目次

略語・略号一覧 2
2.2 緒言 3

略語・略号一覧

略語	省略していない表現	和名又は定義
MT1	-	メラトニン受容体１型
MT2	-	メラトニン受容体２型

2.2 緒言

メラトベル顆粒小児用 0.2%（以下、「本剤」という）は、1 g 中にメラトニン 2 mg を含む顆粒剤である。メラトニンは、1958 年に発見された生体内ホルモンであり、脳内にある松果体から分泌される。その分泌は視覚からの明暗周期によって制御されており、通常、血液中の濃度は昼間に低くなり、夜間に高くなる。メラトニンの睡眠に対する作用は、G タンパク質共役受容体である 2 つの受容体サブタイプ（MT1 及び MT2）での活性化により生じることが知られている。

本開発での本剤による治療対象疾患は、神経発達症に伴う睡眠障害である。神経発達症は 7 つの診断分類（知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群及び他の神経発達症群）で構成される。これらは、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として特徴づけられる。神経発達症には睡眠障害が併存しやすく、生来性の脳の機能に関わるもの、神経発達症の二次障害（双極性障害又はうつ病など）に関わるもの、単に神経発達症に睡眠障害が合併しているもの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。

現在、国内において、神経発達症に伴う睡眠障害を効能又は効果とする処方薬は承認されていない。一方、メラトニン受容体アゴニストとしては、国内では 2010 年にラメルテオンが「不眠症における入眠困難の改善」を効能又は効果として承認されており、神経発達症に伴う睡眠障害の治療にも多用されている。この他、医薬品としては非定型抗精神病薬であるリスペリドンやアリピプラゾールが睡眠障害の治療目的でも処方され、また、医薬品以外ではメラトニンの輸入サプリメントや試薬が使用されている。

メラトニンに関しては、「55 歳以上の原発性不眠症」を効能又は効果とする Neurim 社の Circadin®が世界初の処方薬として 2007 年に欧州で承認された。その後、Circadin®は、上記の効能又は効果にもかかわらず、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）とされた。このように、メラトニンは神経発達症に伴う睡眠障害の治療における医療ニーズが高いにもかかわらず、これまでに国内で開発する企業が現れなかったことから、申請者は 2013 年の医薬品戦略相談を経て医薬品としての開発に着手することとした。なお、Neurim 社は上記のような状況を受けて小児用製剤を開発し、2018 年に「自閉スペクトラム症又はスミス・マゲニス症候群を伴う 2-18 歳の小児又は青年の不眠症」の効能又は効果で欧州での承認を取得した。

申請者は、今回の申請にあたって 7 つの国内臨床試験を実施した。このうち、6～15 歳の自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害を対象とした NPC-15-5 試験では、主要評価項目を 2 週間投与した際の電子睡眠日誌による入眠潜時とし、本剤の有効性を検討した。その結果、NPC-15 1 mg 及び 4 mg はプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示し、本剤の有効性が検証された。また、副次評価項目の睡眠活動量計による入眠潜時では 1 mg 及び 4 mg、睡眠効率では 4 mg でプ

ラセボに対して統計学的に有意な改善を認めた。NPC-15-6 試験は、6～15 歳の神経発達症に伴う睡眠障害を対象に本剤を 26 週間投与した際の有効性と安全性を検討した。その結果、26 週間の投与においても安全性に対する懸念が増大することなく、有効性は持続することを確認した。また、神経発達症の診断分類による差も認められなかった。

以上より、本剤は小児期の神経発達症に伴う睡眠障害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。