理解はできるものの、6 歳未満及び 16 歳以上の神経発達症患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、また、内因性メラトニン濃度は年齢によって異なるとの報告があることが説明されており、年齢によって本薬に対する反応性が異なる可能性もあることから、本剤の投与対象となる年齢について注意喚起を行う必要があると考える。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 維持用量と最高用量の適切性について

機構は、臨床試験の用法・用量の設定根拠、並びに本剤の維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、臨床試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 小児自閉スペクトラム症における薬物治療実態調査において、小学生の睡眠障害に対し本薬は主に 1 mg/日～4 mg/日の範囲において使用されているとの報告がある（最新精神医学 2013; 18: 13-21）。そのため、第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験）では、本剤 1～4mg/日を用量漸増し、入眠潜時への効果を探索的に検討することとした。
- 上記の公表文献及び NPC-15-2 試験成績（7.2 参照）から、本剤の 1～4 mg/日が臨床推奨用量と想定されるため、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験）では、無作為化期において、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 4 mg 群を設定し、有効性及び安全性を検討することとした。
- なお、本剤の用量を体重換算ではなく固定用量としたことについて、自閉スペクトラム症を有する入眠障害患者をレトロスペクティブに調査した報告において、有効用量と年齢及び体重の明確な関係は認められなかったこと（脳と発達 2015; 47: 23-7）、神経発達症患者における本薬投与時の反応性を検討した公表文献の多くは固定用量で投与されていること（BMJ 2012; 345: 1-16 等）、本剤の

曝露量は年齢により大きく異ならず体重等による調整は不要と考えられること（6.R.1 参照）等を踏まえ、体重換算ではなく、固定用量とした。

次に申請者は、本剤の維持用量を 1 mg/日とし、最高用量を 4 mg/日とすることの適切性について、以下のように説明した。

- 自閉スペクトラム症の小児睡眠障害患者を対象とした NPC-15-5 試験において、無作為化期の主要評価項目とされた電子睡眠日誌による入眠潜時において、プラセボ、本剤 1 及び 4 mg/日の変化量（中央値）は、それぞれ－5.0 分、－22.0 分及び－28.0 分であり、本剤 1 mg 群及び 4 mg 群はいずれもプラセボ群に対して統計学的に有意であった。
- NPC-15-5 試験の安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 18.2%（12/66 例）、本剤 1 mg 群の 13.8%（9/65 例）、4 mg 群の 29.2%（19/65 例）に認められた。そのうち、因果関係が否定されなかった主な事象は傾眠（プラセボ群 2 例、本剤 4 mg 群 2 例）であり、本剤 4 mg 群の 1 例は投与中止に至ったが、中止後に回復を認めた。
- 本剤の用量が 1～4 mg/日の間で適宜増減が可能であった自閉スペクトラム症、注意欠如/多動症及び知的能力障害を含む神経発達症の小児睡眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）において、ベースラインと比較して投与期 I 期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時に短縮が認められており（7.3.2 参照）、効果不十分により投与中止となった症例も認められなかった。最終用量別での被験者の割合は、1 mg/日、2 mg/日又は 4 mg/日がそれぞれ 51.5%、35.4%及び 13.1%であり、減量せずに最終用量が 2 mg/日及び 4 mg/日であった被験者について、増量と入眠潜時との関連性を検討した結果は表 35 のとおりであり、増量により入眠潜時が短縮する傾向が認められた。

表 35 増量と入眠潜時との関連性（NPC-15-6 試験）

評価時点	最終用量本剤 2 mg 集団 ^{a)}			最終用量本剤 4 mg 集団 ^{b)}		
	評価例数	入眠潜時（分） ^{c)}	スクリーニング期からの変化量 ^{d)}	評価例数	入眠潜時（分） ^{c)}	スクリーニング期からの変化量 ^{d)}
スクリーニング期	35	76.7 ± 72.6 60.0 (20, 390)	—	13	58.4 ± 32.9 50.0 (13, 135)	—
本剤 1 mg 投与での最終評価時	35	41.8 ± 25.7 32.5 (12, 120)	-34.9 ± 62.5 -22.0 (-293, 53)	13	49.0 ± 32.9 40.0 (0, 120)	-9.4 ± 42.9 -10.0 (-70, 107)
本剤 2 mg 投与での最終評価時	34	27.2 ± 16.8 20.0 (4, 80)	-40.3 ± 39.3 -32.0 (-221, -2)	13	44.3 ± 29.5 40.0 (0, 96)	-14.1 ± 38.0 -15.0 (-70, 83)
本剤 4 mg 投与での最終評価時				13	28.4 ± 17.7 30.0 (0, 55)	-30.0 ± 32.4 -28.0 (-80, 30)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 減量せずに最終用量が 2 mg であった被験者

b) 減量せずに最終用量が 4 mg であった被験者

c) 各期最終 7 日間の中央値の要約

d) 変化量 = （各測定時期最終 7 日間の中央値）－（スクリーニング期最終 7 日間の中央値）

- NPC-15-6 試験の安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 81.8%（81/99 例）に認められた。因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は 14.1%（14/99 例）であり、主な事象は、傾眠（5 例）、蛋白尿（2 例）、及び尿中ウロビリノーゲン（2 例）であった。有害事象の発現に伴い減量した症例が 7 例認められ、本剤との因果関係が否定できなかった 6 例における有害事象は傾眠（4 例）、悪心（1 例）及び易刺激性（1 例）であったが、いずれの被験者も投与期を完了した。

機構は、臨床試験では、固定用量で行われていたことから、体重別での有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NPC-15-5 試験における主要評価項目とされた電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量における体重別での部分集団解析結果は表 36 のとおりであった。
- また、NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の併合での体重別での有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。
- 入眠潜時の変化量及び有害事象の発現状況に各体重区分での大きな差異は認められなかったことから、体重の差異が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 36 ベースラインにおける体重別での入眠潜時の変化量 (NPC-15-5 試験、FAS)

体重区分	用量	入眠潜時の変化量 (分)			
		評価例数	スクリーニング期 ^{a)}	無作為化期 ^{a)}	変化量 ^{b)}
40 kg 未満	プラセボ群	39	56.0 (28, 151) 40.0, 70.0	41.0 (9, 110) 30.0, 65.0	-8.0 (-97, 25) -25.0, 6.0
	本剤 1 mg 群	36	57.5 (23, 142) 36.0, 76.0	22.5 (9, 70) 16.0, 31.5	-34.5 (-126, 10) -47.5, -13.5
	本剤 4 mg 群	23	65.0 (26, 313) 40.0, 85.0	25.0 (0, 249) 20.0, 45.0	-34.5 (-114, 11) -59.0, -15.0
40 kg 以上	プラセボ群	27	50.0 (19, 140) 36.0, 64.0	46.0 (20, 205) 32.0, 70.0	-3.0 (-32, 65) -19.0, 10.0
	本剤 1 mg 群	29	46.0 (24, 201) 39.5, 62.0	30.0 (8, 119) 20.0, 50.0	-17.0 (-82, 26) -38.0, 0.0
	本剤 4 mg 群	42	51.5 (25, 180) 42.5, 68.0	33.0 (0, 93) 25.0, 46.0	-23.0 (-120, 33) -44.0, -8.0

上段：中央値（最小値，最大値）、下段：第 1 四分位点，第 3 四分位点

a) 各期最終 7 日間の中央値の要約

b) 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)

表 37 ベースラインにおける体重別での有害事象発現状況 (NPC-15-2、NPC-15-5、NPC-15-6 試験の併合)

	40 kg 未満		40 kg 以上	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	39	164	27	144
すべての有害事象	7 (17.9)	97 (59.1)	5 (18.5)	79 (54.9)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.6)	0	2 (0.14)
主な有害事象				
上咽頭炎	1 (2.6)	40 (24.4)	3 (11.1)	20 (13.9)
頭痛	0	9 (5.5)	0	9 (6.3)
傾眠	1 (2.6)	9 (5.5)	1 (3.7)	6 (4.2)

発現例数 (割合 (%))

7.R.5.2 漸増方法について

機構は、本剤の漸増方法について、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) の非盲検期及び第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験) における漸増幅及び漸増間隔の設定根拠を説明した上で、本剤の用法・用量において漸増幅及び漸増間隔を規定しないことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験における漸増幅及び漸増間隔の設定根拠について、以下のように説明した。

- 第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2-1: NPC-15-2 試験) において、0.5 mg/日、1 mg/日、2 mg/日及び 4 mg/日の順に 1 週間ごとに強制漸増したとき、有害事象は 61.5% (8/13 例)、副作用は 30.8% (4/13 例) に認められたものの、大多数が軽度の事象であり、重篤及び高度の事象は認められなかった。
- したがって、NPC-15-5 試験の非盲検期及び NPC-15-6 試験では、効果不十分で安全性が許容できる場合は、1 週間以上の間隔を空けて、1 mg/日から 2 mg/日、2 mg/日から 4 mg/日へと順次増量すると設定した。

次に申請者は、申請用法・用量においては、漸増間隔及び漸増幅を設定しなかった理由を以下のように説明した。

- NPC-15-5 試験の開始用量が 4 mg/日であった 1 例に投与中止に至った有害事象（傾眠）が認められたが、この患者以外に安全性上の大きな問題を認めなかった。NPC-15-5 試験における発現時期別での有害事象の発現状況について、投与開始初期の有害事象の発現状況に、本剤 1 mg/日と本剤 4 mg/日で大きな差異は認められなかった（表 29）。
- 以上より、本剤の予定される用量範囲である 1～4 mg/日の範囲において、漸増幅及び漸増間隔を規定する必要はないと考える。
- 一方で、本薬は、催眠作用とともに概日リズムの位相シフトの作用も有することが知られており、睡眠衛生指導下での入眠潜時の短縮とそれに伴う入眠の時間帯の安定には 1 週間程度の期間が必要であることから、増量にあたって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、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

7.R.5.3 本剤の投与終了について

機構は、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1: NPC-15-6 試験）において検討された投与期間は最長で 26 週間であることから、NPC-15-6 試験における投与期間の設定根拠及び本剤の投与終了を考慮すべき時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NPC-15-6 試験における投与期間の設定根拠について、以下のように説明した。

- 既存の不眠症治療薬と同様に、本剤においても漫然と投与を継続することは適切ではなく、非薬物療法と併用しながら睡眠パラメータの改善が認められた段階で投与中止を考慮すべきである。
- 一方で、神経発達症に伴う睡眠障害を有する患者においては、一時的な入眠困難の改善のみならず、安定した睡眠・覚醒のリズムを形成することが重要であり、実際の医療現場では一定期間の継続的な使用が想定されること、睡眠障害を有する神経発達症患者に対するメラトニンの使用実態として 2 年 6 カ月までの症例報告がある（脳と発達 1999; 31: 428-37）ことから、本剤を 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する計画とした。

次に申請者は、本剤の投与終了を考慮すべき時期について、以下のように説明した。

- NPC-15-6 試験では、投与開始から 2 週間で入眠潜時の短縮を認め、14 週間以降では測定値及び変化量の中央値がともに安定していた。各用量（本剤 1、2 又は 4 mg）の症例数の割合は、投与開始から 10 週間以降ではほぼ一定であった。したがって、用量の調整及び有効性の確認期間として 3 カ月間程度が必要であるが、この時点で期待した有効性が得られない場合は、投与中止の判断をすべきであると考ええる。
- 一方、有効性が得られた場合の投与中止について、入床や覚醒・離床に関わる患者の機嫌及び様子での問題又は基礎疾患に基づく問題行動を呈している患者においては、入眠潜時の改善のみではなく、これらの症状及び問題行動の改善と安定についても観察・評価した上で投与中止について検討すべきであり、そのための期間として 3～6 カ月間が目安になると考える。

以上を踏まえ、申請者は、投与開始 3 カ月後を目処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が重要と考えることを説明した。また申請者は、定期的に本剤の有効性及び安全性を評価し、投与継続の必要性について検討することを添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、7.R.5.1～7.R.5.3について、以下のように考える。

- 本剤の維持用量を 1 mg/日とし最高用量を 4 mg/日とすること、増量にあたって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、添付文書において注意喚起すると申請者の説明に特段の問題はないと考える。
- 投与終了について、有効性が得られない場合の本剤投与終了に関する申請者の考え方に大きな問題はない。また、有効性が認められた場合の投与中止について、26 週を超えて本剤を投与した経験はなく、神経発達症に伴う睡眠障害の治療において基本となる治療法は睡眠衛生指導であること（7.R.4 参照）から、定期的に有効性及び安全性を評価し、漫然と投与を継続しないことを添付文書において注意喚起すると申請者の見解に特段の問題はない。ただし、機構は、神経発達症における睡眠障害において、承認された薬剤はなく、本剤の投与終了の考え方について医療現場に適切に情報提供が行われるよう、資材等を用いて医療現場に適切な情報提供を行う必要があると考える。
- 以上の用法・用量の適切性及び投与終了の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

現在、安全性監視活動の詳細について検討中であるが、機構は、成長及び性成熟に及ぼす影響について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお、機構は製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児期の神経発達症に伴う入眠困難に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、持ち越し効果に係る安全性、効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月7日

申請品目

〔販 売 名〕	メラトベル顆粒小児用 0.2%
〔一 般 名〕	メラトニン
〔申 請 者〕	ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 31 年 4 月 25 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「6.R.5 薬物動態学的相互作用について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について

肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について、肝機能障害患者及び腎機能障害患者では、肝機能正常者又は腎機能正常者と比較して内因性メラトニンのサーカディアンリズムの差異が報告されていることを踏まえ、肝機能障害患者及び腎機能障害患者では本剤の有効性が異なる可能性があることから、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本剤の効果が減弱する可能性がある旨を添付文書及び情報提供資材等において注意喚起する旨の申請者の説明を了承できるとの機構の考え（審査報告 (1) 6.R.3 及び 6.R.4 参照）は専門委員に支持された。

なお、専門委員より、注意喚起の対象として想定している肝機能障害患者及び腎機能障害患者の範囲が明確になるよう、内因性メラトニンの濃度推移が異なると考えられる肝機能障害患者及び腎機能障害患者の重症度についても添付文書において情報提供すべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、以下のように、軽度から重度の肝機能障害患者及び軽度から重度の腎機能障害患者において内因性メラトニンのサーカディアンリズムが異なるとの報告があることを添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

- 軽度（Child Pugh 分類 A）、中度（Child Pugh 分類 B）及び重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害患者における内因性メラトニンのサーカディアンリズムの差異について、重症度が悪化するにつ

れて内因性メラトニン濃度が増大する傾向が報告されていること (Pol Arch Med Wewn 2012; 122: 392-6)

- 軽度 ($60 \text{ mL/min} < \text{eGFR} \leq 80 \text{ mL/min}$)、中等度 ($30 \text{ mL/min} < \text{eGFR} \leq 60 \text{ mL/min}$)、重度 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$) の腎機能障害患者における内因性メラトニンのサーカディアンリズムの差異について、重症度が悪化するにつれて内因性メラトニン濃度が低下する傾向が報告されていること (Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 513-9)

1.2 持ち越し効果のリスクについて

持ち越し効果のリスクについて、添付文書において本剤投与中は危険を伴う機械操作や遊戯を行わないよう注意喚起を行う必要がある旨の申請者の説明を了承できるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.3.2 参照) は、専門委員に支持された。なお、専門委員から以下の意見が示された。

- 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) における持ち越し効果関連の有害事象の発現割合にプラセボ群と本剤群を比較して大きな差異はなく、メラトニンを用いた自動車運転への影響を検討した公表文献において、自動車運転への影響は認められていない (審査報告 (1) 7.R.3.2 参照)。本剤の投与対象となる神経発達症の患児においては多動性やこだわり行動等が認められることから、遊具の使用を一律に禁止する等、過度に患児の行動を制限するような注意喚起は、患児と親の関係に問題を生じさせる可能性が考えられる。
- 遊戯は元来危険を伴わないものであるため、遊戯を行わないようにするのは過度に患児の行動を制限する注意喚起であると考えるが、例えば、傾眠やめまい等の症状が認められる患者が高い場所に登るといった遊戯を行った場合に足を滑らせる等のリスクの上昇等は想定される。
- したがって、本剤投与中は機械の操作や遊戯等を一律に禁止するのではなく、保護者等が機械の操作や遊戯に付き添って注意しながら、状況により機械の操作や遊戯の禁止の必要性を判断できるようにすることが適切と考える。なお、危険な機械の操作については、行わないよう注意喚起することが適切と考える。

以上を踏まえ、機構は、機械操作や遊戯等を行う際には十分注意する必要があるものの、一律に禁止とはしないこと、ただし、危険を伴う機械操作に従事する場合には当該操作を禁止とすることが適切と判断し、添付文書の重要な基本的注意の項に以下の内容を記載するとともに、情報提供資材において持ち越し効果のリスクについて適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<重要な基本的注意>

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。

1.3 効能・効果について

1.3.1 本剤の投与対象について

本剤の効能・効果について、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: NPC-15-5 試験) では入眠困難に対する本剤の有効性評価が行われた結果、プラセボに対する本剤の有効性が認められたこと、NPC-15-5 試験において睡眠維持困難に対する有効性は認められていないこと、小児期と成人期における「神経発達症に伴

う入眠困難」の病態は異なると考えられることを踏まえ、「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」とすることに問題ないとの機構の考え（審査報告（1）7.R.4.1 参照）は、専門委員に支持された。

1.3.2 本剤の投与対象年齢について

本剤の投与対象年齢について、6 歳未満又は 16 歳以上の神経発達症に伴う入眠困難を呈する患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないこと、及び内因性メラトニン濃度は年齢によって異なると報告されていることから年齢によって本剤に対する反応性が異なる可能性もあることを踏まえ、本剤の投与対象となる年齢について注意喚起を行う必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.4.2 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

<効能・効果に関連する注意>

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）。

1.4 用法・用量について

本剤の用法・用量について、維持用量を 1 mg/日とし、最高用量を 4 mg/日とすること、増量にあたって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添付文書において注意喚起する旨の申請者の説明は了承できるとの機構の考えは専門委員に支持された。また、本剤の投与終了について、本邦において小児期の神経発達症における入眠困難を効能・効果として承認された医薬品はなく、本剤の投与終了の考え方について医療現場に適切に情報提供が行われるよう、情報提供資材を用いて医療現場に適切な情報提供を行う必要があるとの機構の考えは専門委員に支持された（審査報告（1）7.R.5.1～7.R.5.3 参照）。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、医療従事者向け情報提供資材において、本剤の投与終了の考え方について適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1 mg 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 4 mg を超えないこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 38 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 39 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- 製造販売後の情報収集に際しては、思春期及び思春期前の患者を対象とした成長、性成熟、ホルモンへの影響が検討可能となるように、身長、体重、二次性徴への影響（精通年齢、初経年齢/月経開始年齢、陰毛発毛時期、月経周期）、プロラクチン関連の有害事象、血中プロラクチン濃度、血中甲状腺ホルモン濃度、血中甲状腺刺激ホルモン濃度も含めた情報を収集すること
- 6 カ月を超えて継続投与される可能性もあることから、性成熟や発達遅延が可能な限り観察可能となるような観察期間を設定すること

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 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）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査	- 医療従事者向け資料の作成及び配布 - 患者向け資料の作成及び配布 - 市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、6 歳以上 16 歳未満の神経発達症に伴う入眠困難を呈する患者を対象として、表 40 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 40 特定使用成績調査（小児）計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性等について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	6 歳以上 16 歳未満の神経発達症に伴う入眠困難を呈する患者
観察期間	2 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、既往歴・合併症、神経発達症の診断分類、睡眠障害の発症時期等）、身長、体重、二次性徴への影響（精通年齢、月経開始年齢、陰毛発毛時期、月経周期）、有害事象、血中ホルモン濃度測定（プロラクチン、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン）、本剤の投与状況、前治療薬及び併用薬

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に提供する必要がありますと考える。

1.6 不純物B* の安全性評価について

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ことから、不純物B*の細菌を用いる復帰突然変異試験の成績が追加で提出された。その結果、代謝活性化系の存在化及び非存在化のネズミチフス菌 TA100、TA98、TA1537、代謝活性化系存在化の TA1535 において、復帰突然変異コロニー数の増加が認められ、不純物Bは復帰突然変異誘発性を有すると判断された。

申請者は、不純物Bの安全性について、以下のように説明した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬いずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

[用法・用量] 通常、小児にはメラトニンとして 1 日 1 回 1 mg 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 4 mg を超えないこと。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■
A/G	Albumin to Globulin ratio	アルブミン・グロブリン比
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
EEG	Electroencephalogram	脳波図
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
EMG	Electromyogram	筋電図
EOG	Electrooculogram	眼電図
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, version 3	睡眠障害国際分類第3版
K _i	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LD ₅₀	Lethal dose, 50%	50%致死量

