

メラトベル顆粒小児用 0.2% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 神経発達症	3
1.5.1.2 神経発達症と睡眠障害	4
1.5.1.3 開発の意義	5
1.5.2 開発の経緯	6
1.5.2.1 品質	6
1.5.2.2 非臨床試験	7
1.5.2.3 臨床試験	8
1.5.2.3.1 NPC-15-1 試験 - 日本人健康成人における薬物動態の検討	8
1.5.2.3.2 NPC-15-2 試験 - 日本人小児神経発達症に伴う睡眠障害を対象とした安全性の検討	9
1.5.2.3.3 NPC-15-3 試験 - 日本人健康成人男性における概日リズム位相に及ぼす影響の検討	9
1.5.2.3.4 NPC-15-4 試験 - 日本人小児における薬物動態の検討	9
1.5.2.3.5 NPC-15-5 試験 - 日本人小児自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害を対象とした有効性の検証	10
1.5.2.3.6 NPC-15-6 試験 - 日本人小児神経発達症に伴う睡眠障害を対象とした 26 週間投与時の有効性と安全性の検討	10
1.5.2.3.7 NPC-15-7 試験 - 日本人健康成人における QT/QTc の検討	11
1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯	11
1.5.2.4.1 [] 相談	11
1.5.2.4.2 [] 相談 []	12
1.5.2.4.3 [] 相談	12
1.5.2.4.4 [] 相談 []	13
1.5.2.4.5 [] 相談 []	14
1.5.3 本薬の医療上の有用性	15
1.5.4 参考文献	15

略語・略号一覧

略語	省略していない表現	和名又は定義
AUC	Area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中薬物濃度・時間曲線下面積
$C_{\max}$	Maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
CSHQ	Children's sleep habits questionnaire	子供の睡眠習慣質問票
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLMO	Dim light melatonin onset	メラトニン分泌開始時刻
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
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
in silico	-	コンピュータ・シミュレーション
in vitro	-	試験管内
in vivo	-	生体内
MT1	-	メラトニン受容体1型
MT2	-	メラトニン受容体2型
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
$t_{1/2}$	Half life	半減期
$t_{\max}$	Time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中薬物濃度到達時間
ΔQTc	-	ベースライン値で調整した補正 QT 間隔
$\Delta\Delta QTc$	-	被験薬投与時とプラセボ投与時の ΔQTc の差

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

メラトニン (*N*-[2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamide) は、トリプトファンからセロトニン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。メラトニンの分泌を調節する主要因は明暗の交代であり、通常、血液中の濃度は昼間に低くなり、夜間に高くなる。その作用は視交叉上核にて睡眠・覚醒を含む概日リズムを維持・調整及び直接的な催眠であり、前者には MT2 受容体の活性化、後者には MT1 受容体の活性化によるものである^{1), 2)}。

現在、国内にメラトニンを含有する医薬品又は健康食品（いわゆるサプリメント）は販売されていない。外国では 2007 年に欧州で承認された Neurim 社の Circadin® が使用されており、メラトニン 2 mg を含有する錠剤で、徐放性製剤である。Circadin® の効能又は効果は「55 歳以上の原発性不眠症」であるのにもかかわらず、ノルウェー、アイスランド及びフィンランドでは神経発達症を有する小児の睡眠の問題に対して第 1 選択薬として推奨され、フランスにおいても 6 歳以上の小児の神経発達症又は神経遺伝疾患に関連する睡眠・覚醒障害において、Temporary Recommendation for Use (RTU) とされていた。また、2018 年、同社が開発した小児用のメラトニン製剤（Slenyto®）が欧州医薬品庁より承認された。その効能又は効果は「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」である。

今回、申請者は、目標とする効能又は効果を「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」とし、メラトニンを 0.2% 含有する顆粒剤を開発したので、新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.1.1 神経発達症

本開発では、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版³⁾（以下、「DSM-5」）に基づいて神経発達症を診断した。

神経発達症とは、典型的には発達期早期、しばしば小中学校入学前に明らかとなり、個人的、社会的、学業又は職業における機能の障害を引き起こす発達の欠陥によって特徴づけられる。またその欠陥の範囲は、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。

神経発達症は以下の 7 つの診断分類で構成され、これらはしばしば併発する。

(1) 知的能力障害群

全般的な精神機能の欠如によって特徴づけられる。

(2) コミュニケーション症群

言語、会話及び社会コミュニケーションの発達及びその使用における欠陥、又は会話の正常な流暢さや発語の運動産出の障害によって特徴づけられる。

(3) 自閉スペクトラム症

社会的コミュニケーション及び対人的相互反応の持続的な欠陥によって特徴づけられ、これに加えて、行動、興味又は活動における限定的、反復的な様式を必要とする。

(4) 注意欠如・多動症

不注意、まとまりのなさ、及び/又は多動性－衝動性が障害レベルに達することで特徴づけられる。

(5) 限局性学習症

読字、書字、算数の基礎的な学習技能を身につけることの困難さが持続的で支障をきたすほどであることによって特徴づけられる。

(6) 運動症群

発達性協調運動症、常同運動症及びチック症群を含んでいる。発達性協調運動症は、協調運動技能の獲得や遂行に欠陥があり、日常生活の活動に支障をきたすほどの不器用及び運動技能の緩慢さ又は不正確さとして現れる。常同運動症は、反復し、駆り立てられているような、目的のないようにみえる運動を持ち、それらが社会的、学業的又は他の活動を妨げる。チック症群は、運動性又は音声チックの存在により特徴づけられ、それらは、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動性の動き又は発声である。

(7) 他の神経発達症群

臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的又は他の重症な領域における機能の障害を引き起こす神経発達症に特徴的な症状が優勢であるが、神経発達症の診断分類の中のどの疾患の基準も完全には満たさない場合に適用される分類である。

国内の患者数は、神経発達症に含める診断分類やその診断基準の変化、また、固有の手帳制度などがなくことから、神経発達症としての正確な数は調査されていない。厚生労働省が2014年10月に実施した「患者調査」（2015年12月公表）の結果では、医療機関に通院又は入院している自閉症、アスペルガー症候群、学習障害、注意欠陥多動性障害等の患者の総数（推計値）は、19.5万人とされている。また、2017年（平成29年）版 障害者白書では、在宅の知的障害者62.2万人のうち、15.2万人が18歳未満であるとされている（いずれも診断名は当該調査の報告書のとおり）。

1.5.1.2 神経発達症と睡眠障害

神経発達症には睡眠障害がよくみられ、生来性の睡眠の量や質の低下、生来性の睡眠・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が考えられるが、誘因は多様であり、学齢によっても様相が変化するといわれている⁴⁾。

神経発達症の中でも睡眠障害との関連がよく調べられているのが、自閉スペクトラム症と注意欠如・多動症である。自閉スペクトラム症で睡眠の問題を有する割合は報告によって差はあるが50～80%と非常に高く、その他の神経発達症と比較しても高い⁵⁾。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⁶⁾。注意欠如・多動症で睡眠の問題を有する割合は25～50%とされ、注意欠如・多動症のない対照での割合の7%と比較しても高い⁷⁾。注意欠如・多動症のない対照と比較して、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などの問題が多く、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、睡眠時間の短縮などが報告されている⁸⁾。

国内においては、同一の公立小学校に通う神経発達症の児童 43 名(男児 39 名、女児 4 名、年齢 6～12 歳)と対照児童 372 名(男児 182 名、女児 190 名、年齢 6～12 歳)を対象に、子供の睡眠習慣質問票日本語版(以下、「CSHQ」)によるアンケート調査が行われた⁹⁾。その結果、神経発達症の児童は対照児童よりも総 CSHQ スコアが有意に高く、総 CSHQ スコア、就寝時の抵抗、睡眠開始の遅れ、日中の眠気は、神経発達症の児童では年齢に伴って悪化したが、対照児童ではそのような傾向はみられなかった。また、神経発達症の児童では総 CSHQ スコアの高さが学業成績の低さに関連していたが、対照児童では関連を認めなかった。一方、両群とも児童の睡眠障害は両親の睡眠の質に影響を及ぼしていた。

このように、神経発達症の小児において、睡眠障害は頻度の高い問題であるだけでなく、患児の生活や学業成績にも影響し、また、両親の睡眠の妨げにもなり、それらがさらに家庭内の問題などにつながりかねない重大な問題である。

1.5.1.3 開発の意義

神経発達症に伴う睡眠障害に対するメラトニンの有効性は、既に外国を中心に多くの研究結果が報告されている。最近のメタアナリシスにおいて、無作為化比較試験の 13 報、計 682 例(1～18 歳)について検討され、メラトニンはプラセボに対して総睡眠時間及び入眠潜時を有意に改善し、重篤な有害事象は認められなかったと報告されている¹⁰⁾。また、診断分類の部分集団による検討において、知的能力障害及び自閉スペクトラム症では総睡眠時間及び入眠潜時で、注意欠如・多動症では入眠潜時で、メラトニンはプラセボに対して有意な改善を認めた。なお、これらの 13 報のうち、10 報では速放性製剤、2 報では速放性及び徐放性製剤の組み合わせ、1 報では徐放性製剤が使用され、投与量のレンジは 0.1～12 mg と 100 倍以上の開きがあった。

国内でのメラトニンの使用状況については 2 報の報告がある。中川は、小児神経専門医(1,003 名)及び児童青年精神医学会認定医(150 名)の計 1,153 名に対し、小児自閉性症状に対する薬物療法について実態調査を行った¹¹⁾。返答のあった 626 名の中から詳細調査に協力可と回答のあった 288 名について二次アンケートを行い、160 名から返答を得た。その結果、小児自閉性症状のうち睡眠障害に対する薬物治療としてはリスペリドン及びメラトニンの使用が多かったと報告している。また、メラトニンの初期平均投与量～最大平均投与量は、未就学児で 1.1～3.1 mg、小学生で 1.7～4.1 mg であった。

また、福水らは、小児神経学会評議員及び日本小児精神神経学会会員を対象に、メラトニン及びラメルテオンの小児使用例に関する全国調査を行った¹²⁾。有効回答の得られた 220 名のうち、52%の医師にラメルテオンの使用経験があり、45%の医師にメラトニンの使用経験があった。メラトニンの入手先は、サプリメントの輸入が 64%、試薬の使用が 29%、両者の併用 6% であった。また、使用疾患の内訳は、広汎性発達障害、重症心身障害を含む脳性麻痺、注意欠陥多動症の順に多かった。

このように、国内の神経発達症に伴う睡眠障害の治療は、医薬品の適応外使用か、もしくはメラトニンの使用が中心である。メラトニンは医療ニーズが高いのにもかかわらず、その使用には倫理面の問題や品質への不安を抱えていることから、これらの問題を解決し、治療方法の改善につなげるべく、本剤の開発に着手した。

なお、一般財団法人 日本小児神経学会より厚生労働大臣及び医薬品審査管理課長に対し、「神経発達症に伴う睡眠障害の治療薬としてのメラトニンの早期承認の要望」が2019年1月16日付で提出されている。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

項目	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
品質 及び 安定性							
非臨床							
臨床							
備考							

図 1.5.2-1 開発の経緯

1.5.2.1 品質

本剤は小児用製剤のため、服用のしやすさを考慮して顆粒剤として開発した。包装形態はボトル包装（100 g）、0.5 g 分包及び1 g 分包とした。

原薬の規格及び試験方法は、製造元である [] において規定されている規格及び試験方法に基づいて設定した。また、本剤の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験及びロット分析の結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）を考慮して設定した。

原薬の安定性は、██████████において長期保存試験（25℃/60%RH）、加速試験（40℃/75%RH）及び苛酷試験（温度/湿度、光、溶液状態）を評価した。長期保存試験については36箇月までの安定性を確認しており、██箇月まで継続する予定である。また、本剤の安定性は長期保存試験（25℃/60%RH）、加速試験（40℃/75%RH）及び苛酷試験（温度、無包装、光）を評価した。長期保存試験については12箇月までの安定性を確認しており、██箇月まで継続する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

NPC-15の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験は、1958年のメラトニンの発見以来、多数の非臨床及び臨床試験に関する文献が報告されていることから、新たな試験を実施しなかった。収集した文献の中から試験方法、使用された実験動物種などを考慮して、内容が適切と考えられる文献を参考資料とした。安全性薬理試験はGLPに準拠して実施した反復投与毒性試験の一般状態及び行動並びに循環器系に対する試験結果に加え、同様に収集した公表文献を参考資料とした。

薬物動態試験では、単回投与時の吸収、たん白結合（in vitro）、血球移行、胎盤通過、in vivo代謝、in vitro代謝及び排泄試験は公表文献の試験結果を使用し、反復投与時の血漿中濃度は、毒性試験に付随するトキシコキネティクス試験の結果を評価した。分布試験として全身オートラジオグラフィー（白色及び有色ラット）を、薬物動態学的相互作用試験はin vitro試験を実施した。

毒性試験は、イヌを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、細菌、チャイニーズハムスター肺細胞及びラットを用いた遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験並びに幼若ラットを用いた試験を実施した。なお、がん原性試験は実施せず、現在までに得られたNPC-15の安全性試験成績、外国におけるメラトニンの安全性情報、メラトニンの生物学的特性及びメラトニン受容体作動薬の安全性情報に基づき、NPC-15のがん原性に関する知見としてまとめた<2.6.6>。

本剤の不純物の変異原性評価試験として、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（平成27年11月10日付け薬生審査発1110第3号）」に準拠し、NPC-15の原薬製造工程由来の不純物<2.3.S.3.2>、製剤中に存在が予想される分解生成物<2.3.P.5.5>の化学構造について、対象となる14物質のin silico変異原性予測を実施した。

1.5.2.3 臨床試験

本申請においては、国内で実施した7試験を評価資料とした。表 1.5.2-1 に臨床試験の一覧を示した。

表 1.5.2-1 臨床試験の一覧

治験実施 計画書番号	主な目的	対象	デザイン ／投与期間 ／投与量	症例 数	電子 データ の提出	添付資料番号
NPC-15-1	薬物動態及び安全性の検討、食事の影響の検討	健康成人	非盲検／単回／ 0.2 mg、1 mg、1 mg (食事)、5 mg (男 性)、5 mg (女性)	24 例	—	評価資料 <5.3.3.1-1>
NPC-15-2	神経発達症を有する小児の睡眠障害に対する安全性及び有効性の検討	神経発達症を有する小児の睡眠障害	非盲検・強制漸増 ／5週間／プラセ ボ→0.5 mg→1 mg →2 mg→4 mg	13 例	—	評価資料 <5.3.4.2-1>
NPC-15-3	概日リズム（内因性メラトニン分泌）へ及ぼす影響の検討	健康成人	無作為化・単盲 検・クロスオーバ ー／3日間／1 mg	19 例	—	評価資料 <5.3.5.4-1>
NPC-15-4	幼児及び小児における薬物動態の検討	幼児（2-5歳） 及び小児 （6-15歳）	非盲検／単回／ 0.04 mg/kg	12 例	—	評価資料 <5.3.3.1-2>
NPC-15-5	自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害に対する有効性の検証	自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害	無作為化・盲検・ 並行群間／8週間 （無作為化2週間、 オープン6週間） ／プラセボ、1 mg、 4 mg（オープンは 1、2又は4 mg の適 宜増減）	196 例	○	評価資料 <5.3.5.1-1>
NPC-15-6	神経発達症を対象とし、26週間投与での有効性及び安全性の検討	神経発達症を有する小児の睡眠障害	非盲検／26週間／ 1 mg より開始し、 1、2又は4 mg の適 宜増減	99 例	○	評価資料 <5.3.5.2-1>
NPC-15-7	潜在的な催不整脈作用の検討	健康成人	非盲検・用量漸 増・プラセボ対照 ／単回／プラセボ →8 mg→16 mg	12 例	—	評価資料 <5.3.5.4-2>

※疾患名はDSM-5に準拠して統一した

1.5.2.3.1 NPC-15-1 試験 - 日本人健康成人における薬物動態の検討

日本人健康成人男女を対象に、単回投与時の薬物動態及び安全性の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的として、非盲検、非対照試験（食事の影響はクロスオーバー法）を実施した。

男女計24例が試験に参加した。内訳は、0.2 mg 群（男性）、1 mg 群（男性）、5 mg 群（男性）及び5 mg 群（女性）に各6例、男性被験者が計18例、女性被験者が6例であった。1 mg 群では、食事の影響をクロスオーバー法で検討するため1 mg の単回投与を2回実施した。

経口投与後に血清中濃度は速やかに上昇し（ $t_{\max}$ ：0.2083～0.3333時間）、その後速やかに消失した（ $t_{1/2}$ ：1.0661～2.4606時間）。 $C_{\max}$ 及び AUC_t は、投与量に伴い増加した。

血清中濃度における性差は、臨床上有意味のあるものではないと考えられた。 $C_{\max}$ は食後に低下する傾向がみられた。

1.5.2.3.2 NPC-15-2 試験 - 日本人小児神経発達症に伴う睡眠障害を対象とした安全性の検討

9～15歳の神経発達症に伴う睡眠障害の日本人小児を対象に、安全性の検討を主目的として、非盲検、非対照、強制漸増投与試験を実施した。

男児8例及び女児5例の計13例が試験に参加し、それぞれプラセボ(0 mg)から開始し、0.5 mg、1 mg、2 mg 及び 4 mg の順で1週間ごとに強制漸増を行った。

その結果、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例はみられず、因果関係の否定されなかった有害事象はいずれも軽度であった。また、有効性に関しては、睡眠日誌による入眠潜時において、プラセボと比較していずれの用量でも統計学的に有意に改善し、増量に伴って短くなる傾向がみられた。

1.5.2.3.3 NPC-15-3 試験 - 日本人健康成人男性における概日リズム位相に及ぼす影響の検討

日本人健康成人男性を対象に、内因性のメラトニン分泌開始時刻（以下、「DLMO」という）を指標とした概日リズム位相に及ぼす影響の検討を目的として、無作為化、単盲検、クロスオーバー、プラセボ対照試験を実施した。

第1期は19例（NPC-15投与9例及びプラセボ投与10例）が参加し、第2期はそのうち15例（NPC-15投与7例及びプラセボ投与8例）が参加した。各期の評価期間は5日間で、この期間は太陽光から遮断され、15ルクス以下に保たれた検査室に入所させた。2～4日目にNPC-15 1 mg 又はプラセボをスクリーニング検査時に求めたDLMOの5時間前に経口投与し、1日目と5日目にDLMOの評価のための内因性メラトニンを測定した。

その結果、プラセボ投与時のDLMOの変化量(1日目－5日目)は-68.81 (95%信頼区間:-87.29～-50.33) 分であり、5日間で1時間以上の位相シフト(遅れ)を認めたのに対し、NPC-15投与時の変化量は-3.31 (95%信頼区間:-21.79～15.17) 分であり、DLMOがほぼ維持された。また、これらの変化量の差(NPC-15投与時－プラセボ投与時)は65.50 (95%信頼区間:39.36～91.64) 分であり、統計学的に有意な差を認めた ($p<0.001$)。

1.5.2.3.4 NPC-15-4 試験 - 日本人小児における薬物動態の検討

日本人の幼児及び小児を対象に、単回投与時の薬物動態を検討することを目的として、非盲検、非対照試験を実施した。

幼児(2～5歳)及び小児(6～15歳)それぞれ6例の計12例が試験に参加し、NPC-15を0.04 mg/kgで体重調整して投与した。

血清中メラトニン濃度は経口投与後30分以内にピークに達し、その後1相性に減少した。 $C_{\max}$ は、全12例では 2573.94 ± 982.30 pg/mLであり、幼児では 2902.28 ± 1026.87 pg/mL、小児で

は 2245.60 ± 899.79 pg/mL であった。また、 AUC_t は、全 12 例では 3819.240 ± 1063.889 hr・pg/mL であり、幼児では 4026.756 ± 993.171 hr・pg/mL、小児では 3611.723 ± 1183.364 hr・pg/mL であった。

1.5.2.3.5 NPC-15-5 試験 - 日本人小児自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害を対象とした有効性の検証

6～15 歳の自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害の日本人小児を対象に、NPC-15 1 mg 及び 4 mg のプラセボに対する優越性の検証を目的として、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験を実施した。

その結果、主要評価項目とした無作為化期終了時又は中止時までの電子睡眠日誌による入眠潜時のスクリーニング期（ベースライン）からの変化量（中央値）は、プラセボ群が -5.0 分であるのに対して、1 mg 群及び 4 mg 群はそれぞれ -22.0 分及び -28.0 分であり、いずれも統計学的に有意な短縮を認めた。また、睡眠活動量計による評価では、1 mg 群及び 4 mg 群は入眠潜時においてプラセボ群に対して統計学的に有意な短縮を示し、4 mg 群は睡眠効率においてもプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇を示した。

主要評価項目の部分集団による検討では、症例数が 10 例未満の部分集団を除き、1 mg 群では、性別の「女性」、ラメルテオンの治療歴の「あり」及び身長「 $145 \leq$ 」の部分集団を除き、いずれの部分集団でもプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を認め、4 mg 群では、すべての部分集団でプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を認めた。

死亡例はみられず、重篤な有害事象として自閉症スペクトラム障害による医療保護入院、すなわち基礎疾患の悪化を 2 例に認めた。いずれもオープンラベル期（実薬投与の期間）の投与終了日の翌日の発現であり、治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は無作為化期の 4 mg 群で認めた傾眠（中等度、関連あり）であり、中止後に回復を認めた。

1.5.2.3.6 NPC-15-6 試験 - 日本人小児神経発達症に伴う睡眠障害を対象とした 26 週間投与時の有効性と安全性の検討

6～15 歳の神経発達症に伴う睡眠障害の日本人小児を対象に、NPC-15 1、2 又は 4 mg を適宜増減で投与した際の有効性と安全性の検討を目的として、非盲検、非対象試験を実施した。

その結果、主要評価項目である投与期 I 期終了時（投与開始 10 週間後）又は中止時までの電子睡眠日誌での入眠潜時において、スクリーニング期（ベースライン）と比較した際の変化量（中央値）は -30.0 分であり、統計学的に有意な短縮を認めた。この有効性は、26 週間の投与期間において減弱することなく持続し、投与期 II 期終了時（投与開始 26 週後）の変化量（中央値）は -31.5 分であった。また、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群の部分集団でも大きな差を認めず、その他の部分集団による検討でもいずれも統計学的に有意な短縮を認めた。NPC-15 の有効性は睡眠パラメータに限ったものではなく、入床や覚醒・離床に関わる機嫌及び様子も統計学的に有意に改善するとともに異常行動に対してもよい影響があることが示された。

死亡例はみられず、重篤な有害事象として顔面骨骨折を認めたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例に認められ、1例は重篤な有害事象にも該当した顔面骨骨折（高度、関連なし）であり、もう1例はねごと及びいびき（いずれも軽度、関連あり）であった。投与開始初期に多く発現する有害事象や投与期間に伴って発現件数が増加する有害事象は認められなかった。

1.5.2.3.7 NPC-15-7 試験 - 日本人健康成人における QT/QTc の検計

日本人健康成人男女を対象に、QT/QTc に及ぼす影響を検討することを目的として、非盲検試験を実施した。

男性及び女性各 6 例の計 12 例が試験に参加し、プラセボ（0 mg）から開始し、8 mg、16 mg の順に隔日で単回投与した。

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

1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯

本剤の開発において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）と下記の相談を行った。相談内容及び対応の詳細は<2.5.1.6>に記載した。

1.5.2.4.1 ■■■■■相談

20■年■月■日、申請者は、PMDA と■■■■相談（受付番号：■■■■）を行い、主に以下の2点について助言を得た。

(1) [redacted]について

相談者の資料、照会事項回答に基づけば、[]
[]と考えられることから、[]も一案と考
える。[]
[]は本来適切ではないと考
えている。

(2) [REDACTED]について

[REDACTED]を考量すると、例えば [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]こと、 [REDACTED]
[REDACTED]に基づき、 [REDACTED]
[REDACTED]ことも一案と考える。

1.5.2.4.2 [REDACTED]相談 [REDACTED]

20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、申請者は、PMDA と [REDACTED] 相談 [REDACTED] 受付
番号： [REDACTED]) を行い、主に以下の2点について助言を得た。

(1) [REDACTED]について

提示されているデータからは、 [REDACTED]
[REDACTED] が認められている一方で、 [REDACTED]
[REDACTED] については明確になっていない。従って、今後の本剤の開発については、 [REDACTED]
[REDACTED] することも一案と考える。

(2) [REDACTED]について

本剤は [REDACTED] こと、 [REDACTED]
[REDACTED] ことが想定されることから、 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] について、以下のいずれかの方法も視野に入れた臨床試験における評価に
ついて議論する必要があると考える。

- 1) [REDACTED]
[REDACTED]
- 2) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.5.2.4.3 [REDACTED]相談

20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、申請者は、PMDA と [REDACTED] 相談 (受付番号： [REDACTED]) を行い、
主に以下の2点について助言を得た。

(1) [REDACTED]について

[REDACTED] ことに、特に異論はない。

(2) NPC-15-5 試験の対象患者について

ラメルテオンの服用歴のある患者の組入れを許容する場合にも、服用歴なしの患者のみで評価が可能な例数を組み入れる必要があると考える。ラメルテオンの服用歴のない患者の最低必要症例数（又は割合）を治験実施計画書において規定することも一案と考える。

1.5.2.4.4 ■■■■■ 相談 ■■■■■

20■■年■■月■■日、申請者は、PMDA と■■■■■相談■■■■■受付番号：■■■■■) を行い、主に以下の5点について助言を得た。

(1) ■■■■■について

■■■■■
■■■■■
■■■■■ことに、特に異論はない。

(2) ■■■■■について

■■■■■
■■■■■ことは受入れ可能と考える。しかしながら、■■■■■
■■■■■
■■■■■に留意すること。

(3) ■■■■■について

■■■■■
■■■■■ことが適切と考える。なお、■■■■■
■■■■■
■■■■■に留意すること。

(4) ■■■■■について

■■■■■を踏ま
えると、■■■■■
■■■■■に特に異論はないが、■■■■■
■■■■■と考える。

- 1) ■■■■■
■■■■■
■■■■■
- 2) ■■■■■
■■■■■
■■■■■

3) [REDACTED]
[REDACTED]

4) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(5) [REDACTED]について

[REDACTED]を踏まえると、[REDACTED]
[REDACTED]ことに特に異論はないが、[REDACTED]
[REDACTED]と考える。

1) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.5.2.4.5 [REDACTED]相談[REDACTED]

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日までに、申請者は、PMDAと[REDACTED]相談[REDACTED]受付番号：
[REDACTED])を書面で行い、主に以下の2点について助言を得た。

(1) [REDACTED]について

以下の4点を踏まえると、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]ことは受入れ可能と考える。

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]
[REDACTED]
3) [REDACTED]
[REDACTED]
4) [REDACTED]
[REDACTED]

(2) [REDACTED]について

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]が適切と考える。

1.5.3 本薬の医療上の有用性

神経発達症に伴う睡眠障害の薬物療法は、ラメルテオンを中心とした不眠症治療薬、リスペリドンやアリピプラゾールなどの非定型抗精神薬又はメラトニンのサプリメントや試薬が用いられており、小児期の神経発達症に伴う睡眠障害を効能又は効果とする医薬品は承認されていない。本剤の有効成分であるメラトニンは、外国の臨床研究で神経発達症に伴う睡眠障害治療におけるエビデンスが多数報告されており、本開発においても入眠潜時とともに睡眠効率の改善が示され、26 週間投与の試験では、入床や覚醒・離床に関わる機嫌及び様子や異常行動に対しても経時的な改善を認めた。

安全性においては、無作為化二重盲検での有害事象及び副作用の発現率にプラセボとの差を認めず、本開発の患者対象試験に組み入れられ、本剤が投与された全被験者 308 例のうち、副作用による中止例は 2 例のみであった。また、治験実施計画書で規定した投与期間の終了に伴って本剤による治療を強制的に中止しても、直後に治療以前より悪化するといった反跳現象はみられず、睡眠障害治療薬で一般に問題とされるような離脱症状もみられなかった。

以上より、本剤は小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善に対して国内で開発された唯一の薬剤であり、医療上の必要性が高く、安全性上の問題も少なく、治療方法の改善が期待できることから、新有効成分含有医薬品として次の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）	メラトベル顆粒小児用 0.2%
剤形・含量	1 g 中にメラトニンを 2 mg 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
予定する効能又は効果	小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善
予定する用法及び用量	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。

1.5.4 参考文献

¹ Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol Rev. 2010 Sep;62(3):343-80.

² Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. Biomed Pharmacother. 2006 Apr;60(3):97-108.

³ 高橋三郎, 大野裕監訳. 1 神経発達症群／神経発達障害群. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014, 31-85.

⁴ 堀内史枝, 岡靖哲, 河邊憲太郎, 上野修一. 睡眠障害と発達障害 どのように診立てていくべきか. 精神神経学雑誌. 2016 Jun; 118(6): 410-6.

⁵ Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. Pediatr Clin North Am. 2011 Jun;58(3):685-98.

⁶ Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. Sleep Med. 2010 Aug;11(7):659-64.

⁷ Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998 Jun;37(6):637-46.

- ⁸ Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Sep;48(9):894-908.
- ⁹ Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, et al. High incidence of sleep problems in children with developmental disorders: results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school. *Brain Dev*. 2014 Jan;36(1):35-44.
- ¹⁰ Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2018 Dec;103(12):1155-62.
- ¹¹ 中川栄二. 小児自閉性障害の薬物治療の効果. 最新精神医学. 2013 Jan; 18(1): 13-21.
- ¹² 福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤. Melatonin、ramelteon 小児使用例に関する全国調査. 脳と発達. 2015 Jan;47(1):23-7.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

該当資料なし。

1.7 同種同効品一覧表

本剤及びメラトニン受容体に関連する薬剤として同種と考えられるロゼレム®錠 8 mg について、以下に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	メラトベル®顆粒小児用 0.2% (申請品目)	<ロゼレム®錠 8 mg>
一般名	メラトニン	ラメルテオン
会社名	ノーベルファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
効能・効果	小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善	不眠症における入眠困難の改善
添付文書改訂日	—	2019 年 10 月 (第 9 版)



※2019年10月改訂(第9版)
※2018年7月改訂

メラトニン受容体アゴニスト

日本標準商品分類番号 87119

処方箋医薬品^(注1)

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ロゼレム錠 8mg

「タケダ」

Rozerem[®] Tablets 8mg.

ラメルテオン錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00295	2010年6月	2010年7月
**		再審査結果 2019年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度な肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。【薬物動態】の項参照]
- (3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1錠中の有効成分	ラメルテオン 8mg
剤形	うすいだいみみの黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	△ 157
形状	上面 下面 側面
直径(mm)	7.1
厚さ(mm)	3.6

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、コポリビドン、酸化チタン、黄色三酸化鉄

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患(統合失調症、うつ病等)の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。【臨床成績】の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与開始2週間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、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。(「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照)
- (2) 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をすることがあるときには服用させないこと。
- (3) 本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。【薬物動態】の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【禁忌】及び【薬物動態】の項参照]
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- (3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。【臨床成績】の項参照]
- (4) 脳に器質的障害のある患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間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、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の可否を検討すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び【臨床成績】の項参照)
- (3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用(【薬物動態】の項参照)

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩(ルボックス、デプロメール)	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇すると報告があり、併用により本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール(経口：国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	

注1) 処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP誘導剤 リファンピシン (結核治療薬) 等	本剤の作用が減弱する可能性がある。 リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール (飲酒)	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

4. 副作用

※承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4 mg、8 mg、16 mg又は32 mgが投与された1,864例中の194例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(承認用量は8 mgである)。主な副作用は傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)、浮動性めまい(0.5%)であった。製造販売後の調査では1日1回ラメルテオンとして8 mgが投与された3,223例中の109例(3.4%)に副作用が認められた。主な副作用は傾眠(1.2%)、浮動性めまい(0.7%)、倦怠感(0.3%)であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では727例中の40例(5.5%)に、精神疾患の既往及び合併のない患者では2,361例中の64例(2.7%)に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠(2.2%)、浮動性めまい(1.1%)であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠(0.9%)、浮動性めまい(0.4%)であった。以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での製造販売後データ等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫等)(頻度不明^{注2)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) 外国での製造販売後の報告による

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢
2) 皮膚	発疹	
3) 消化器	便秘、悪心	
4) 内分泌		プロラクチン上昇 ^{注3)}
5) その他	倦怠感	

注3) 一部の外国臨床試験(慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験)では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例(慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験)でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

5. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ラットによる生殖試験(150 mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160 mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。【薬物動態】の項参照)

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100 mg/kg/日以上及び雌マウスの300 mg/kg/日以上に群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250 mg/kg/日以上に群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60 mg/kg/日以上に群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

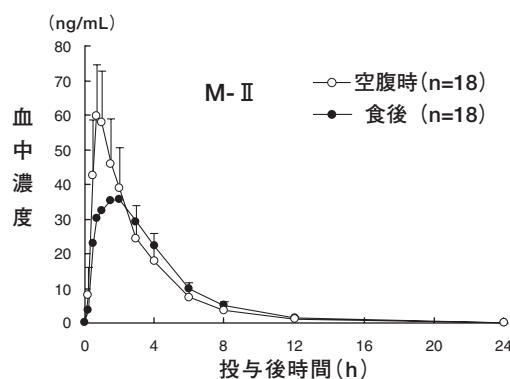
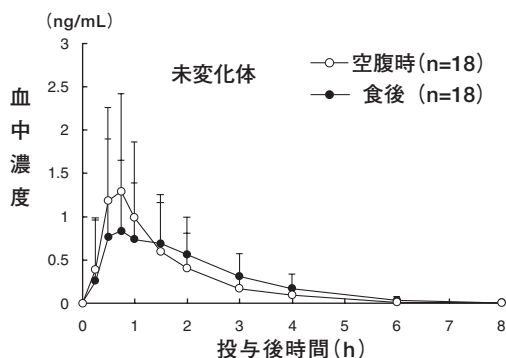
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(18例)に1回8 mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-IIの血中濃度の推移は図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-IIのC_{max}は26%低下、T_{max}は1時間の延長がみられた。

		AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04 ± 1.80	1.41 ± 1.21	0.75	0.94 ± 0.18
	食後	2.16 ± 1.65	1.19 ± 1.11	0.88	1.14 ± 0.39
M-II	空腹時	184.97 ± 69.01	63.04 ± 14.63	0.75	1.94 ± 0.53
	食後	179.18 ± 56.38	46.96 ± 13.05	1.75	2.02 ± 0.45

平均値 ± 標準偏差、*中央値



2. 尿中排泄

健康成人に1回8 mgを朝絶食下に単回経口投与した時、尿中には未変化体及びM-IIはほとんど検出されなかった。¹⁾なお、外国健康成人男子に1回16 mg^{*}(標識体)を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。²⁾

3. 反復投与時の薬物動態³⁾

健康成人(8例)に1回8 mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与した時、投与7日目の未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ31及び16%増加し、投与7日目の

M-IIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ9%増加及び3%減少したが、未変化体及びM-IIともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった。

		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M-II	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

4. 代謝⁴⁾

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VII及びM-IXに代謝され、M-VII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-IIへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-IIの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる。M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg*投与時のデータ)⁵⁾

高齢者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁶⁾

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁷⁾

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者における未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}は、健康成人と比べ差はみられていない。t_{1/2}は高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1)フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約2,700及び8,200%増加し、M-IIでそれぞれ約66%減少、31%増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(2)フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg*をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)4日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約144及び152%、M-IIでそれぞれ約55及び199%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ33及び94%延長した。

(3)ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg*をケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約36及び84%、M-IIでそれぞれ約23及び93%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ31及び52%延長した。

(4)リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg*をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約82及び81%、M-IIでそれぞれ約81及び89%減少した。

(5)エタノール

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg*と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び47%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

た。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)ドネペジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネペジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約87及び100%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネペジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(7)フルオキセチン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg*をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約40及び50%、M-IIでそれぞれ約17及び52%増加した。

(8)テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg*とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約35及び40%、M-IIでそれぞれ約1及び12%増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(9)ガバペンチン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約27及び14%増加し、M-IIでそれぞれ約22%減少、1%増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(10)ゾルピデム

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約3及び9%増加し、M-IIでそれぞれ約14%減少、0%増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約16及び2%減少した。

(11)デキストロメトルフアン

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg*とデキストロメトルフアン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルフアンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(12)セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び23%、M-IIでそれぞれ約18及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg*の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約15及び11%増加した。

(13)オメプラゾール

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg*とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約27及び33%減少し、M-IIでそれぞれ16及び29%増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(14)ジゴキシン

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg*をジゴキシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-τ}はそれぞれ約9及び3%減少した。

(15)ワルファリン

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg*をワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質)1日1回1~15mg(至適用量)と7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(16)ミダゾラム

健康成人(28例)を対象に、ミダゾラム(CYP3A4基質) 1日1回10mgをラメルテオン32mg^{*}の10日間反復経口投与の10日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(※承認用量は1回8mgである。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験⁸⁾

慢性不眠症患者65例(年齢：20～64歳、中央値42歳)を対象(ただし、精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mgを2日間投与した5剤5期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg群ではプラセボ群に比べ13.5分の短縮が認められている(p<0.05)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では18.0分の短縮、前治療歴のない患者では12.7分の短縮が認められている。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁹⁾

慢性不眠症患者1,130例(年齢：20～84歳、中央値50歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0905)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では0.4分の延長、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められている。

3. 第Ⅲ相試験¹⁰⁾

慢性不眠症患者971例(年齢：20～80歳、中央値36歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 ^{a)}	p値 ^{a)}
観察期	評価例数	482	489	—	—
	睡眠潜時(分)	77.42±30.22	77.13±30.81		
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

4. 長期投与試験¹¹⁾

慢性不眠症患者190例(年齢：21～81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、本剤8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された。

評価時期	観察期	第1週	第4週	第12週	第24週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時(分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

5. 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)¹²⁾

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者(外国人)に対する16mg^{*}単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない。

(※承認用量は1回8mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(K_i値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォルスコリン誘発cAMP生成反応を指標にしたアゴニスト活性のIC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び

53.4pmol/Lである。¹³⁾ ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない。¹³⁾

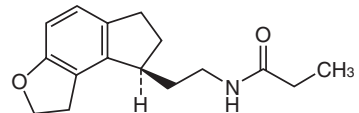
2. 睡眠に対する作用

カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン0.03mg/kg経口投与で浅いNREM睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる。¹⁴⁾

ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン0.001mg/kg経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ラメルテオン(Ramelteon) [JAN]

化学名：N-[2-[(8S)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-furan-8-yl]ethyl] propanamide

分子式：C₁₆H₂₁NO₂

分子量：259.34

融点：115.9℃

性状：ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

＊【包装】

100錠(10錠×10)、500錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 国内における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) 外国における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 3) 国内における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 4) ラメルテオンの代謝に関する検討(社内資料)
- 5) 国内における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 6) 外国における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7) 外国における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 8) 国内における臨床試験成績①(社内資料)
- 9) 国内における臨床試験成績②(社内資料)
- 10) 国内における臨床試験成績③(社内資料)
- 11) 国内における臨床試験成績④(社内資料)
- 12) Kryger, M. et al. : Sleep Breathing, **11** : 159, 2007.
- 13) Kato, K. et al. : Neuropharmacology, **48** : 301, 2005.
- 14) Yukuhiro, N. et al. : Brain Res., **1027** : 59, 2004.
- 15) Miyamoto, M. et al. : Sleep, **27** : 1319, 2004.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D1

添付文書（案）

20XX年XX月（第1版）

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

貯 法：室温保存
有効期間：2年

メラトニン

日本標準商品分類番号

メラトベル®顆粒小児用0.2%

処方箋医薬品^(注)

Melatobel granules 0.2% for pediatric

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1g中メラトニン2mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、 軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

性状	白色の顆粒
----	-------

4. 効能又は効果

小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の連用中における投与中止により、神経発達症に伴う諸症状又は睡眠障害の悪化があらわれることがあるので、投与を中止する際には患者の状態を慎重に観察すること。
- 8.2 投与開始3ヵ月後を目途に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有効性を認めない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。また、その後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で、投与継続の必要性について検討すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 8.3 眠気、めまい等があらわれることがあるので、患者又は保護者等に対し、機械操作などを行う際には十分に注意を与えること。ただし、危険を伴う機械操作に従事する高年齢の小児に対しては、本剤投与中には当該操作を行わないように十分に注意を与えること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で胎児の体重低値が、動物実験（ラット）で出生児の体重低値及び体重増加抑制傾向が認められている^{1)、2)}。

9.6 授乳婦

本剤投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている³⁾。

9.7 小児等

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、キノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン）等） [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある ⁴⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、本剤の代謝が抑制される。
カフェイン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある ⁵⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 の基質であり、本剤の代謝が抑制される。
喫煙 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある ⁶⁾ 。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を誘導し、本剤の代謝が促進される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
代謝および栄養		高カリウム血症
精神神経系	傾眠（4.2%）、頭痛	易刺激性、ねごと、激越、鎮静、落着きのなさ、睡眠障害

	1%以上	0.1～1%未満
呼吸器		いびき
消化器		悪心、腹痛、口内炎
筋・骨格		肩こり
腎・尿路		蛋白尿、血尿
一般・全身		疲労、倦怠感
臨床検査	肝機能検査値上昇	好酸球数増加、尿 pH 上昇、尿比重増加、尿中ウロビリノーゲン増加、AST 増加

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外における健康成人を対象とした臨床研究において、メラトニン投与によりプロラクチンが増加したとの報告がある^{7), 8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（健康成人）

メラトニン 0.2mg^{注1)}を男性 6 例、1mg を男性 6 例、5mg^{注1)}を男性及び女性各 6 例に空腹時に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は表 1 及び図 1 のとおりである⁹⁾。

表 1 健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

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

()内は標準偏差

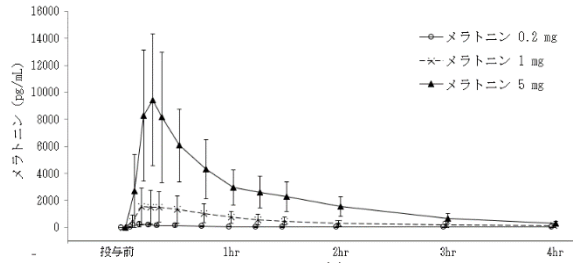


図 1 健康成人にメラトニンを空腹時に単回投与したときの血清中濃度推移（平均±標準偏差）

16.1.2 単回投与（幼児及び小児）

メラトニン 0.04mg/kg^{注1)}を 2～5 歳の 6 例（投与量 0.5～0.9 mg/body^{注1)}）及び 6～15 歳の 6 例（投与量 0.8～3.3 mg/body^{注1)}）に単回経口投与したとき、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ及び濃度推移は表 2 及び図 2 のとおりである¹⁰⁾。

表 2 幼児及び小児にメラトニンを単回投与したときの薬物動態パラメータ

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

()内は標準偏差

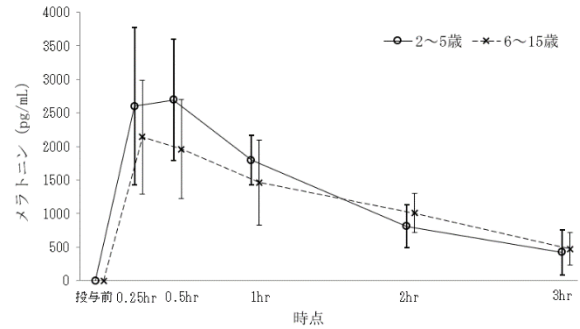


図 2 幼児及び小児にメラトニンを単回投与したときの血清中濃度推移（平均±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 6 例を対象とした国内臨床試験（単回投与試験）において、メラトニン 1 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時の C_{max} は 15.4%低下し、AUC_{0-10h} は 18.7%増加し、t_{1/2} は 11.9%増加した⁹⁾。[7.3 参照]

16.2.2 バイオアベイラビリティ

海外で行われた臨床研究の結果より、メラトニン経口投与時のバイオアベイラビリティは 2.5～33%であった^{11)～14)}。

16.3 分布

メラトニンのin vitroにおけるヒト血清蛋白結合率は、メラトニン0.0928～197ng/mLの濃度範囲で約53%であった¹⁵⁾。
メラトニンの静脈内投与から求めた分布容積は0.98～1.2L/kgであり^{11), 12)}、血漿容積と比べて大きかった。

16.4 代謝

本剤は主としてCYP1A2により代謝される。その他、CYP1A1、CYP1B1及びCYP2C19が代謝に関与している¹⁶⁾。[10参照]

16.5 排泄

主要代謝物である6-SMTは、腎臓から尿中排泄される。メラトニン0.2～5mg^{注1)}を健康成人に投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄量の約90%が投与後10時間までに排泄された⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能別に分けた4群（eGFR^{注2)}：>80mL/分、60～80mL/分、30～60mL/分、<30mL/分）で内因性メラトニン濃度を比較した結果、eGFRの悪化に伴い、内因性メラトニン濃度の日内変動幅が小さくなるとの報告がある¹⁷⁾。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者の内因性メラトニン濃度は肝硬変の進行に伴い上昇し、健康成人で10.6±1.7pg/mL、肝硬変患者（Child-Pugh分類 Grade A：31.2±9.8pg/mL、Grade B：49.8±12.2pg/mL、Grade C：94.8±22.6pg/mL）と最大で約10倍の差があったとの報告がある¹⁸⁾。
また、肝硬変患者にメラトニンを静脈内注射したとき、健康成人と比較して血清中メラトニンのt_{1/2}は2.1～2.2倍に延長したとの報告がある¹⁹⁾。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミンマレイン酸塩

健康成人にメラトニン5mg^{注1)}の経口投与の3時間前にフルボキサミン50mgを投与したとき、メラトニンのAUCが約17倍、C_{max}が約12倍になったとの報告がある⁴⁾。[10.2参照]

16.7.2 カフェイン

健康成人にメラトニン6mg^{注1)}の経口投与の1時間前、1時間後及び3時間後にカフェイン200mgを経口投与したとき、メラトニンのC_{max}が137%、AUCが120%増加したとの報告がある⁵⁾。[10.2参照]

16.7.3 喫煙

喫煙者を7日間禁煙させメラトニン25mg^{注1)}を経口投与したところ、禁煙前と比較し血清中濃度が約2.9倍と有意に上昇し、AUCも増加したとの報告がある⁶⁾。[10.2参照]

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、1日通常1mg、最大4mgの単回経口投与である。
注2) Cockcroft-Gault式による

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

6～15歳の自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である投与2週間後の電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量は、プラセボ群（n=66）の中央値が-5.0分であったのに対して、メラトニン1mg群（n=65）及び4mg群（n=65）では中央値がそれぞれ-22.0分及び-28.0分であり、統計学的に有意な短縮を認めた（いずれも $P<0.0001$ ）。メラトニン投与時の副作用は、プラセボ群で4.5%（3/66例）、1mg群で0%（0/65例）、4mg群で7.7%（5/65例）に発現し、主な副作用は、傾眠（プラセボ群3.0%（2/66例）、4mg群3.1%（2/65例））であった。無作為化期の後の非盲検期に、本剤1mg/日を1日1回就寝前に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4mgで適宜増減することとされ（投与期間は42日間）、非盲検期の副作用は本剤群の5.2%（10/193例）に発現し、主な副作用は、傾眠3.1%（6/193例）及び頭痛1.0%（2/193例）であった²⁰。〔8.2参照〕

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

6～15歳の神経発達症に伴う睡眠障害患者を対象に、メラトニンを最大26週間投与する非盲検試験において、電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量は、投与2週間後から短縮し、投与期を通じて中央値が-27.5～-31.5分と、スクリーニング期と比較して短縮を認めた（ $P<0.0001$ ）。副作用は、14.1%（14/99例）に発現し、主な副作用は傾眠5.1%（5/99例）、蛋白尿及び尿中ウロビリノーゲン2.0%（2/99例）であった²¹。〔8.2参照〕

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メラトニンは視交叉上核のMT₁及びMT₂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られる。

18.2 睡眠に対する作用

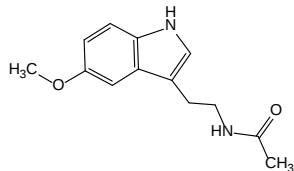
無麻酔無拘束のサルに対して単回投与及び反復投与したとき、メラトニンは入眠までの時間を短縮させた^{22）、23）}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メラトニン（Melatonin）

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

構造式：



分子式：C₁₃H₁₆N₂O₂

分子量：232.28

性状：白色～明るい灰黄色の結晶性の粉末である。

融点：116.0～118.5℃

20. 取扱い上の注意

ボトル包装品を分包した場合は、遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

（ボトル）100g〔瓶〕

23. 主要文献

- 社内資料：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要4.2.3.5.2-3）
- 社内資料：ラットを用いた経口投与による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（20●●

年●月●日承認、申請資料概要4.2.3.5.3-1）

- Reppert SM, et al.: Endocrinology. 1978; 102(2): 582-8
- Härtter S, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(1): 1-6
- Härtter S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2003; 56(6): 679-82
- Ursing C, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(3): 197-201
- Kostoglou - Athanassiou I, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(1): 31-7
- Terzolo M, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39(2): 185-91
- 社内資料：第Ⅰ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要5.3.3.1-1）
- 社内資料：臨床薬理試験（小児PK）（20●●年●月●日承認、申請資料概要5.3.3.1-2）
- Fourtillan JB, et al.: Biopharm Drug Dispos. 2000; 21(1): 15-22
- Andersen LP, et al.: BMC Pharmacol Toxicol. 2016; 17: 8
- DeMuro RL et al.: J Clin Pharmacol. 2000; 40(7): 781-4
- Di WL, et al.: N Engl J Med. 1997; 336(14): 1028-9
- Morin D, et al.: Pharmacology. 1997; 54(5): 271-5
- Ma X, et al.: Drug Metab Dispos. 2005; 33(4): 489-94
- Koch BC, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(2): 513-9
- Chojnacki C, et al.: Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(9): 392-6
- Iguchi H, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54(5): 1025-7
- 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要5.3.5.1-1）
- 社内資料：第Ⅲ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要5.3.5.2-1）
- Yukuhiro N, et al.: Brain Res. 2004; 1027(1-2): 59-66
- Zhdanova IV, et al.: Physiol Behav. 2002; 75(4): 523-9

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果

小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

設定根拠：

神経発達症のうち自閉スペクトラム症を有する睡眠障害の小児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NPC-15-5 試験）において、主要評価項目の電子睡眠日誌による入眠潜時の変化量（中央値）は、プラセボ群が-5.0 分であったのに対して、NPC-15 の 1 mg 群及び 4 mg 群はそれぞれ-22.0 分及び-28.0 分であり、いずれもプラセボ群に対して有意な短縮を示し、有効性が検証された。また、評価者（本開発では養育者）による差を生じにくい客観的な調査方法である睡眠活動量計による入眠潜時においても、プラセボ群に対して 1 mg 群及び 4 mg 群は有意な短縮を示し、4 mg 群は睡眠効率でもプラセボ群に対して有意に改善した。

神経発達症を有する睡眠障害の小児を対象とした 26 週間投与のオープン試験（NPC-15-6 試験）において、該当した症例数がそれぞれ 1 例及び 0 例であったコミュニケーション症群及び他の神経発達症群を除く、知的能力障害群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症又は運動症群の診断分類に該当した症例の部分集団で、いずれもベースラインと比較して有意な入眠潜時の短縮を認めた。また、NPC-15-5 試験では、知的能力障害群又は注意欠如・多動症の診断分類に該当した症例の部分集団で、NPC-15 の 1 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群に対して有意な入眠潜時の短縮を示した。これらの結果から、神経発達症の診断分類にかかわらず、本剤は有効性を発揮することが確認された。

神経発達症の小児に多くみられ、本剤の有効成分であるメラトニンにおいて最も高いエビデンスがあるのは、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とされている。これらの睡眠障害は、ベッドタイム（入床時刻）を社会生活に適切又は適切に近い時間帯で一定に保っている状況下では、入眠潜時の延長が認められる。本開発ではそのような睡眠障害を対象とし、上述のとおり、本剤は入眠潜時において高い有効性を示し、睡眠効率の改善も認められた。また、NPC-15-6 試験では、入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子が経時的に改善し、異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)の各項目でも問題行動の減少を認めた。さらに、投与期間を通じて入眠時刻及び離床時刻が早まっていく傾向も認められ、本剤は、神経発達症の小児の睡眠状況を広く改善した。

以上より、本剤の効能又は効果を「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」とした＜2.5.4 及び 2.5.6＞。

1.8.2.1.1 効能又は効果に関連する注意

- (1) 神経発達症の診断は、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。
- (2) 入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導を実施し、入眠潜時の延長のある患者に投与すること。

- (3) 6歳未満又は16歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない（当該年齢の患者を対象とした臨床試験は実施していない）。

設定根拠：

- (1) 効能又は効果に、神経発達症の診断分類（自閉スペクトラム症など）を含む医薬品での注意内容を参考に設定した。
- (2) 国内臨床試験の選択基準及び結果に基づき設定した。
- (3) 患者を対象とした国内臨床試験において組み入れ時に6歳未満及び16歳以上は除外され、有効性及び安全性を評価していないため、設定した。

1.8.2.2 用法及び用量

1.8.2.2.1 用法及び用量

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。

設定根拠：

NPC-15-2 試験では、プラセボに続いてNPC-15の0.5、1、2及び4 mgをそれぞれ1週間ずつ強制漸増にて就寝前に経口投与した。0.5 mg、1 mg、2 mg及び4 mgでの入眠潜時の変化量（中央値）は、それぞれ-10.0分、-20.0分、-20.0分及び-25.0分であり、投与量の増加に伴う短縮を示した。

NPC-15-5 試験では、無作為化期にプラセボ、NPC-15の1 mg又は4 mgを2週間、就寝前に経口投与し、プラセボに対する優越性の検証を目的とした。その結果、主要評価項目とした電子睡眠日誌による入眠潜時において、プラセボ、1 mg及び4 mg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、1 mg及び4 mgはいずれもプラセボに対して統計学的に有意に短縮し、有効性が検証された。また、主要評価項目の部分集団による検討では、症例数が10例未満であった部分集団を除き、1 mgでは、性別の「女性」、ラメルテオンの治療歴の「あり」及び身長「145<=」の部分集団以外においてプラセボに対して統計学的に有意な短縮を認め、さらに4 mgでは、1 mgでは有意差を認めなかった部分集団を含めて、プラセボに対して統計学的に有意な改善を認めた。

NPC-15-6 試験では、NPC-15の1 mgより開始後、1、2又は4 mgの適宜増減にて就寝前に経口投与、すなわち、用法及び用量（案）と同様な条件にて26週間投与した。その結果、主要評価項目とした電子睡眠日誌による入眠潜時は、26週間を通じて安定した短縮を示し、睡眠障害の改善が不十分で投与中止となった症例もみられなかった。また、最終投与量の割合は、1 mg、2 mg又は4 mgがそれぞれ51.5%、35.4%及び13.1%であった。

本開発での副作用として認められた主なものは、傾眠及び頭痛であった。傾眠は本剤の主作用に関わるものであり、頭痛に関しては副作用中止例を認めなかった。26週間投与のNPC-15-6試験で認められた副作用中止例は、投与開始翌日に発現し、いずれも軽度と判断されたねごと及びいびきの1例のみであった。投与期間の延長に伴う有害事象及び副作用の発現率上昇は認

められず、113 日以降（17 週目以降）では副作用の発現もなく、適宜増減での安全性は極めて高いものであった。

以上より、本剤の用法及び用量を「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。」とした＜2.5.4、2.5.5、2.5.6 及び 2.7.3＞。

1.8.2.2.2 用法及び用量に関連する注意

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

設定根拠：

- (1) 類薬の添付文書記載状況を踏まえて設定した。
- (2) 国内臨床試験の結果及び本剤の有効性の判断に必要な期間として設定した。
- (3) 食後投与で C_{max} の低下傾向がみられること、また、食後投与での睡眠導入作用に関する PK/PD を検討した臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.3 添付文書 使用上の注意（案）に関する設定根拠

メラトベル顆粒小児用 0.2%（以下、「本剤」）の使用上の注意については、主に本剤の開発時に得られた情報及び海外の公表論文に基づいて設定した。

なお、以降の項では枠内に添付文書（案）を、その下に設定根拠を記載した。

1.8.3.1 警告

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 重要な基本的注意

- | |
|--|
| <p>8.1 本剤の連用中における投与中止により、神経発達症に伴う諸症状又は睡眠障害の悪化があらわれることがあるので、投与を中止する際には患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>8.2 投与開始3ヵ月後を目途に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有効性を認めない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。また、その後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で、投与継続の必要性について検討すること。</p> <p>8.3 眠気、めまい等があらわれることがあるので、患者又は保護者等に対し、機械操作などを行う際には十分に注意を与えること。ただし、危険を伴う機械操作に従事する高年齢の小児に対しては、本剤投与中には当該操作を行わないように十分注意を与えること。</p> |
|--|

国内第Ⅲ相試験において、本剤投与中止後の副作用として睡眠障害（睡眠障害の悪化）1.0%（1/99例）が、また国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤の最終投与日翌日から2週間の後観察期に有害事象として、自閉症スペクトラム障害（神経発達症に伴う諸症状の悪化）2.0%（4/196例）が認められ、神経発達症の特性を踏まえると本剤投与中止後における神経発達症に伴う諸症状の悪化や睡眠障害の悪化の発現リスクが否定できないため、設定した。

また、本剤の投与量の調整及び入眠潜時での有効性の確認の期間として3ヵ月間程度が必要であること、及び睡眠障害に対する薬物治療における一般的な注意事項として設定した。

さらに、メラトニンの薬理作用から眠気、めまい等のリスクが存在することを踏まえ、機械操作等への注意事項を設定した。

1.8.3.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.3.2.1 合併症・既往歴等のある患者

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.3.3.2.2 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

慢性腎不全患者は内因性メラトニン濃度及び濃度推移に変化がみられることが報告されている<5.3.3.3-3（参考）～5.3.3.3-7（参考）>。また、睡眠障害を有する透析患者に対して行われた海外の臨床研究で、12ヵ月後の睡眠パラメータにプラセボとの差がみられなかったという報告がある<5.3.3.3-8（参考）>。

1.8.3.3.2.3 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

肝硬変患者では、内因性メラトニン濃度は肝硬変の進行に伴い上昇し、健康成人と比較して約10倍の差があるとの報告がある<5.3.3.3-1（参考）、5.3.3.3-2（参考）>。また、静脈内投与された血清中メラトニン濃度の消失遅延が報告されている<5.3.3.3-1（参考）>。健康成人では、内因性メラトニン濃度は日中に低下、夜間に上昇する変動リズムを持つが、肝硬変患者では日中でも血中濃度が高いことから、重度の肝機能障害患者では期待される効果が得られない可能性がある。また、本剤は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害の程度にかかわらず、肝機能障害患者では血中濃度が上昇し、本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

なお、国内臨床試験では肝機能障害（AST 又は ALT が 70 U/L 以上）を合併している患者を登録時に除外しており、肝機能障害患者を対象とした積極的な投与経験はない。

1.8.3.3.2.4 生殖能を有する者

動物実験（ラット）において、メラトニン投与による受胎能への影響は認められなかった<4.2.3.5.2-1>ことから、設定しなかった。

1.8.3.3.2.5 妊婦

9.5 妊婦

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

動物実験（ウサギ）で胎児の体重低値が、また、動物実験（ラット）で出生児の体重低値及び体重増加抑制傾向が認められているが、その投与量はウサギで 300 mg/kg/day、ラットで 375 mg/kg/day であり、ヒトでの臨床用量（上限 4 mg/body）をはるかに上回るものであった<4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.3-1>。

1.8.3.3.2.6 授乳婦

9.6 授乳婦

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

動物実験（ラット）で、メラトニンが乳汁を通じて乳仔の胃内に移行したことが認められている。しかし、その量は皮下注射された投与量の 0.015%程度であった<4.2.2.5-1（参考）>。

1.8.3.3.2.7 小児等

9.7 小児等

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

実施した国内臨床試験の内容に基づいて記載した。

1.8.3.3.2.8 高齢者

本剤は小児対象の医薬品であり、高齢者での臨床使用が想定されないため、設定しなかった。

1.8.3.3.3 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害剤 （フルボキサミンマレイン酸塩、キノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン）等）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、本剤の代謝が抑制される。
カフェイン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 の基質であり、本剤の代謝が抑制される。
喫煙	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素 CYP1A2 を誘導し、本剤の代謝が促進される。

海外臨床研究の結果に基づき記載した＜5.3.3.4-1、5.3.3.4-2、5.3.3.4-7＞。また、代謝経路から一般的な注意喚起が必要と考えられる内容を記載した。

1.8.3.3.4 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

国内臨床試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を、発現頻度 1% で分けて記載した。

1.8.3.3.5 臨床検査結果に及ぼす影響

該当する事象がないため、設定しなかった。

1.8.3.3.6 過量投与

国内臨床試験での過量投与症例はなく、また典型的な中毒症状は知られていないため、設定しなかった。

1.8.3.3.7 適用上の注意

該当する事項がないため、設定しなかった。

1.8.3.3.8 その他の注意

該当する事項がないため、設定しなかった。

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 30 年 8 月 20 日付薬生薬審発 0820 第 2 号により通知された。

JAN（日本名）：メラトニン

JAN（英 名）：Melatonin

薬生薬審発 0820 第 2 号
平成 30 年 8 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

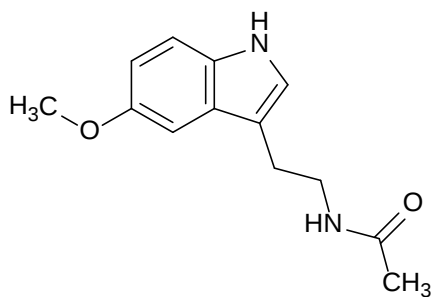
(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 29-5-A3

JAN (日本名) : メラトニン

JAN (英 名) : Melatonin

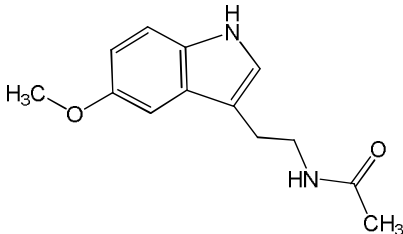


$C_{13}H_{16}N_2O_2$

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

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-[2-(5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)エチル]アセトアミド					
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名：メラトベル顆粒小児用0.2% 有効成分：メラトニン					
毒性	単回投与毒性					
	動物種		投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	
	マウス		経口	記載なし	1250	
	ラット		経口	記載なし	>3200	
	イヌ		経口	♂♀	>1000	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間(週)	性	投与経路・投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
	ラット	4	♂ ♀	経口・15、 75、375	375	肝臓重量の高値（薬物代謝酵素誘導による生体の適応性変化と判断した）
	ラット	13	♂ ♀	経口・15、 75、375	♂:75、 ♀:15	375：甲状腺・肝臓重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び褐色色素沈着、肝細胞の肥大 ≥75：GLU・T-Chol・PLの高値（♀）、 卵巣黄体の減少
	ラット	26	♂ ♀	経口・15、 75、375	♂:15、 ♀:75	375：甲状腺・肝臓重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び褐色色素沈着、肝細胞の肥大 ≥75：T-Chol・PLの高値、甲状腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈着（♂）、 副腎重量の低値（♂）

	イヌ	4	♂ ♀	経口・15、 75、 375(150)	75	375(150)：体重・摂餌量の低値、貧血、血小板数の高値、ALT・ γ -GT の高値（♂）、肝細胞の肥大及び変性
	イヌ	39	♂ ♀	経口・15、 75、 250(150)	15	250(150)：体重・摂餌量の低値、血小板数の高値、ALT・ γ -GT の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 ≥75：甲状腺重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の褐色色素沈着
※ラットの反復投与毒性試験ではいずれの試験においても死亡は認められなかった。概略の致死量を、幼若ラットの4週間反復投与毒性試験の致死量とその曝露量（AUC _{0-6h} ）から換算すると2000 mg/kg 付近となり、急性毒性症状は自発運動の低下、消瘦及び体重の低値が考えられる。						
副作用	国内で実施した患者対象の3試験（第Ⅱ相試験（NPC-15-2）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（NPC-15-5）、第Ⅲ相試験（NPC-15-6））におけるNPC-15 併合（実薬：計308例）での副作用発現率は、以下のとおり。 副作用発現率：10.4%（32/308例） 発現率が2%以上であった副作用：傾眠4.2%（13/308例）、頭痛2.6%（8/308例） 臨床検査異常発現率：肝機能検査値上昇1.0%（3/308例）、尿中ウロビリノーゲン0.6%（2/308例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球数増加、尿pH上昇、尿比重増加が各0.3%（1/308例）					
会社	ノーベルファーマ株式会社 製剤：製造					

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.1 第3部目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（メラトニン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表 題	著者	評価/ 参考
3.2.S 原薬（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.1 一般情報（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.1.1 名称（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.1-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		評価
3.2.S.1-2	3.2.S.1.1 名称	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.S.1.2 構造（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.1.S.1-3	3.2.S.1.2 Structure		評価
3.2.S.1-4	3.2.S.1.2 構造	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.S.1.3 一般特性（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.1-5	3.2.S.1.3 General Properties		評価
3.2.S.2 製造（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2.1 製造業者（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)		評価
3.2.S.2-2	外国製造業者認定書	-	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-3	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-4	3.2.S.2.3 Controls of Materials		評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-5	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-6	Process Validation Protocol and Report of XXXXXXXXXX		評価
3.2.S.2-7	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation		評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.2-8	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		評価
3.2.S.3 特性（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.3-1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics		評価
3.2.S.3.2 不純物（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.3-2	3.2.S.3.2 Impurities		評価
3.2.S.4 原薬の管理（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4-1	3.2.S.4.1 Specifications		評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4-2	3.2.S.4.2.1 Identification (IR)		評価
3.2.S.4-3	3.2.S.4.2.2 Solubility and Appearance of Solution (% w/v in XXXXXXXXXX)		評価
3.2.S.4-4	3.2.S.4.2.3 Melting Point		評価
3.2.S.4-5	3.2.S.4.2.4 Water Content		評価
3.2.S.4-6	3.2.S.4.2.5 Identification and Assay (HPLC)		評価
3.2.S.4-7	3.2.S.4.2.6 Purity, XXXXXXXXXX (HPLC)		評価
3.2.S.4-8	3.2.S.4.2.7 Sulphated Ash		評価
3.2.S.4-9	3.2.S.4.2.8 XXXXXXXXXX (GC)		評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4-10	3.2.S.4.3.1 HPLC Method used for the Impurities Determination		評価
3.2.S.4-11	3.2.S.4.3.2 HPLC Method for the Assay Determination of Melatonin		評価
3.2.S.4-12	3.2.S.4.3.3 Validation of the GC Method used for the Residual Solvents Determination		評価
3.2.S.4-13	3.2.S.4.3.4 Suitability Evaluation of the Water Titration(KF)		評価
3.2.S.4-18	試験報告書 分析法バリデーション 室内再現精度		評価
3.2.S.4.4 ロット分析（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4-14	3.2.S.4.4 Batch Analyses		評価
3.2.S.4-15	Certificate of Analysis		評価
3.2.S.4-16	Certificate of Analysis		評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4-17	3.2.S.4.5 Justification of Specifications		評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.5-1	3.2.S.5 Reference Standards or Materials		評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.6-1	3.2.S.6 Container Closure System		評価
3.2.S.7 安定性（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7-1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions		評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7-2	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（メラトニン、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7-3	3.2.S.7.3 Stability Data		評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）

資料番号	表 題	著者	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.1-1	3.2.P.1 製剤及び処方	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.2-1	3.2.P.2 製剤開発の経緯	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3 製造（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3.1 製造者（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3-1	3.2.P.3.1 製造者	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.2 製造処方（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3-2	3.2.P.3.2 製造処方	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3-3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3-4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.3-5	工業化検討実施報告書（製剤工程）		評価
3.2.P.3-6	工業化検討実施報告書（包装工程）		評価
3.2.P.4 添加剤の管理（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.4-1	3.2.P.4 添加剤の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5 製剤の管理（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-2	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-3	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 確認試験		評価
3.2.P.5-4	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 類縁物質		評価
3.2.P.5-5	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 類縁物質（室内再現精度）		評価
3.2.P.5-6	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 含量均一性試験		評価
3.2.P.5-7	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 溶出性		評価
3.2.P.5-8	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 溶出性（室内再現精度）		評価
3.2.P.5-9	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 定量法		評価
3.2.P.5-10	分析法バリデーション実施報告書 NPC-15顆粒0.2% 定量法（室内再現精度）		評価
3.2.P.5.4 ロット分析（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-11	試験成績書		評価
3.2.P.5-12	試験成績書		評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-13	3.2.P.5.5 不純物の特性	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.5-14	NPC-15顆粒0.2%の実測値測定		評価
3.2.P.5-15	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.S.5参照			
3.2.P.7 容器及び施栓系（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.7-1	3.2.P.7 容器及び施栓系	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8 安定性（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8-1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8-2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（メラトベル顆粒小児用0.2%、顆粒剤）			
3.2.P.8-3	NPC-15顆粒0.2%の申請用安定性試験－長期保存試験（12箇月）－		評価
3.2.P.8-4	NPC-15顆粒0.2%の申請用安定性試験－加速試験－		評価
3.2.P.8-5	NPC-15顆粒0.2%の申請用安定性試験－苛酷試験（60℃）－		評価
3.2.P.8-6	NPC-15顆粒0.2%の申請用安定性試験－苛酷試験（40℃/75%RH 開放）－		評価
3.2.P.8-7	NPC-15顆粒0.2%の申請用安定性試験－苛酷試験（光、1lx）－		評価
3.2.P.8-8	3.2.P.8.3 安定性データ	ノーベルファーマ株式会社	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

資料番号	表 題	著者	評価/参考
3.3-1	Akio Wakahara, Takaji Fujiwara and Ken-ichi Tomita. The Crystal and Molecular Structure of Melatonin, N-Acetyl-5-Methoxytryptamine.	Chemistry Letters. 1972;1139-1142	参考
3.3-2	Ruggero Caminiti, Giancarlo Ortaggi, Raffaele Antonio Mazzei, Paolo Ballirano and Rita Rizzi. Powder X-ray data for Melatonin C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ .	Powder Diffraction. 2000;15:108-111	参考
3.3-3	Arvid Mostad and Christian Rømming. The Crystal and Molecular Structure of N-Acetyl-5-methoxy-tryptamine (Melatonin).	Acta Chemica Scandinavica. 1974;B28:564-572	参考
3.3-4	William G. Quarles, David H. Templeton and Allan Zalkin. The Crystal and Molecular Structure of Melatonin.	Acta Cryst. 1974;B30:99-103	参考

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.1.1-1	Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist	Neuropharmacology. 2005;48:301-310	-	参考	-
4.2.1.1-2	Molecular Cloning and Pharmacological Characterization of Monkey MT1 and MT2 Melatonin Receptors Showing High Affinity for the Agonist Ramelteon	JPET. 2009;330:855-863	-	参考	-
4.2.1.1-3	The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine2C Receptors, Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways	JPET. 2003;306:954-964	-	参考	-
4.2.1.1-4	Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys	Brain Research. 2004;1027:59-66	-	参考	-
4.2.1.1-5	Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates	Physiology & Behavior. 2002;75:523-529	-	参考	-
4.2.1.1-6	The Sleep-Promoting Action of Ramelteon (TAK-375) in Freely Moving Cats	SLEEP. 2004;27(7):1319-1325	-	参考	-
4.2.1.1-7	Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS)	Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1993;46(1):45-49	-	参考	-
4.2.1.1-8	Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats	JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS. 2005; 20(1):27-37	-	参考	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.1.2-1	Effect of melatonin on sleep disorders in a monkey model of Parkinson's disease	Sleep Medicine. 2015;16:1245-1251	-	参考	-
4.2.1.2-2	Melatonin reverses the decreases in hippocampal protein serine/threonine kinases observed in an animal model of autism	Journal of Pineal Research. 2014;56:1-11	-	参考	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.1.3-1	Development of melatonin analogs	Advances in pineal research. 1991;5:351-363	-	参考	-
4.2.1.3-2	Quinpirole Increases Melatonin-Augmented Pentobarbital Sleep via Cortical ERK, p38 MAPK, and PKC in Mice	Biomol Ther. 2016; 24(2):115-122	-	参考	-
4.2.1.3-3	Combined effects of diazepam and melatonin in two tests for anxiolytic activity in the mouse	Pharmacology Biochemistry and behavior. 1992;41:405-408	-	参考	-
4.2.1.3-4	Acute effects of melatonin and its time of administration on core body temperature and heart rate in cynomolgus monkeys	The Journal of Toxicological Sciences. 2010;35(3):383-391	-	参考	-
4.2.1.3-5	A novel electrophysiologic effect of melatonin on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts	J.Pineal Res. 2009;46:155-160	-	参考	-
4.2.1.3-6	The effect of intravenous administration of melatonin on cardiovascular parameters of the baboon (Papio ursinus)	J.Pineal Res. 1991;11:179-181	-	参考	-
4.2.1.3-7	Protective effects of melatonin against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cardiac injury in rats	European Journal of Pharmacology. 2015;5(762):214-220	-	参考	-
4.2.1.3-8	Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY. 2005;56(4):543-553	-	参考	-
4.2.1.3-9	Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats	Digestive Diseases and Sciences. 2002;47(9):1969-1974	-	参考	-
4.2.1.3-10	Melatonin inhibits the central sympatho-adrenomedullary outflow in rats	Jpn. J. Pharmacol. 1999;81:29-33	-	参考	-

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.1-1	[¹⁴ C]NPC-15 ([¹⁴ C]メラトニン) の合成		国内	評価	
4.2.2.1-2	NPC-15のラット血漿中定量法バリデーション		国内	評価	
4.2.2.1-3	NPC-15のイヌ血漿中定量法バリデーション		国内	評価	
4.2.2.1-4	NPC-15のウサギ血漿中定量法バリデーション		国内	評価	

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications	J Pineal Res. 1997;22(1):45-51	-	参考	-

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.3-1	[¹⁴ C]NPC-15 ([¹⁴ C]メラトニン) を雄性白色および有色ラットに単回経口投与した際の体内分布試験	■	国内	評価	■
4.2.2.3-2	Binding of melatonin to human and rat plasma proteins	Endocrinology. 1972;91(5):1213-1218	-	参考	-
4.2.2.3-3	Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum	Pharmacology. 1997;54(5):271-275	-	参考	-
4.2.2.3-4	Maternal-fetal transfer of melatonin in the non-human primate	Pediatr Res. 1979;13(6):788-791	-	参考	-

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.4-1	The Fate of Melatonin in Animals	J Biol Chem. 1961;236(11):3072-5	-	参考	-
4.2.2.4-2	The Metabolism of Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-Methoxytryptamine	J Biol Chem. 1961;236(12):3214-20	-	参考	-
4.2.2.4-3	In Vitro and in Vivo Formation of Two New Metabolites of Melatonin	J Biol Chem. 1974;249(4):1311-3	-	参考	-
4.2.2.4-4	Melatonin can be differentially metabolized in the rat to produce N-acetylserotonin in addition to 6-hydroxy-melatonin	Endocrinology. 1984;114(5):1825-32	-	参考	-
4.2.2.4-5	Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications	J Pineal Res. 1999;26(3):190-1	-	参考	-
4.2.2.4-6	METABOLISM OF MELATONIN BY HUMAN CYTOCHROMES P450	Drug Metab Dispos. 2005;33(4):489-94	-	参考	-

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.5-1	Transport of maternal [³ H]melatonin to suckling rats and the fate of [³ H]melatonin in the neonatal rat	Endocrinology. 1978;102(2):582-588	-	参考	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.6-1	NPC-15 (メラトニン) のCYP分子種及びUGT分子種特異的代謝活性に対する阻害作用	■	国内	評価	■
4.2.2.6-2	ヒト凍結肝細胞を用いたNPC-15 (メラトニン) の酵素誘導試験	■	国内	評価	■
4.2.2.6-3	トランスポーター発現細胞を用いたNPC-15 (メラトニン) のトランスポーター阻害評価及び[¹⁴ C]NPC-15 ([¹⁴ C]メラトニン) のMDR1, BCRP, OATP1B1及びOATP1B3基質評価	■	国内	評価	■

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.1-1	Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat	J Pharmacol Exp Ther. 1983;227(3):587-591	-	参考	-
4.2.3.1-2	NPC-15のイヌを用いた単回経口投与毒性試験	■	国内	評価	■

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.2-1	NPC-15の成熟ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験	■	国内	評価	■
4.2.3.2-2	NPC-15のラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験	■	国内	評価	■
4.2.3.2-3	NPC-15のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験	■	国内	評価	■
4.2.3.2-4	NPC-15のイヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験	■	国内	評価	■
4.2.3.2-5	NPC-15のイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験	■	国内	評価	■

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.3.1-1	NPC-15の細菌を用いた復帰突然変異試験	■	国内	評価	■
4.2.3.3.1-2	NPC-15のほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	■	国内	評価	■

4.2.3.3.2 In Vivo試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.3.2-1	NPC-15のラットを用いた骨髓小核試験	■	国内	評価	■

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.1-1	NPC-15のラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	■	国内	評価	■

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.2-1	NPC-15のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	████████	国内	評価	████████
4.2.3.5.2-2	NPC-15の非妊娠ウサギを用いた2週間反復経口投与予備毒性試験	████████	国内	参考	████████
4.2.3.5.2-3	NPC-15のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	████████	国内	評価	████████

4.2.3.5.3 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

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.3-1	NPC-15のラットを用いた経口投与による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	████████	国内	評価	████████

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.4-1	NPC-15の幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験	████████	国内	評価	████████

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.7-1	NPC-15のラット血漿ホルモンに対する影響	████████	国内	参考	████████
4.2.3.7-2	NPC-15（メラトニン）の不純物8物質のin silicoによる変異原性評価	████████	国内	参考	████████
4.2.3.7-3	医薬品中不純物のin silicoによる変異原性評価	████████	国内	参考	████████

4.3 参考文献

薬理試験(2.6.2)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.1-1	SLEEP-WAKE AS A BIOLOGICAL RHYTHM	Annu Rev Psychol. 2001;52:277-303	-	参考	-
4.3.1-2	The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness	Trends Neurosci. 2001;24:726-731	-	参考	-
4.3.1-3	Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications	Curr Neuropsychol. 2008;6:367-378	-	参考	-
4.3.1-4	Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors	Front Biosci. 2003;8:d1093-d1108	-	参考	-
4.3.1-5	Molecular Dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock	Neuron. 1997;19:91-102	-	参考	-
4.3.1-6	Targeted disruption of the mouse Mel1b melatonin receptor	Mol Cell Biol. 2003;23: 1054-1060	-	参考	-
4.3.1-7	Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms	FASEB J. 1998;12:1211-1220	-	参考	-
4.3.1-8	Effect of MT1 melatonin receptor deletion-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse	J Pineal Res. 2005;39:113-120	-	参考	-
4.3.1-9	Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2	J Biol Chem. 2000;275:31311-31317	-	参考	-
4.3.1-10	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse	Psychopharmacologia (Berl). 1968;13:222-257	-	参考	-
4.3.1-11	Autism and sleep disorders	J Psychiatr Neurosci. 2015;10:304-307	-	参考	-
4.3.1-12	Sleep in autism spectrum disorders	Curr Sleep Med Rep. 2015;1:131-140	-	参考	-
4.3.1-13	The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis	SLEEP. 2010;33:1605-1614	-	参考	-
4.3.1-14	Advances in the Research of Melatonin in Autism Spectrum Disorders: Literature Review and New Perspectives	Int J Mol Sci. 2013;14:20508-20542	-	参考	-
4.3.1-15	Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children	Neuro Endocrinol Lett. 2000;21:31-34	-	参考	-
4.3.1-16	Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder	Biol Psychiatry. 2005;15(57):134-138	-	参考	-
4.3.1-17	Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders	Mol Psychiatry. 2008;13:90-98	-	参考	-
4.3.1-18	Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time	Nature Rev Drug Discovery. 2008;7:530-540	-	参考	-
4.3.1-19	日本神経治療学会、標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害	神経治療 2016;33:575-604	-	参考	-
4.3.1-20	Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis	Develop Med & Child Neurol. 2011;53:783-792	-	参考	-
4.3.1-21	Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders	J Child Neurol. 2008; 23:482-485	-	参考	-
4.3.1-22	Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial	BMJ. 2012;345:e6664	-	参考	-
4.3.1-23	Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56:948-957	-	参考	-
4.3.1-24	Chronopharmacology of melatonin in mice to maximize the antitumor effect and minimize the rhythm disturbance effect	J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308(1):378-84	-	参考	-
4.3.1-25	Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications	J Pineal Res. 1997;22(1):45-51	-	参考	-

薬物動態試験(2.6.4)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.2-1	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」の公表について	平成26年7月8日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡	-	参考	-
4.3.2-2	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat	Reprod Toxicol. 2008; 26(3-4):220-230	-	参考	-
4.3.2-3	Changes in the gene expression and enzyme activity of hepatic cytochrome P450 in juvenile Sprague-Dawley rats	J Vet Med Sci. 2010;72(4):471-479	-	参考	-
4.3.2-4	Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians	J Pharmacol Exp Ther. 1994;270(1):414-423	-	参考	-
4.3.2-5	Development of a comprehensive panel of antibodies against the major xenobiotic metabolising forms of cytochrome P450 in humans	Biochem Pharmacol. 1998;56(3):377-387	-	参考	-
4.3.2-6	Real-time polymerase chain reaction analysis of CYP1B1 gene expression in human liver	Toxicol Sci. 2003;71(1):11-19	-	参考	-
4.3.2-7	Relationship between CYP2C9 and 2C19 genotypes and tolbutamide methyl hydroxylation and S-mephenytoin 4'-hydroxylation activities in livers of Japanese and Caucasian populations	Pharmacogenetics. 1997;7(2):103-113	-	参考	-
4.3.2-8	Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration	Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(1):1-6	-	参考	-
4.3.2-9	Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity	Br J Clin Pharmacol. 2003;56(6):679-682	-	参考	-

毒性試験(2.6.6)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.3-1	松果体「新毒性病理組織学」	新毒性病理組織学 日本毒性病理学会(編) 西村書店. 2017:526-530	-	参考	-
4.3.3-2	Mechanism of thiazopyr-induced effects on thyroid hormone homeostasis in male Sprague-Dawley rats	Toxicol Appl Pharmacol. 1997;142(1):133-42	-	参考	-
4.3.3-3	Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland	Toxicol Pathol. 1997;25(1):39-48	-	参考	-
4.3.3-4	Thyroid follicular cell carcinogenesis	Fundam Appl Toxicol. 1989; 12(4):629-97	-	参考	-
4.3.3-5	Thiazopyr and thyroid disruption: case study within the context of the 2006 IPCS Human Relevance Framework for analysis of a cancer mode of action	Crit Rev Toxicol. 2006; 36(10):793-801	-	参考	-
4.3.3-6	Thyrototoxic myopathy. Pathomorphological observations of human material and experimentally induced thyrotoxicosis in rats	Acta Neuropathol. 1981;53(3):237-248	-	参考	-
4.3.3-7	The pineal gland: basic implications and clinical correlations	Endocr Rev. 1984;5(2):282-308	-	参考	-
4.3.3-8	Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats	Toxicol Sci. 1999;50(2):271-279	-	参考	-
4.3.3-9	The fate of Melatonin in animals	J Biol Chem. 1961;236:3072-3075	-	参考	-
4.3.3-10	Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products	U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER) 2006	-	参考	-
4.3.3-11	Normal development of the hyaloid and retinal vessels in the rat	Br J Ophthalmol. 1959;43:385-393	-	参考	-
4.3.3-12	Effect(s) of preterm birth on normal retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy in the neonatal rat	Curr Eye Res. 2013;38:1266-1273	-	参考	-
4.3.3-13	The effect of litter size on normal retinal vascular development in the neonatal rat	Curr Eye Res. 1995;14:737-740	-	参考	-
4.3.3-14	The effect of postnatal growth retardation on abnormal neovascularization in the oxygen exposed neonatal rat	Curr Eye Res. 1996;15:403-409	-	参考	-
4.3.3-15	In: Duke-Elder S, editor. System of Ophthalmology	London, UK:Kimpton: 1963. pp. 81-109	-	参考	-
4.3.3-16	眼の形態および視機能の発達	周産期医学. 1979;9:1315-1320	-	参考	-
4.3.3-17	5〜7週齢ラットの網膜血管の発現率、 XXXXXXXXXX の背景データ、私信	XXXXXXXXXX 20	-	参考	-
4.3.3-18	3〜9週齢ラットの網膜血管の発現推移(XXXXXXXXXX)、私信2	XXXXXXXXXX 20	-	参考	-
4.3.3-19	Assessment report for Slenyto(melatonin)	EMA/556280/2018	-	参考	-
4.3.3-20	Role of the pineal gland in immunity	Immunology. 1988;63:465-469	-	参考	-
4.3.3-21	Melatonin, stress, and the immune system	Pineal Research Reviews. 1989; 7:203-226	-	参考	-
4.3.3-22	Colony stimulating activity and hematopoietic from cancer chemotherapy are induced by melatonin via endogenous interleukin	Journal Cancer research. 1994;54:4740-4743	-	参考	-
4.3.3-23	Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs	Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2002;54:1299-1321	-	参考	-

4.3.3-24	Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury	European Journal of Pharmacology. 2001;426:1-10	-	参考	-
4.3.3-25	Ultrastructural confirmation of neuronal protection by melatonin against the neurotoxin 6-hydroxydopamine cell damage	Brain Res. 1999; 818(2):221-227	-	参考	-
4.3.3-26	Melatonin protects fetal rat brain against oxidative mitochondrial damage	J Pineal Res. 2001;30(1):22-28	-	参考	-
4.3.3-27	Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease	Brain Research. 2002;943:163-173	-	参考	-
4.3.3-28	The role of melatonin and serotonin in aging	Med Hypotheses. 1987;23(4):337-352	-	参考	-
4.3.3-29	Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties?	Medical Hypotheses. 1991;34:300-309	-	参考	-
4.3.3-30	Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice	Proceedings of the National Academy of Science USA. 1994;91:787-791	-	参考	-
4.3.3-31	Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels	Endocrinology. 1999;140(2):1009-1012	-	参考	-
4.3.3-32	Antioxidant activity of melatonin in mice	Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1993;80(2):211-23	-	参考	-
4.3.3-33	Acute and chronic effects of ramelteon in rhesus monkeys (Macaca mulatta): dependence liability studies.	Behav Neurosci. 2006;120(3):535-41.	-	参考	-
4.3.3-34	Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats.	J Biol Rhythms. 2005;20(1):27-37.	-	参考	-

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.2-1	臨床試験一覧	-	国内	評価	日本

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.1.1-1	Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers.	BMC Pharmacol Toxicol. 2016 Feb 19;17:8.	-	参考	-
5.3.1.1-2	Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D7 melatonin.	Biopharm Drug Dispos. 2000 Jan;21(1):15-22.	-	参考	-
5.3.1.1-3	The absolute bioavailability of oral melatonin.	J Clin Pharmacol. 2000 Jul;40(7):781-4.	-	参考	-
5.3.1.1-4	Variable Bioavailability of Oral Melatonin.	N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):1028-9.	-	参考	-

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.1.3-1	NPC-15DS1%及びNPC-15顆粒0.2%の溶出試験による同等性評価		国内	評価	

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.1.4-1	ヒト血清中メラトニン濃度測定法のバリデーション試験		国内	評価	
5.3.1.4-2	ヒト血清中メラトニン濃度測定法の移管バリデーション試験		国内	評価	
5.3.1.4-3	ヒト血清中メラトニン濃度測定法における希釈試験の追加バリデーション		国内	評価	
5.3.1.4-4	ヒト尿中6-Sulfatoxymelatonin濃度測定法のバリデーション試験		国内	評価	
5.3.1.4-5	ヒト唾液中メラトニン濃度測定法のバリデーション試験		国内	評価	

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.2.1-1	Binding of melatonin to human and rat plasma proteins.	Endocrinology. 1972 Nov;91(5):1213-8.	-	参考	-
5.3.2.1-2	Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum.	Pharmacology. 1997 May;54(5):271-5.	-	参考	-

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.2.2-1	Metabolism of melatonin by human cytochromes p450.	Drug Metab Dispos. 2005 Apr;33(4):489-94.	-	参考	-

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.3.1-1	NPC-15の第I相試験 -薬物動態・食事の影響-	NPC-15-1	国内	評価	日本
5.3.3.1-2	NPC-15の臨床薬理試験 (小児PK) -小児に対するNPC-15投与時の薬物動態の検討-	NPC-15-4	国内	評価	日本

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.3.3-1	Melatonin Serum Levels and Metabolic Clearance Rate in Patients with Liver Cirrhosis.	J Clin Endocrinol Metab 1982;54:1025-7.	-	参考	-
5.3.3.3-2	Serotonin and melatonin secretion and metabolism in patients with liver cirrhosis.	Pol Arch Med Wewn. 2012;122(9):392-7. Epub 2012 Jul 19.	-	参考	-
5.3.3.3-3	Circadian Serum Melatonin Profiles in Patients Suffering from Chronic Renal Failure.	Neuroendocrinol Lett 2002;23 Suppl.	-	参考	-
5.3.3.3-4	Decreased Melatonin Nocturnal Concentrations in Hemodialyzed Patients.	Neuroendocrinol Lett 2005;26(6):653-6.	-	参考	-
5.3.3.3-5	Serum Melatonin and 6-Sulfatoxymelatonin in End-Stage Renal Disease: Effect of Hemodialysis.	Artif Organs 1993;17(9):764-9.	-	参考	-
5.3.3.3-6	Impairment of Endogenous Melatonin Rhythm is Related to the Degree of Chronic Kidney Disease (CREAM Study).	Nephrol Dial Transplant 2010;25:513-9.	-	参考	-
5.3.3.3-7	Melatonin in Chronic Renal Failure.	Nephron 1992;60:138-43.	-	参考	-
5.3.3.3-8	Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized controlled trial.	Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov;76(5):668-79.	-	参考	-

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.3.4-1	Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration.	Clin Pharmacol Ther. 2000 Jan;67(1):1-6.	-	参考	-
5.3.3.4-2	Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity.	Br J Clin Pharmacol. 2003 Dec;56(6):679-82.	-	参考	-
5.3.3.4-3	Effect of melatonin on sleep microstructure: preliminary results in healthy subjects.	Sleep. 1993 Dec;16(8):744-7.	-	参考	-
5.3.3.4-4	Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach.	Arch Intern Med. 1999 Nov 8;159(20):2456-60.	-	参考	-
5.3.3.4-5	Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans: lack of antagonism by flumazenil.	Neurosci Lett. 1996 Aug 23;214(2-3):123-6.	-	参考	-
5.3.3.4-6	Differential modulation of GABA A receptor function by Mella and Mellb receptors.	Nature Science. 1999;2(5):401-403.	-	参考	-
5.3.3.4-7	Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man.	Eur J Clin Pharmacol. 2005 May;61(3):197-201.	-	参考	-

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.4.2-1	NPC-15の第Ⅱ相試験-小児におけるNPC-15散投与時の安全性及び有効性の検討-	NPC-15-2	国内	評価	日本

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.1-1	NPC-15の第Ⅱ/Ⅲ相試験-自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害に対する有効性の検証-	NPC-15-5	国内	評価	日本

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.2-1	NPC-15の第Ⅲ相試験-神経発達障害を有する小児の睡眠障害を対象とした有効性及び安全性の検討-	NPC-15-6	国内	評価	日本

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.4-1	NPC-15の臨床薬理試験 (DLM0) -概日リズム位相と睡眠状態に及ぼす影響の検討-	NPC-15-3	国内	評価	日本
5.3.5.4-2	NPC-15の臨床薬理試験 健康成人に対する催不整脈作用の検討	NPC-15-7	国内	評価	日本

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.7-1	症例一覧表 (-5、-6試験除く)	-	国内	評価	日本
5.3.7-2	有害事象一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧	-	国内	評価	日本
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-5	臨床検査値変動図 (-5、-6試験除く)	-	国内	評価	日本

5.4 参考文献

5.4.1 CTD2.5で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.4.1-1	1 神経発達症群／神経発達障害群.	DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014, 31-85.	-	参考	-
5.4.1-2	総論 DSM-5における神経発達症について.	小児科診療. 2017 Jul;80(7):777-784.	-	参考	-
5.4.1-3	本人調査からみた発達障害者の「身体症状(身体の不調・不具合)」の検討.	東京学芸大学紀要 総合教育科学系. 2011 Feb;62(2):73-107.	-	参考	-
5.4.1-4	発達障害と睡眠障害.	精神科. 2014 Jun;24(6):637-43.	-	参考	-
5.4.1-5	The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review.	J Neurodev Disord. 2014 Dec;6(1):44. doi: 10.1186/1866-1955-6-44.	-	参考	-
5.4.1-6	Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies.	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Sep;48(9):894-908.	-	参考	-
5.4.1-7	睡眠障害と発達障害 どのように診立てていくべきか.	精神神経学雑誌. 2016 Jun; 118(6): 410-6.	-	参考	-
5.4.1-8	睡眠障害の診断と分類 (ICSD-3).	Advances in Aging and Health Research. 2016 Mar;71-9.	-	参考	-
5.4.1-9	小児期の不眠障害、概日リズム睡眠・覚醒相障害をとりまく睡眠関連病態の現状・問題点とその治療.	日本小児科学会雑誌. 2015 Nov; 119(11): 1594-1603.	-	参考	-

5.4.1-10	Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis.	Arch Dis Child. 2018 Dec;103(12):1155-62.	-	参考	-
5.4.1-11	Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations.	Eur J Paediatr Neurol. 2015 Mar;19(2):122-33.	-	参考	-
5.4.1-12	小児自閉性障害の薬物治療の効果.	最新精神医学. 2013 Jan; 18(1): 13-21.	-	参考	-
5.4.1-13	Melatonin, ramelteon小児使用例に関する全国調査.	脳と発達. 2015 Jan;47(1):23-7.	-	参考	-
5.4.1-14	Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial.	BMJ. 2012 Nov 5;345:e6664. doi: 10.1136/bmj.e6664.	-	参考	-
5.4.1-15	Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker.	J Biol Rhythms. 2002 Apr;17(2):181-93.	-	参考	-
5.4.1-16	Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis.	Ann Intern Med. 1995 Aug 15;123(4):274-7.	-	参考	-
5.4.1-17	埼玉県立小児医療センター発達評価外来における過去3年間の受診患児の推移 自閉症・広汎性発達障害児をとりまく状況について.	埼玉県医学会雑誌. 2003 Jan 37(5):513-515.	-	参考	-
5.4.1-18	名古屋市西部における広汎性発達障害の有病率 療育センター受診児数からの推定値.	小児の精神と神経. 2006 Mar 46(1):57-60.	-	参考	-
5.4.1-19	第2章PSI育児ストレスインデックスー日本語版Parenting Stress Indexー. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版.	PSI. 雇用問題研究会, 2013, 33-54.	-	参考	-
5.4.1-20	付録1 2育児ストレスショートフォーム (PS-SF、19項目) の開発と臨床への応用.	PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 雇用問題研究会, 2013, 76-82.	-	参考	-
5.4.1-21	第3部 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) の作成とその心理測定特性.	異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) による発達障害の臨床評価. じほう, 2006, 95-106.	-	参考	-
5.4.1-22	Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study.	J Sleep Res. 2008 Jun 17(2):197-206.	-	参考	-
5.4.1-23	Sleep deprivation or postnatal depression in later infancy: separating the chicken from the egg.	J Paediatr Child Health. 1998 Jun 34(3):260-2.	-	参考	-
5.4.1-24	The developing child: children with sleep difficulties.	Health Visit. 1980 Nov 53(11):477-80.	-	参考	-
5.4.1-25	子どもの眠り 睡眠障害と薬物療法.	2017 Aug 49(8):1114-1117.	-	参考	-

5.4.2 CTD 2.7.3で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.4.2-1	IV 睡眠薬の適正な使用と休薬のためのQ&A Q2 睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？	睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう. 2014, p.59-61.	-	参考	-

1.12.2 提出すべき資料がない項目一覧

3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.3	新規添加剤
3.2.R	各極の要求資料
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書