

目次

略語・略号一覧	3
2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠	4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定	4
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面	4
2.5.1.3 現在使用されている主な治療法	9
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景	10
2.5.1.5 臨床開発計画	11
2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.3.1 薬物動態学的特徴	18
2.5.3.2 内因性要因の検討	22
2.5.3.3 外因性要因の検討	23
2.5.3.4 その他の検討	24
2.5.4 有効性の概括評価	26
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験	26
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性	26
2.5.4.3 試験デザイン及び有効性評価項目	28
2.5.4.4 主要評価項目の解析方法	31
2.5.4.5 有効性評価の結果	32
2.5.4.6 有効性評価のまとめ	37
2.5.5 安全性の概括評価	39
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略	39
2.5.5.2 安全性評価の対象となった被験者集団の特徴及び曝露状況の要約	40
2.5.5.3 有害事象（総論）	41
2.5.5.4 臨床検査値異常変動	45
2.5.5.5 バイタルサイン	46
2.5.5.6 心電図	46
2.5.5.7 QT/QTc 間隔への影響	46
2.5.5.8 内因性要因	47
2.5.5.9 外因性要因	47
2.5.5.10 妊娠及び授乳時の使用	48
2.5.5.11 過量投与	48
2.5.5.12 離脱症状	48
2.5.5.13 反跳現象	49
2.5.5.14 安全性評価のまとめ	50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	52
2.5.6.1 治療の背景	52
2.5.6.2 ベネフィット	53
2.5.6.3 リスク	55
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	56

2.5.7 参考文献..... 58

略語・略号一覧

略語	省略していない表現	和名又は定義
6-SMT	6-sulphatoxymelatonin	6-スルファトキシメラトニン
ABC-J	Aberrant behavior checklist-J	異常行動チェックリスト日本語版
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 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
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
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICSD-3	International classification of sleep disorders, third edition	睡眠障害国際分類第3版
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
PSI	Parenting stress index	育児ストレスインデックス
PSI-SF	Parenting stress index short form	育児ストレスインデックスショートフォーム
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
$t_{1/2}$	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
Vd	Distribution volume	分布容積
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 （ベースライン値で調整した補正 QT 間隔）の差

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

NPC-15 は、化学的に合成されたメラトニンであり、ヒト生体内のメラトニンと同一構造である。メラトニンは、2つの受容体サブタイプ（MT1 及び MT2）によって睡眠に対する作用を発揮していることが知られており、メラトニン受容体作動薬に分類される。MT1 受容体の活性化は催眠に関与し、MT2 受容体の活性化は視床下部の視交叉上核によって制御される概日リズムの位相シフトに関与し、睡眠に対する効果を発揮する。

2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

NPC-15 の治療目標となる疾患は、「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」である。本疾患の臨床的側面を以下に記載した。

2.5.1.2.1 神経発達症に伴う睡眠障害の臨床的側面

2.5.1.2.1.1 神経発達症

精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（以下、「DSM-5」）¹⁾では、神経発達症について、「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」としている。神経発達症は、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、運動症群及び他の神経発達症群の7つの診断分類で構成され、その概要は以下のとおりである²⁾。なお、2.5項の神経発達症及びその診断分類については、特に支障がない限り DSM-5 に準拠して記述した。

(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、以下の3つに分類される。

1) 知的能力障害

「概念的領域」、「社会的領域」及び「実用的領域」における知的機能と適応機能両面の欠陥を含む障害である。

2) 全般的発達遅延

知的機能のいくつかの領域において期待される発達の里程碑に合致せず、年齢が低いために適切な評価が困難な時にこの分類を適用する。

3) 特定不能の知的能力障害

5歳上の人が失明や難聴などの感覚器障害又は身体障害のために適切な評価が困難な時にこの分類を適用する。

(2) コミュニケーション症群

言語、会話及び社会的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、以下の5つに分類される。

1) 言語症

年齢に対して期待される言語能力より低く、語彙、構文、話法などの習得と使用に持続的な困難があるため、社会的活動に制限をきたしている状態である。ただし、聴力障害、運動機能障害、知的能力障害又は自閉スペクトラム症によるものではない。

2) 語音症

正しい発音が困難な状態を意味し、言語学領域における機能性構音障害に相当する。ただし、脳性麻痺、口蓋裂、聾、難聴、頭部外傷又は他の医学的疾患又は神経疾患などによるものではない。

3) 小児期発症流暢症

音声又は音節を反復する、あるいは無言状態で会話が停止することで、従来の吃音の概念とほぼ一致する。ただし、社会生活に困難を生じないごく軽い症状の場合は診断しない。また、運動・感覚器の疾患、他の精神疾患によるものも除外する。

4) 社会的コミュニケーション症

基礎的な会話能力は十分にあるにもかかわらず、社会的状況に応じたコミュニケーションが困難なことで、自閉スペクトラム症の2つの主要徴候のうち「社会的コミュニケーションの障害」のみがある場合に適用される。

5) 特定不能のコミュニケーション症

診断するための情報が不十分なことによって、他のコミュニケーション症の基準を満たさないが、何らかの診断を必要とする場合に用いる分類である。

(3) 自閉スペクトラム症

「社会的コミュニケーションの障害」及び「限定された反復的な行動様式」の2つの主要徴候を持つ場合に診断される。社会的コミュニケーションの領域には次の3項目がある。

- ・ 対人的、情緒的關係に困難がある
- ・ 非言語的コミュニケーションを用いることが困難
- ・ 人間関係を発展させ、維持することなどが困難

また、限定された反復的な行動様式の領域には次の4項目があり、こちらは4項目中の2項目以上を満たす必要がある。

- ・ 常同的又は反復的な行動
- ・ 同一性への固執
- ・ きわめて限定された興味
- ・ 感覚刺激に対する異常反応

なお、自閉スペクトラム症と知的能力障害はしばしば同時に起こるが、これらの併存の診断を下すためには、社会的コミュニケーションが全般的な発達の水準から期待されるものより下回っていないなければならない。

(4) 注意欠如・多動症

「不注意」及び「多動性及び衝動性」の2つの領域についてそれぞれ9項目が設定され、いずれかもしくは両方の領域で9項目中の6項目以上（17歳以上では5項目以上）が6ヵ月持続したことがあることによって診断される。各領域の項目は次のとおりである。

<不注意の領域>

- ・ 不注意な間違い
- ・ 注意の持続が困難
- ・ 聞いていないようにみえる
- ・ 義務履行が困難
- ・ 順序立てて課題をできない
- ・ 精神的努力を避ける
- ・ 物をなくす
- ・ 刺激に気が散る
- ・ 日々の活動で忘れっぽい

<多動・衝動性の領域>

- ・ 手足をそわそわ動かす
- ・ 席を離れる
- ・ 走り回る
- ・ 静かに遊べない
- ・ じっとしてない
- ・ 喋りすぎる
- ・ 質問が終わる前に答える
- ・ 順番を待てない
- ・ 他人を邪魔する

(5) 限局性学習症

実年齢より学業的技能が著明に低く、文字を読む、読んだ意味の理解、綴字、文章記述、数概念や計算又は数学的推論の中の1つ以上に困難を生じることで診断される。ただし、知的能力障害、視力障害、聴力障害又は不適切な教育などによるものは除外する。

(6) 運動症群

運動に関わる発達の欠陥で、大きくは以下の3つに分類される。

1) 発達性協調運動症

協調運動、例えば物をつかむ、はさみや刃物を使う、書字又はスポーツなどにおいて、発達のレベルが年齢に比べて低く、日常生活活動に支障がある場合に診断される。ただし、知的能力障害、視力障害又は神経疾患によるものは除外する。

2) 常同運動症

常同運動とは、手をヒラヒラする、体を揺する、自分の体をたたく又は頭を打ちつけるなどの一見無目的な同じ行動を繰り返すことで、その行動が社会的活動の妨げになる場合に診断される。自閉スペクトラム症の症状として常同運動を認める場合があり、通常は自閉スペクトラム症の診断のみをつけるが、常同運動が極めて深刻な場合には2つの診断をつけることができる。

3) チック症群

チックとは、突発的で、すばやく、一定のリズムで繰り返される不随意運動及び発声であり、まばたき、首すくめ、顔の表情を変える、咳払い、鼻鳴らし、汚言症又は反響言語などの様々なタイプがある。チック症群は、トゥレット症、持続性運動チック症、持続性音声チック症又は暫定的チック症に分けられる。トゥレット症では運動と音声の両

方のチックがみられ、持続性運動チック症では運動チックのみ、持続性音声チック症では音声チックのみがみられる。チックの持続期間が1年未満の場合には、暫定チック症に分類される。

(7) 他の神経発達症群

神経発達症に特徴的な症状が優勢であるが、特殊なケース、例えば胎児性アルコール症候群に関連する場合や、情報が不十分なために診断確定ができない場合に用いられる分類である。

上記のとおり、神経発達症は発達にかかわる様々な欠陥であるが、それらは主として同年齢の定型発達児との比較において、機能や技能の習得が苦手である（もしくは全くできない）という障害と捉えることができるものである。一方で、神経発達症の小児は、ある特定の分野で顕著に優れる能力を発揮することが珍しくなく、個々の発達（成長）の差又は凸凹と捉えることもできることから、最近では、「障害」ではなく「特性」と理解されるようになってきている。しかし、それらの特性は、定形発達児では生じないようなトラブルの原因となり、社会とのかかわりにおいて問題を生じうる。また、その特性を周りの人が理解できないばかりか、患者本人も理解できていないことが多く、このことが患者の問題をより複雑かつ深刻なものとする。特に、神経発達症の診断分類の中でも、知的能力障害、自閉スペクトラム症及び注意欠如・多動症では、発達の欠陥によって生じる問題が社会生活全般に及ぶ可能性が高く、学校生活や人間関係の躓きなどの結果、二次的な問題として不登校や精神的な問題を生じることも稀ではない。

高校生以上の神経発達症の診断・判断を有する又はその疑いのある本人62名（うち、診断・判断ありは58名）に対し、身体の不調・不具合に関する665項目の質問紙調査を実施した結果が報告されている³⁾。その結果は、「クラスメイトが急に大きな声を出したり、先生が突然怒鳴ったりするなどの突然の大きな音は、非常にストレスに感じる（46.8%）」、「初めてのことや複雑なことになると思考が止まってしまう（30.6%）」又は「探し物をすると次から次へと目に飛び込む映像で気が散ってしまう（21.0%）」などの神経発達症の特性に直接かかわりうる項目で高い割合がみられるとともに、「感情や意欲に極端な上昇や落ち込みが現れる（29.0%）」、「うつ状態である（またはうつであった）（25.8%）」及び「極端に気持ちが落ち込み、意欲が減退したりする（24.2%）」などの心の不調・不具合も高い割合で有していることが報告されている。また、睡眠に関連する不調・不具合の割合も高く、「夜なかなか寝付けられない（35.5%）」、「眠ろうとすると頭の中にたくさんの考えがめぐるきて眠れない（24.2%）」及び「眠りが浅く、夜中に何度も目を覚ます（19.4%）」などが高く、「朝起きてもしばらく動けない（17.7%）」といった結果も報告されている。

このように、神経発達症は発達に関わる様々な欠陥であるとともに、その欠陥のために社会活動や人間関係において多くの困難を生じ、二次的な問題へと発展しうることから、早期の診断、周辺の人々の理解及び継続的な療育、さらには必要な時の速やかな医療的介入が重要である。

2.5.1.2.1.2 神経発達症に伴う睡眠障害

神経発達症に睡眠障害がみられる場合、その原因を大きく以下の5つに分けて考えることができる⁴⁾。

- (1) 神経発達症の特性によるもの。例えば、感覚過敏／鈍麻、過集中／無関心、多動、感情制御の困難又は交感神経活動の亢進など。
- (2) いわゆる二次障害に関連した心理的状态又は精神疾患によるもの。例えば、抑うつ状態～うつ病や過覚醒など。
- (3) 神経発達症と睡眠障害の併発。つまり、直接的な関連はないもの。
- (4) 睡眠覚醒調節機構に神経発達症特有の異常が介在する可能性。
- (5) 薬物治療によるもの。

上記のとおり、神経発達症に睡眠障害を伴う原因は種々考えられるが、同時に、生じる睡眠障害も多様である。小児の自閉スペクトラム症では、不眠障害（入眠、睡眠維持、睡眠時間又は睡眠の質などの問題）、睡眠時随伴症群（睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症、悪夢障害、律動性運動障害）及び概日リズム睡眠－覚醒障害群との関連が深く⁵⁾、小児の注意欠如・多動症では、入床への抵抗、入眠困難、中途覚醒、覚醒困難、日中の眠気及び呼吸関連睡眠障害が多い⁶⁾と報告されている。このように、原因及び呈する睡眠障害は多様であるとともに、実際の患者での誘因は多因子であり、年齢によっても様相が変化すると考えられている⁷⁾。なお、以前は、不眠症を原発性不眠と続発性不眠として区別し、単一の原因を特定するという考え方があったが、DSM-5 及び睡眠障害国際分類第3版（以下、「ICSD-3」）ではこれらの考え方が廃止された⁸⁾。従って現在では、睡眠障害の誘因を1つに特定することは困難であるという考え方は、神経発達症の小児に限ったことではない。

神経発達症に伴う睡眠障害の臨床において特に注意すべき点は、慢性的な睡眠不足と不規則な睡眠覚醒リズムの問題である。睡眠不足がある場合、成人では日中の眠気や居眠りを呈するが、小児では多動や過活動、興奮症状を示すことが多い。また、睡眠の問題は神経発達症の特性を強め、困りごとを大きくすることがある。さらにそのことによって、また睡眠の問題が悪化するという悪循環になる。概日リズム睡眠－覚醒障害群は、不規則な生活習慣や慢性的な寝不足を背景に生じてくることが多く、睡眠時間帯が変化していることだけが問題ではなく、覚醒中の症状、すなわち、日中は目覚めていても体調が悪く、夕方になるにつれて比較的元気になって、夜は興奮して眠ろうと思っても寝付けないという症状がよくみられる⁴⁾。

以上のように、神経発達症と睡眠障害は双方向の関係にあり、神経発達症の特性が睡眠障害を発症・増悪させている場合は神経発達症の治療を優先し、睡眠障害が神経発達症の症状を悪化させている場合は睡眠障害の状態に応じた治療を優先するというのが、基本的な治療方針となる。

2.5.1.3 現在使用されている主な治療法

現在、国内に小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善を効能・効果とする医薬品は承認・販売されていない。

神経発達症に限ったことではないが、小児の睡眠障害の治療で最も重要なのは睡眠衛生指導⁹⁾である。毎日ほぼ同じ時刻に就床起床する、朝、日光を浴びる又は日中に活動（運動）をするといった睡眠に良いことを行い、就寝前の電子メディアの使用やカフェインの摂取といった睡眠に悪いことを避けるといった指導である。睡眠衛生指導は、これのみで明確な効果を認めず、下記に示すような治療に移行する場合であっても、並行して継続すべきであるとされている。

睡眠衛生指導でも改善を認めない場合は行動療法的アプローチ⁷⁾を考慮する。代表的な方法としては、小児の不眠の原因となる養育者の行動を消去する消去法（例：翌朝の決めた時刻まで一貫して児に対応しない）、寝る前の決まりごとを作る入眠儀式、及び入床してから眠れない時間を短縮する時間制限法（例：これまでより30分間遅い時刻に入床させ、15分間以内に入眠できたら入床時刻を30分間早め、できなかつたら30分間遅らせる）がある。しかし、神経発達症の小児に対しては、その特性により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り、時間制限法は、神経発達症で多くみられる概日リズム睡眠-覚醒障害群では本質的な解決にならないなどの問題がある。

小児期の睡眠障害の治療については、福水による日本小児神経学会推薦総説⁹⁾で詳しく述べられている。この中で、神経発達症に伴う不眠障害及び概日リズム睡眠-覚醒障害群で考慮すべきは、神経発達症の症状に対する治療や閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸又は睡眠時随伴症などを合併している場合はそれらの治療であり、これらの改善が不眠障害及び概日リズム睡眠-覚醒障害群の治療に結びつくこともあるとされている。それでも改善しない場合に行動療法や薬物療法も必要となるとされ、自閉スペクトラム症ではメラトニン、注意欠如・多動症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について言及されている。実際の薬物療法は睡眠障害の病態に応じたものとなり、主な治療薬とそれらの用量（参考量）が示されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 不眠障害及び概日リズム睡眠－覚醒障害で小児に使用される主な治療薬

不眠障害	
ベンゾジアゼピン系、ベンゾジアゼピン作動薬	
ニトラゼパム	てんかん治療量に準ずる
ジアゼパム	他の適用の用量に準ずる
クロナゼパム	てんかん治療量に準ずる
フルラゼパム	15～30 mg
クアゼパム	7.5～15 mg
エスタゾラム	1～4 mg
フルニトラゼパム	0.5～2 mg
トリアゾラム	0.125～0.25 mg
ゾルピデム	5～10 mg
メラトニン受容体系	
ラメルテオン	8 mg 年齢・体重により適宜減 就寝前
メラトニン	0.3～10 mg 催眠作用は一定した結果が得られず、大量投与では投与時刻と関係なくみられる
オレキシン受容体系	
スボレキサント	15～20 mg 小児では経験も少なく副作用の観点から使用には特に慎重を要する
抗ヒスタミン薬	
ヒドロキシジン	75～150 mg/日、0.6 mg/kg/回
ジフェンヒドラミン	75～150 mg/日、0.5 mg/kg/回
ジプロヘプタジン	4～12 mg
その他	
トラゾドン	75～200 mg
ミルタザピン	15～45 mg/回 (1日1回)
リスペリドン	0.01～0.2 mg/kg
クロニジン	塩酸クロニジンとして0.225～0.9 mg
概日リズム睡眠－覚醒障害群	
ビタミンB12	1～3 mg/日
メラトニン	0.2～5 mg 睡眠相後退型では入眠時刻の6～7時間前
ラメルテオン	1～4 mg 年齢・体重により適宜増減 メラトニンの用法に準ずる 食事時、食直後は避ける

しかし、これらの治療薬は小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善を効能又は効果としなだけでなく、ほとんどの治療薬は小児に関する効能又は効果を持たず、メラトニンに至っては国内では入手自体が容易ではないという問題を抱えている。このような状況を受け、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。

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

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については、2000年頃からプラセボ対照無作為化比較の臨床研究が実施・報告されている。これらの試験を対象とした最近のメタアナリシス¹⁰⁾では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している。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、1日あたりの投与量のレンジは0.1～12 mgであった。

欧州小児神経学会は、小児におけるメラトニンの役割と治療ガイドラインに関するコンセンサス形成を目的とした会議を2014年に開催し、その内容が公表されている¹¹⁾。その会議では、メラトニンは、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に対する有効性において最も高いエビデンスがあり、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の神経発達症のある小児では睡眠障害を有することが多く、メラトニン治療が有益であると結論づけている。また、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、徐放性のメラトニンが速放性のものと比較してより効果が高いというエビデンスはないとしている。これ以外にも、メラトニンを睡眠導入目的で使用する際には、投与量は1～3 mgより開始し、就床時刻の30分間前に投与することなどを推奨している。

国内においても、医薬品としてのメラトニンがないばかりでなく、サプリメント等でも入手が容易ではないにもかかわらず、神経発達症に伴う睡眠障害に対して高い頻度の使用実態が報告されている^{12), 13)}。

2.5.1.5 臨床開発計画

当初、申請者はメラトニンの特徴から [REDACTED] の治療を開発コンセプトとし、 [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) を実施した (2.5.1.6 項参照)。この際の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」) からの助言に基づき、開発コンセプトを「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」と改め、今回の申請までに表 2.5.1-2 に示した臨床試験を実施した。外国の臨床データは利用しなかった。

本臨床開発では、まず、成人での薬物動態などの検討を目的とした NPC-15-1 試験を計画・実施した。この際、男性では5 mgまでの忍容性が確認されたものの、女性の5 mg群で6例中4例に頭痛 (中等度及び軽度が各2例) の発現を認めた。この結果を受け、検証試験 (NPC-15-5 試験) の実施前に、実際の患者にて、検証試験で用いる用法及び用量での安全性の検討を主目的とした小規模の試験の実施が必要と判断し、NPC-15-2 試験を計画・実施した。また、これとほぼ同時期に、幼児及び小児での薬物動態の検討を目的とした NPC-15-4 試験を計画・実施し、今回の開発での開発対象年齢を判断するための情報などを得た。これらの試験の結果とこの間に実施した PMDA との相談で得た助言 (2.5.1.6 項参照) に基づき、NPC-15 の有効性の検証を主目的とした NPC-15-5 試験及び神経発達症全般を対象とした26週間投与での有効性及び安全性の検討を目的とした NPC-15-6 試験を計画・実施した。この際、神経発達症の診断分類の多様性が有効性の検証に与える影響を小さくするため、NPC-15-5 試験は診断分類の中で自閉スペクトラム症の診断を有する患者を組入れ条件とした。また、NPC-15-6 試験は自閉スペクトラム症

とともに診断分類の中でも主要な知的能力障害群及び注意欠如・多動症の診断を有する患者を各 20 例以上組み入れることとし、有効性の結果を NPC-15-5 試験と比較・検討できるデザインとした。

NPC-15 は、生体内ホルモンであるメラトニンと同一構造ではあるものの新有効成分含有医薬品に該当し、投与後の血清中メラトニン濃度は内因性メラトニン濃度を上回ることが想定されることから、潜在的な催不整脈作用の検討を目的とした NPC-15-7 試験を計画・実施した。また、経口などで投与したメラトニンは、ヒトの概日リズム、特に内因性メラトニンの分泌開始時刻をシフトする作用を有することが知られていることから、NPC-15 を投与した際のヒトでの薬理作用を詳細に検討することを目的とした NPC-15-3 試験を計画・実施した。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

治験実施 計画書番号	実施 時期	対象	デザイン ／投与期間 ／投与量	症例数	主な目的	添付資料番号
NPC-15-1	2013.12- 2014.2	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	薬物動態及び安全 性の検討、食 事の影響の検討	評価資料 <5.3.3.1-1>
NPC-15-2	2014.9- 2015.4	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	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	評価資料 <5.3.4.2-1>
NPC-15-3	2014.11- 2015.8	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	概日リズム (内 因性メラトニン 分泌) へ及ぼす 影響の検討	評価資料 <5.3.5.4-1>
NPC-15-4	2015.2- 2015.3	幼児 (2-5 歳) 及び小 児 (6-15 歳)	非盲検／単回/ 0.04 mg/kg	12 例 (幼児 6 例、小 児 6 例)	幼児及び小児に おける薬物動態 の検討	評価資料 <5.3.3.1-2>
NPC-15-5	2016.6- 2018.9	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 又は 4 mg (オープ ンは 1、2 又は 4 mg の適宜増減)	196 例	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	評価資料 <5.3.5.1-1>
NPC-15-6	2016.6- 2018.7	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	神経発達症全般 を対象とし、26 週間投与での有 効性及び安全性 の検討	評価資料 <5.3.5.2-1>
NPC-15-7	2018.4- 2018.4	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	潜在的な催不整 脈作用の検討	評価資料 <5.3.5.4-2>

2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点

2.5.1.6.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無

本開発で実施した臨床試験の立案・実施時において、小児期の神経発達症に伴う睡眠障害に関連する効能又は効果とする医薬品は存在しておらず、国内には現在も存在していない。一方で、外国を中心に多数の臨床研究が実施・報告されており、これらの代表的な評価項目は入眠潜時及び／又は総睡眠時間であった¹⁰⁾。本開発では入眠潜時を主要評価項目とし、同様に入眠潜時を主要評価項目とし、メラトニンの有効性を統計学的に示した臨床研究¹⁴⁾を参考に試験を立案した。すなわち、スクリーニングの開始前に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、その45分間前を「服薬時刻」と定めて入眠潜時を評価することとした。神経発達症の小児は、必ずしも眠れないことに患者本人が困っていないことがあるため、不眠障害の入眠困難であってもこのような一定の条件下で入眠潜時を評価することが重要である。また、ベッドタイムを定めることは、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においても、有効性の評価を入眠潜時で行うことを可能とした。

もう1つの代表的な評価項目である総睡眠時間は、本来、概日リズム睡眠-覚醒障害群では障害されて（短くなって）おらず、入眠が改善し、通学などの社会生活が可能となったために養育者（両親など）に早く起こされてしまうと正確な評価ができないなど、患者の状態が評価に大きく影響しうる。また、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（特に養育者の睡眠状態）が中途覚醒時間の評価に大きく影響し、結果として総睡眠時間の評価に影響しうるということが推察された。

以上のことから、検証試験の NPC-15-5 試験では、電子睡眠日誌による入眠潜時を主要評価項目とするとともに、評価者（今回は養育者）による影響が小さい客観的な睡眠調査法とされる睡眠活動量計による入眠潜時及び総睡眠時間などを副次評価項目として評価した。

なお、先述のとおり国内には医薬品としての開発事例がないことなどから、試験デザインや評価方法などを含む開発計画については、PMDA の助言を得て、策定した（2.5.1.6.2 項参照）。

2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言

本剤の開発において、PMDA と表 2.5.1-3 に示す相談を行った。複数の相談で継続的に議論された項目・課題があるため、ここでは最終的な意見・結論を中心に以下に要約した。

表 2.5.1-3 PMDA との相談

相談の種類	受付番号	実施日
相談		20 年 月 日
相談		20 年 月 日
相談		20 年 月 日
相談		20 年 月 日
相談		20 年 月 日

とすることの適切性について、承認申請時には
を踏まえて、十分に説明する必要がある
と考える。

2) 申請者の対応

することが適切かについては、
などから再考することとした。

(3) NPC-15-5 試験の試験計画

1) PMDA の意見

NPC-15 の開発をより慎重に行うためには、
とすることが適切と考える。一方で、
ことが困難であること、
が必要と考えられること、
であること等を踏まえ、
を強く否定するものではない。

として設定す
ることがより適切であると考え。一方で、
と考えられるのであれば、
は受入れ
可能と考える。

本試験は、
試験であり、
実施すべきと考える。従って、
を検討する必
要があると考え。

現在の臨床データパッケージを踏まえると、
は慎
重に行う必要があると考える。

医学専門家からも
と説明されていること等を踏まえると、
とすることに現時点で特に問題はないと考える。
しかしながら、
を確認でき
る方策を講じておくことが必要と考える。

とすることに、特に異論はない。

2) 申請者の対応

として実施することとした。
医学専門家の意見等から、
と考えられることから
有効性及び安全性に及ぼす影響を詳細に検討することとした。
を用いることとした。
とすることは妥当と判断した。
対象患者の
に記録させることとした。

(4) の試験計画

1) PMDA の意見

メラトニンの使用実態等を踏まえると、
が考えられる。加えて、
が一定数存在していること、NPC-15
は
を踏まえると、
について、承認申請前
に一定の評価を行う必要があると考える。従って、
について検討する必要があると考える。
を規定すべきと考える。
を規定しないことに、特に異論はない。
ことに、特に異論はない。

2) 申請者の対応

に設定した。
ことを治験実施計画書に規定した。

(5) の試験計画

1) PMDA の意見

とは
はみなされない。しかしながら、以下の点を踏まえると、

ことを前提とすれば、[REDACTED]を評価することは受入れ可能と考える。

- a) [REDACTED]
- b) [REDACTED]
- c) [REDACTED]
- d) [REDACTED]

[REDACTED]試験デザインとすることが適切と考える。

2) 申請者の対応

[REDACTED]する試験計画とした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

血清中及び唾液中の未変化体（メラトニン）はラジオイムノアッセイ（以下、「RIA」）法、尿中代謝物（6-SMT）は酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）法を用い、バリデートされた方法で測定した。定量下限は血清中メラトニン濃度 2.8 pg/mL、唾液中メラトニン濃度 0.5 pg/mL、尿中 6-SMT 0.8 ng/mL であった。メラトニン標識体 ^{125}I の濃度は、ガンマカウンターで測定した <2.7.1.1.5>。

(1) 製剤間の生物学的同等性

臨床試験で用いた初期製剤である DS 1% から申請用製剤である顆粒 0.2% への処方変更水準は [REDACTED] 水準であり、溶出試験により検討した結果、生物学的に同等であることが示された <2.7.1.2.1>。

(2) 食事の影響

健康成人男性 6 名にメラトニン 1 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、食事がメラトニンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

その結果、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比[90%信頼区間]は、 C_{\max} で 1.107 [0.742, 1.652]、 AUC_t で 0.864 [0.678, 1.099] と、いずれも 1 を跨いでいるものの、生物学的に同等と判断できる 0.8~1.25 の範囲内には収まらなかった。

C_{\max} 平均値は空腹時に 1919.82±1166.84 pg/mL、食後に 1624.45±668.06 pg/mL と食後で 15.4% 低下し、 AUC_t 平均値は空腹時に 2224.917±1260.276 pg·h/mL、食後に 2641.322±1621.396 pg·h/mL と食後で 18.7% 増加した。 <2.7.1.2.2>。

メラトニンの C_{max} 及び AUC_t の個体間差は、食事の有無によらず非常に大きいこと、またNPC-15の服用時刻は就寝前を想定しており、食後服用の可能性が低いことを勘案すると、食事がメラトニンの薬物動態に及ぼす臨床的な影響は極めて小さいと考えられるものの、食後投与での睡眠導入作用に対する影響を検討していないため、食中及び食直後の服用は避けるよう注意が必要である。

(3) バイオアベイラビリティ

公表論文のデータから、メラトニンの絶対的バイオアベイラビリティを約15%と推定した。これらは個人間差が非常に大きかった<2.7.1.2.3>。

メラトニンは吸収後、肝臓で初回通過効果を受けるが、メラトニンの肝主要代謝酵素であるCYP1A2には、酵素発現量に大きな個人差があることや遺伝子多型が知られており、この影響と考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特徴

NPC-15の薬物動態を評価した臨床試験は、NPC-15-1、NPC-15-4及びNPC-15-7試験の3試験である(表2.5.3-1)。

表 2.5.3-1 薬物動態を評価した臨床試験の一覧

試験実施計画書番号	試験デザイン及び対照の種類	投与経路	投与量 (メラトニンとして)	投与期間	投与時刻	被験者数	対象被験者	添付資料番号
NPC-15-1	非盲検、非対照 (食事の影響はクロスオーバー)	経口	0.2 mg 1 mg 5 mg	単回	12:00	24	健康成人男性及び女性	5.3.3.1-1
NPC-15-4	非盲検、非対照	経口	0.04 mg/kg	単回	12:00	12	幼児及び小児	5.3.3.1-2
NPC-15-7	用量漸増、非盲検 プラセボ対照	経口	8 mg 16 mg	単回	20:00	12	健康成人男性及び女性	5.3.5.4-2

臨床試験におけるメラトニン血中濃度の薬物動態パラメータを表2.5.3-2に示す。

表 2.5.3-2 臨床試験におけるメラトニン血中濃度の薬物動態パラメータ

試験実施 計画書 番号	投与量	対象	被験者 数	C_{max} (pg/mL)	AUC_t (pg·h/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L)
NPC-15-1	0.2 mg	健康成人 男性	6	265.53±142.05	317.151±231.689	0.2083±0.0456	2.4606±1.7275	2309.34±1237.78
	1 mg (空腹時)	健康成人 男性	6	1919.82±1166.84	2224.917±1260.276	0.3194±0.2200	1.4061±0.4182	1169.95±762.69
	1 mg (食後)	健康成人 男性	6	1624.45±668.06	2641.322±1621.396	0.3333±0.2173	1.5733±1.1360	1303.92±1514.89
	5 mg	健康成人 (全体)	12	10314.78±5285.73	9809.810±4057.449	0.2847±0.1149	1.1277±0.3429	1311.74±1537.86
			男性	6	9591.73±5006.87	8649.311±3547.331	0.2500±0.1291	1.1893±0.4533
女性	6	11037.82±5928.09	10970.308±4516.922	0.3194±0.0974	1.0661±0.2098	1023.20±967.81		
NPC-15-7	8 mg	健康成人 男女	12	11183.23±2966.06	19170.525±8434.968	0.319±0.111	1.701±0.513	985.7±439.2
	16 mg	健康成人 男女	12	14971.17±6422.26	42440.807±16114.047	0.347±0.111	1.268±0.170	1089.9±497.9
NPC-15-4	0.04 mg/kg	幼児及び 小児 (全年齢)	12	2573.94±982.30	3819.240±1063.889	0.333±0.123	2.6955±5.1148	471.358±478.824
		2~5歳 (幼児)	6	2902.28±1026.87	4026.756±993.171	0.333±0.129	1.3852±1.4616	229.496±172.830
		6~15歳 (小児)	6	2245.60±899.79	3611.723±1183.364	0.333±0.129	4.0058±7.1623	713.219±578.046

数値はいずれも mean±SD

AUC_t : NPC-15-1 は AUC_{0-10h} 、NPC-15-7 は AUC_{0-12h} 、NPC-15-4 は AUC_{0-6h}

引用 : 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1-1、5.3.5.4-2 表 11.4-6、5.3.3.1-2 表 11.4-3 (一部抜粋、改変)

2.5.3.1.1 吸収

健康成人にメラトニンを経口単回投与したとき、0.2～5 mg の投与量範囲で、 C_{max} 及び AUC_t は投与量に比例して増加した。しかし、メラトニン 8 及び 16 mg 投与時には、 AUC_t は投与量に比例して増加したが、 C_{max} の増加は用量比以下であり、高用量投与では濃度上昇が緩やかになる可能性を示した。 t_{max} は、試験別の測定時期の差はあるものの、成人・小児の別や投与量で大きな差はなく約 20～30 分であり、メラトニンは経口投与後、速やかに吸収されることが示された（表 2.5.3-2）。

全試験を通じて、 C_{max} 及び AUC の個体間差は大きかった。ただし、曝露量が高い症例で有害事象の発現件数が多い傾向は認められていないことから、申請者は、少なくとも検討した用量範囲内において、血中濃度の個人差は、安全性上の問題にはならないと考えられた。

メラトニンの絶対的バイオアベイラビリティは、約 15%であった<2.7.1.2.3>。

2.5.3.1.2 分布

結合タンパクは主としてアルブミンであるが、 α_1 酸性糖タンパク質の寄与も確認されている。メラトニン添加濃度がヒト内因性レベル（0.0928 ng/mL）であるとき、健康成人血清に対する結合率は 53%であった。一方、メラトニン添加濃度を、臨床第 I 相試験における 5 mg 投与時の C_{max} （男性：9.6 ng/mL、女性：11.0 ng/mL）を上回るレベル（197 ng/mL）としたときの健康成人血清に対する結合率は約 53%であった<2.7.2.2.1.1>。

V_d は血清の容積と比較して非常に大きく、吸収後、全身に広く分布することを示した（表 2.5.3-2）。

2.5.3.1.3 代謝

メラトニンは、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。主な代謝経路として 6-水酸化、O-脱メチル化が知られているが、6-水酸化には主として CYP1A1、CYP1A2 及び CYP1B1 が、O-脱メチル化には主として CYP2C19、一部に CYP1A2 が関与していることが示唆されている。なお、主要代謝物は生理活性を持たない 6-SMT であり、これはメラトニンの 6-水酸化体が硫酸抱合されることで生成される<2.7.2.2.1.2>。

CYP 分子種のうち、肝臓での発現量は CYP1A2 が最も多く総 CYP 発現量の約 13%を占めている。また、CYP1A1 タンパク及び CYP1B1 タンパクは肝臓には検出されないこと、及び CYP2C19 の肝臓での発現量は総 CYP 発現量のわずかに 1%程度であることから、これらの CYP 分子種のメラトニン代謝に対する寄与は小さいと考えられる<2.6.4.9>。

$t_{1/2}$ は、一部の症例で著しく長い症例がみられたものの、成人の投与群別平均値で約 1～2.5 時間、小児（全年齢）の平均値で約 3 時間であった。健康成人を対象とした第 I 相試験（NPC-15-1 試験）において、健康成人男性 6 名にメラトニン 5 mg を投与し得られた各時点の血清中メラトニン濃度の平均値を用い、小児に対しメラトニンを 1 日 1 回、7 日間反復投与した場合のシミ

シミュレーションを実施したところ、メラトニン 1 mg 及び 4 mg のいずれにおいても蓄積性は認められなかった (図 2.5.3-1、図 2.5.3-2)。

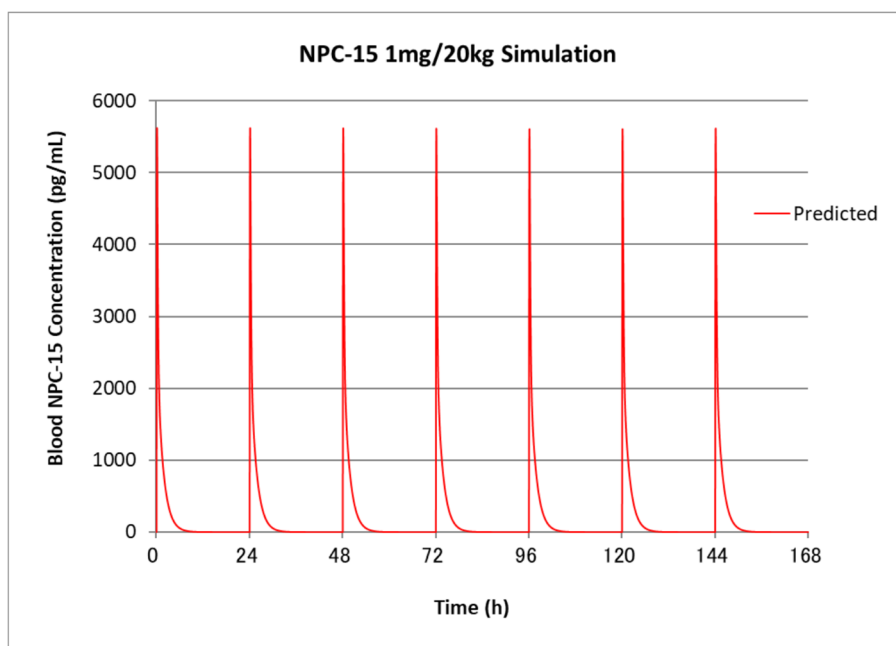


図 2.5.3-1 メラトニン 1 mg 小児反復投与シミュレーション結果

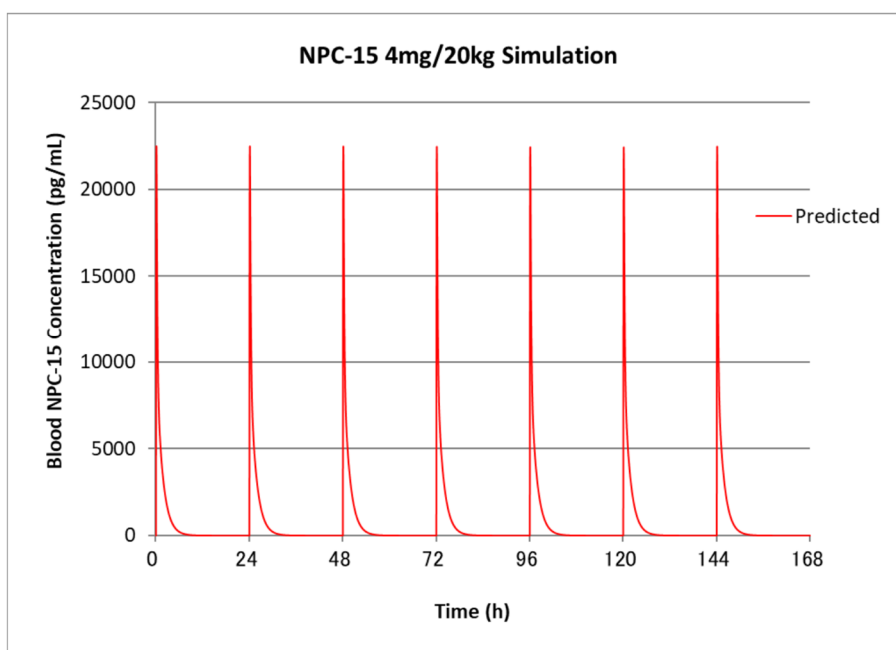


図 2.5.3-2 メラトニン 4 mg 小児反復投与シミュレーション結果

2.5.3.1.4 排泄

主要代謝物である 6-SMT は、腎臓から尿中排泄される。健康成人に対する検討では、メラトニン 0.2~5 mg の投与量で、投与後 24 時間までの尿中排泄量を 100%としたとき、投与後 10 時間までの蓄尿分画にいずれの投与量でも約 90%が含まれており、6-SMT は投与後 10 時間までにはほぼ排泄されることが示された。小児及び幼児では、蓄尿時間が成人より短かったこと、また蓄尿データの一部が参考値扱いとなったことから、成人と同様の検討はできなかったが、投与後 6 時間までに投与量の約 25%にあたる代謝物が尿中排泄された<2.7.2.2.4(1)、(2)>。

2.5.3.2 内因性要因の検討

2.5.3.2.1 性別

健康成人対象試験 (NPC-15-1 試験) において、血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータのうち、 C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ男性に比べ女性で高値傾向を示したが、明らかな差はないと考えられた。 $t_{1/2}$ にも、明らかな差はみられなかった<2.7.2.3.1.1(1)>。

2.5.3.2.2 年齢

小児対象試験 (NPC-15-4 試験) において、年齢と C_{max} 及び AUC_t の相関を検討したところ、いずれも被験者間のばらつきが大きく、特定の傾向はないものと考えられた。また、年齢と尿中代謝物量 (% of dose) の相関を検討したが、同様に特定の傾向は認められなかった<2.7.2.3.1.1(2)>。

2.5.3.2.3 肝機能

肝硬変患者に対する臨床研究において、肝硬変患者の内因性メラトニン濃度は、健康人の約 10 倍を示したと報告されている。また、外因性メラトニンの消失遅延が認められたと報告されている<2.7.2.3.1.1(3)>。

内因性血清中メラトニンは、通常、日中に低値を示し、夜間にかけて分泌が亢進し、就寝時間の中央時刻にピーク値を示す。メラトニン分泌開始時刻 (以下、「DLMO」) は、ヒトにおけるサーカディアンリズムの信頼できる指標とされている¹⁵⁾が、肝硬変患者では日中でも DLMO と判断される値を超えていることや、肝機能正常者と同様に夜間にメラトニン濃度が上昇するものの、そのピークに達する時間帯は肝機能正常者よりも遅い¹⁶⁾など、健康成人と異なる内因性メラトニンの濃度推移がみられている。

なお、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 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対象から除外していたことから、中等度以上の肝機能障害患者に対する投与は、投与後に発現した例のみとなり、非常に限定的であった。

以上から、申請者は、重度の肝機能障害患者では、肝機能正常患者と比較して NPC-15 投与時に曝露量が著しく増加することが想定されること、また肝機能正常患者と同様の有効性が得ら

れない可能性が示唆されることから、高度な肝機能障害を有する患者への投与は望ましくないと考える。また、血中濃度と有害事象発現割合の相関はみられていないものの、軽度～中等度の肝機能障害患者でも血中濃度が上昇する可能性があるため、NPC-15の投与にあたっては留意が必要と考える。

2.5.3.2.4 腎機能

慢性腎不全患者に対する臨床研究において、患者群の内因性メラトニン濃度のサーカディアンリズムは、ベースラインとピークの差がみられないか、又は非常に小さく、健康成人と同様の変動を示さなかった。睡眠障害を有する透析患者に対して、二重盲検下でメラトニン速放錠 3 mg 又はプラセボを 12 ヶ月投与した研究では、3 ヶ月後にメラトニン群でプラセボ群と比較して睡眠効率及び総睡眠時間の改善がみられ、6 ヶ月後に唾液中メラトニン濃度の著明な上昇がみられたものの、12 ヶ月後には両群間の睡眠パラメータに差がみられなかったと報告されている<2.7.2.3.1.1(4)>。

以上から、申請者は、腎機能障害患者では腎機能正常患者と同様の有効性が得られない可能性があるため、NPC-15の投与にあたっては留意が必要と考える。

2.5.3.3 外因性要因の検討

2.5.3.3.1 食事の影響

2.5.2 (2) に記載した。

2.5.3.3.2 薬物動態学的相互作用

メラトニンは主として CYP1A2 により代謝されるため、同酵素の阻害剤又は基質と併用投与すると、血中濃度が上昇する可能性がある。

(1) フルボキサミン

5名の健康成人男性に対し、フルボキサミン 50 mg の経口投与 3 時間後にメラトニン 5 mg を経口投与した研究では、メラトニンの AUC が平均で約 17 倍増加し、また C_{max} が平均で約 12 倍上昇した<2.7.2.2.3(1)>。フルボキサミンは、CYP1A2 をはじめ、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 の阻害薬であることが知られており、特に、メラトニンの代謝にも関与する CYP1A2 と CYP2C19 を強く阻害することから、安全性の観点から、NPC-15 との併用には特に留意が必要と考えられた。

(2) カフェイン

12名の健康成人に対し、カフェイン 200 mg の経口投与 1 時間後にメラトニン 6 mg を経口投与し、その 1 時間後及び 3 時間後にカフェイン 200 mg を追加投与した研究では、メラトニンの C_{max} が平均で 137% 上昇し、AUC が平均で 120% 増加した<2.7.2.2.3(1)>。カフェインは、

CYP1A2 の代表的な基質であり、その 90%以上が CYP1A2 で代謝される。このため、安全性の観点から、NPC-15 との併用には注意が必要と考えられた。

なお、NPC-15 の対象患者では、睡眠に影響を与える可能性があるため、就寝間近のカフェイン摂取を控えるよう指導されることが一般的で、就寝前投与の NPC-15 とカフェインの相互作用は生じにくいと考えられる。

(3) 喫煙

喫煙者 8 名にメラトニン 25 mg を経口投与し、禁煙後と血清中濃度を比較した研究では、禁煙前のメラトニン投与後 90 分の血清中濃度が 2.75 ± 1.04 nmol/L であったのに対し、7 日間の禁煙後には 7.99 ± 2.58 nmol/L と有意に上昇し、AUC も増加した (<2.7.2.2.3(1)>)。喫煙は CYP1A2 を誘導し、メラトニンの代謝を促進させ、メラトニン濃度を低下させる。このため作用が減弱する可能性があり、喫煙者の服用には注意が必要と考えられた。

2.5.3.4 その他の検討

2.5.3.4.1 DLMO に及ぼす影響の検討

<2.7.2.4(1)>

健康成人男性に対し、NPC-15 1 mg、1 日 1 回 3 日間投与時の DLMO (内因性メラトニン分泌開始時刻; 血清中の内因性メラトニンが 10 pg/mL 以上となったタイミング) の位相シフトについて検討した。NPC-15 先行群 9 例及びプラセボ先行群 10 例の計 19 例が試験に組み入れられた。NPC-15 1 mg 又はプラセボを、各投与期の 2 日目~4 日目に 3 日間、スクリーニング検査時に測定した DLMO の 5 時間前に投与したところ、DLMO の変化量 (1 日目-5 日目) の差 (NPC-15 群-プラセボ群) の推定値は 65.50 分であり、NPC-15 群はプラセボ群に比べて 65.50 分早く血清中の内因性メラトニンが 10 pg/mL 以上になることが示され、その差は有意であった ($P < 0.001$)。

しかし、睡眠日誌及び睡眠活動量計を用いた睡眠パラメータは、NPC-15 投与時にプラセボ投与時と比較して有意な改善はみられず、DLMO の位相シフト作用が入眠に及ぼす影響は明らかではなかった。これは、試験の対象が睡眠障害のない健康成人であり、評価が困難であったためと考えられた。

2.5.3.4.2 QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討

<2.7.2.4(2)>

健康成人男性 6 名及び女性 6 名に、プラセボ、NPC-15 8 mg 及び 16 mg を漸増、単回経口投与し、NPC-15 (メラトニン) が $\Delta\Delta\text{QTcF}$ に及ぼす影響を検討したところ、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 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、両者の間に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点推定値の両側 90%信頼区間の上限値は全測定時点で 10 ms を下回った。さらに、 ΔQTcF が 30 ms を超えた症例、臨床的に問題となる心電図波形異常がみられた症例はなかった。

陽性対照を設定せず、また検出力を考慮した症例数設定の試験ではないものの、NPC-15 16 mg までの投与量範囲で、被験者の QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性のある所見はみられなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

NPC-15 の有効性を評価した試験は、NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の 3 試験である（表 2.5.4-1）

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

治験実施 計画書番号 (開発の相)	実施 時期	対象	デザイン ／投与期間 ／投与量	症例 数	主な有効性 評価項目	添付資料番号
NPC-15-2 (第Ⅱ相)	2014.9- 2015.4	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	睡眠日誌及び 睡眠活動量計 による 入眠潜時	評価資料 <5.3.4.2-1>
NPC-15-5 (第Ⅱ/Ⅲ相)	2016.6- 2018.9	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 ペン6週間）／プラ セボ、1 mg 又は 4 mg （オープンは1、2 又は 4 mg の適宜増 減）	196 例	電子睡眠日誌 及び睡眠活動 量計による 入眠潜時	評価資料 <5.3.5.1-1>
NPC-15-6 (第Ⅲ相)	2016.6- 2018.7	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	電子睡眠日誌 による 入眠潜時	評価資料 <5.3.5.2-1>

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

NPC-15 の有効性の検証が目的であった NPC-15-5 試験は、自閉スペクトラム症に伴う睡眠障害を対象とし、強制漸増で患者での安全性の確認を主目的とした NPC-15-2 試験及び神経発達症全般での 26 週間投与（適宜増減）の有効性及び安全性の検討を主目的とした NPC-15-6 試験は、神経発達症に伴う睡眠障害を対象とした。各試験の神経発達症の診断分類を表 2.5.4-2 に示す（合併障害（重複）あり）。自閉スペクトラム症を対象とした NPC-15-5 試験で注意欠如・多動症を合併していた割合は 55.1%と高く、他の試験でも自閉スペクトラム症及び注意欠如・多動症の割合が高かった。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「他の神経発達症群」と診断された症例はみられなかった。

表 2.5.4-2 有効性評価に用いた試験の神経発達症の診断分類 (FAS)

背景因子	区分	例数(%)		
		NPC-15-2	NPC-15-5	NPC-15-6
知的能力障害群	なし	9 (69.2)	171 (87.2)	77 (77.8)
	あり	4 (30.8)	25 (12.8)	22 (22.2)
コミュニケーション症群	なし	10 (76.9)	189 (96.4)	98 (99.0)
	あり	3 (23.1)	7 (3.6)	1 (1.0)
自閉スペクトラム症	なし	8 (61.5)	0 (0.0)	25 (25.3)
	あり	5 (38.5)	196 (100.0)	74 (74.7)
注意欠如・多動症	なし	6 (46.2)	88 (44.9)	39 (39.4)
	あり	7 (53.8)	108 (55.1)	60 (60.6)
限局性学習症	なし	8 (61.5)	179 (91.3)	93 (93.9)
	あり	5 (38.5)	17 (8.7)	6 (6.1)
運動症群	なし	9 (69.2)	179 (91.3)	90 (90.9)
	あり	4 (30.8)	17 (8.7)	9 (9.1)
他の神経発達症群	なし	13 (100.0)	196 (100.0)	99 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

有効性評価に用いた試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの入眠潜時をそれぞれ表 2.5.4-3 及び表 2.5.4-4 に示す。

性別について、各試験とも男児の割合が高く、NPC-15-6 試験では国内で報告されている神経発達症の男女比の「3.5:1」¹⁷⁾や「4.2:1」¹⁸⁾を反映していた。NPC-15-2 試験及び NPC-15-5 試験の女児の割合はいずれも約 38% であり、一般にいわれる男女比より女児の割合が高かったが、NPC-15-2 試験は、男児及び女児での安全性の確認のために女児を積極的に組み入れたためと思われた。一方、NPC-15-5 試験で女児の割合が高かった理由は不明であるが、結果として性別の部分集団での十分な検討が可能となった。

年齢について、平均値は NPC-15-2 試験が最も高く、NPC-15-5 試験、NPC-15-6 試験の順に低くなったが、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験は、今回の開発対象年齢である 6~15 歳を反映した分布であった。また、体重も年齢を反映したものであった。

ベースラインの入眠潜時の中央値は各試験とも 50 分間前後であり、同程度であったが、平均値及び標準偏差ではやや異なっていた。

表 2.5.4-3 有効性評価に用いた試験の人口統計学的特性 (FAS)

背景因子	区分	例数 (%)		
		NPC-15-2	NPC-15-5	NPC-15-6
有効性評価対象例数	—	13	196	99
性別	男性	8 (61.5)	121 (61.7)	80 (80.8)
	女性	5 (38.5)	75 (38.3)	19 (19.2)
年齢 [歳]	例数	13	196	99
	平均値	12.7	11.2	10.4
	標準偏差	1.9	2.5	2.5
	最小値	9	6	6
	中央値	13.0	11.0	11.0
	最大値	15	15	15
	6<= <=11	4 (30.8)	103 (52.6)	63 (63.6)
	12<= <=15	9 (69.2)	93 (47.4)	36 (36.4)
体重 [kg]	例数	13	196	99
	平均値	45.85	41.95	37.12
	標準偏差	8.96	14.91	15.10
	最小値	32.0	18.0	16.4
	中央値	44.10	39.90	33.50
	最大値	62.6	103.7	85.8
	<30	0 (0.0)	50 (25.5)	37 (37.4)
	30<=	13 (100.0)	146 (74.5)	62 (62.6)
	<20	0 (0.0)	3 (1.5)	6 (6.1)
	20<= <30	0 (0.0)	47 (24.0)	31 (31.3)
	30<= <40	3 (23.1)	48 (24.5)	26 (26.3)
	40<= <50	6 (46.2)	47 (24.0)	18 (18.2)
	50<= <60	2 (15.4)	29 (14.8)	10 (10.1)
	60<=	2 (15.4)	22 (11.2)	8 (8.1)
ラメルテオンの治療歴	なし	— —	143 (73.0)	75 (75.8)
	あり	— —	53 (27.0)	24 (24.2)

表 2.5.4-4 有効性評価に用いた試験のベースラインの入眠潜時 (FAS)

背景因子	要約統計量 ^{a)}	NPC-15-2	NPC-15-5	NPC-15-6
ベースラインの入眠潜時	例数	13	196	99
	平均値	53.08	62.20	65.0
	標準偏差	24.71	35.84	51.9
	最小値	20.0	19.0	13.0
	中央値	50.0	52.0	50.0
	最大値	90.0	313.0	390.0

a) NPC-15-2 試験では観察期間、その他の試験ではスクリーニング期最終 7 日間の中央値

2.5.4.3 試験デザイン及び有効性評価項目

2.5.4.3.1 試験デザイン

有効性を評価した臨床試験は、いずれも多施設共同試験として実施した。

2.5.4.3.1.1 NPC-15-2 試験

NPC-15-2 試験は、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とし、非盲検、非対照、強制漸増投与試験として実施した。本試験は、患者での安全性を強制漸増にて確認することが主目的であったが、有効性についても併せて検討した。治験薬は、プラセボ（0 mg）から開始し、0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg の順で 7 日間ごとに強制漸増にて投与した。観察期間としてプラセボを 7 日間投与し、入眠潜時が 30 分間以上の日が 3 日以上であった被験者について、NPC-15 の投与に移行した。

2.5.4.3.1.2 NPC-15-5 試験

NPC-15-5 試験は、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とし、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験として実施した。治験薬投与のない 7 日間の前観察期の後、ベッドタイム（入床する時刻）と服薬時刻を設定し、スクリーニング期はプラセボを 14 日間、無作為化期はプラセボ、1 mg 又は 4 mg を 14 日間、オープンラベル期は、1 mg より開始し、適宜増減可にて 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 42 日間投与した。スクリーニング期の後半 7 日間、すなわち無作為化直前の 7 日間のうち、入眠潜時が 30 分間以上の日が 3 日以上であった被験者について、無作為化期に移行した。無作為化期の治験薬は、中央登録による最小化法を用いた動的割付けとし、割付け因子は以下の 2 因子とした。また、オープンラベル期については、「1 週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。オープンラベル期を終了した後、後観察期（14 日間）として治験薬投与を行わずに観察した。

- ・ スクリーニング期の後半 7 日間の入眠潜時の中央値「50 分間未満／50 分間以上」
- ・ ラメルテオンの治療歴「なし／あり」

2.5.4.3.1.3 NPC-15-6 試験

NPC-15-6 試験は、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とし、非盲検、非対照試験として実施した。神経発達症の診断分類のうち、主要な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を各 20 例以上組み入れる計画とした。ベッドタイム（入床する時刻）と服薬時刻を設定し、スクリーニング期はプラセボを 14 日間、投与期（Ⅰ期、Ⅱ期）は、1 mg より開始し、適宜増減可にて 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 182 日間（Ⅰ期 70 日間、Ⅱ期 112 日間）投与した。スクリーニング期の後半 7 日間のうち、入眠潜時が 30 分間以上の日が 3 日以上であった被験者について、投与期に移行した。適宜増減については、「1 週間以上の投与の後、効果不十分で安全性が許容できる場合に増量を可」とし、「増量後に安全性の問題を認めた場合は直ちに減量を可」とした。また、投与期Ⅱ期は、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及び休薬を可とした。投与期Ⅱ期を終了した後、後観察期（14 日間）として治験薬投与を行わずに観察した。

2.5.4.3.2 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.5.4-5 に示す。

NPC-15-5 試験及びNPC-15-6 試験では、電子睡眠日誌による入眠潜時を主要評価項目とした。NPC-15-2 試験は安全性の検討を主目的として実施したが、有効性については睡眠日誌（紙）による入眠潜時を中心に評価した。

本開発では被験者の睡眠状況を養育者が観察・記録するため、養育者の観察状況が評価に影響する可能性があった。従って、NPC-15-2 試験及びNPC-15-5 試験では、神経発達症の小児を対象とした臨床研究でも複数使用され¹⁰⁾、被験者の体動によって睡眠状況の評価を可能とする、睡眠活動量計を併せて実施した。また、入床や覚醒・離床に関わる患者の機嫌及び様子に関しても以下の3項目について調査した。

- (1) 寝る時間になった時の入床への抵抗感：「とても嫌がる」を「1」、「まったく嫌がらない」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール
- (2) 目が覚めた時の機嫌：「とても機嫌が悪い」を「1」、「とても機嫌が良い」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール
- (3) 起床後の眠気の強さ：「とても眠そうに見える」を「1」、「はっきり目覚めているように見える」を「10」とした際の1～10の数値評価スケール

さらに、NPC-15の直接的な有効性とは異なるが、NPC-15による睡眠障害の治療によって、被験者の問題行動やそれに伴う養育者の育児負担に何らかの変化が生じるのか否かを検討するため、NPC-15-2 試験では日本版育児ストレスインデックス（日本版PSI）¹⁹⁾を、NPC-15-5 試験及びNPC-15-6 試験では育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）²⁰⁾及び自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の評価などによく用いられる異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)²¹⁾を実施した。

表 2.5.4-5 各試験の有効性評価項目

項目		NPC-15-2	NPC-15-5	NPC-15-6
睡眠日誌 ¹⁾	入眠潜時	○	◎	◎
	夜間起床回数 (中途覚醒回数) ²⁾	○	○	○
	中途覚醒時間	○		
	総睡眠時間	○		
	睡眠効率	○		
	入眠時刻			○
	覚醒時刻			○
	離床時刻			○
	寝る時間になった時の入床への抵抗感	○	○	○
	目が覚めた時の機嫌	○	○	○
	起床後の眠気の強さ	○	○	○
睡眠活動量計	入眠潜時	○	○	
	中途覚醒回数	○	○	
	中途覚醒時間	○	○	
	総睡眠時間	○	○	
	睡眠効率	○	○	
投与開始から休薬までの期間及び休薬判断時の入眠潜時				○
休薬後投与再開までの期間				○
育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF)			○	○
日本版育児ストレスインデックス (日本版 PSI)		○		
異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)			○	○

○：評価項目 (◎：主要評価項目)

1)：NPC-15-2 試験では紙の睡眠日誌、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では電子睡眠日誌

2)：NPC-15-2 試験では中途覚醒回数として調査した

2.5.4.4 主要評価項目の解析方法

NPC-15-2 試験の結果から、入眠潜時のデータの分布 (歪度及び尖度) が正規性を示さないことが判明したため、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の主要評価項目では分布を仮定しない検定を用いることとした。すなわち、NPC-15-5 試験では、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 (無作為化直前の7日間の入眠潜時の中央値) からの変化量について、プラセボ群との対比較を Wilcoxon 検定により比較した。なお、NPC-15 が2群であったため、ノンパラメトリックな解析手法における多重性の調整として、セパレート型 Dunnett (Steel 検定) を用いた。また、非対照の NPC-15-6 試験では、投与期 I 期終了時又は中止時までの7日間の入眠潜時の中央値とベースライン (投与期直前7日間の入眠潜時の中央値) とを Wilcoxon 符号付順位和検定で比較した。

なお、2.5.4 項では、主に NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の結果に基づいて記述したが、NPC-15-2 試験の結果について述べる際には、他の2試験と同様にノンパラメトリックな解析手法による結果に基づいて記述した。NPC-15-2 試験のオリジナルの解析手法に基づく結果については、<2.7.3.2.1>又は<2.7.6.2>に示した。

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験での電子睡眠日誌の入眠潜時の導出に際し、入床に抵抗して寝ようとしない (ベッドタイムがない)、又は何かに集中して徹夜する (入眠時刻がない) といった問題行動がみられた。また、眠くなるまで入床しない (ベッドタイムが遅れることで見かけの入眠潜時が短くなり、入眠潜時の過小評価につながる) といったこともみられ、これら

は神経発達症の小児での適切な睡眠評価の妨げになると判断した。従って、医学専門家とも相談の上、表 2.5.4-6 に示すように対応した。なお、結果解釈の安定性の確認など、本事項の詳細については<2.7.3.1.6>に記載した。

表 2.5.4-6 入床又は入眠時の状況とその対応

入床又は入眠時の状況		対応
ベッドタイムがない	入眠時刻が設定したベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲より前	ベッドタイム = 入眠時刻
	入眠時刻が設定したベッドタイムの許容範囲よりあと又は入眠せず	ベッドタイム = 設定したベッドタイムの許容範囲上限
ベッドタイムが設定したベッドタイムの許容範囲よりあと		
入眠時刻がない		入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値

2.5.4.5 有効性評価の結果

2.5.4.5.1 入眠潜時

2.5.4.5.1.1 NPC-15-5 試験

有効性の検証試験である NPC-15-5 試験では、電子睡眠日誌による入眠潜時について、無作為化期のスクリーニング期からの変化量を主要評価項目とし、NPC-15 の有効性を検討した。その結果を表 2.5.4-7 に示す。プラセボ群の変化量の中央値は-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差を認め、NPC-15 の有効性が検証された (いずれも $P < 0.0001$)。オープンラベル期では、無作為化期に割付けられた投与群に関わらず入眠潜時の短縮を認め、変化量の中央値は-24.0~-30.0 分であった。また、後観察期に移行した症例の後観察期終了時でも-10.0 分の短縮を認めた<表 2.7.3-25>。

睡眠活動量計による入眠潜時について、無作為化期のスクリーニング期からの変化量の中央値は、プラセボ群が 1.0 分であるのに対して、1 mg 群及び 4 mg 群はそれぞれ-21.0 分及び-20.0 分であり、いずれも統計学的に有意な差を認めた (いずれも $P < 0.0001$) <表 2.7.3-24>。

表 2.5.4-7 NPC-15-5 試験の電子睡眠日誌による入眠潜時 (FAS)

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)					
		測定値 ^{a)}					
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ群	スクリーニング期	66	19	39.0	52.5	67.0	151
	無作為化期	66	9	31.0	45.0	65.0	205
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	65	23	37.0	51.0	70.0	201
	無作為化期	65	8	18.0	25.0	40.0	119
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	65	25	42.5	54.0	78.0	313
	無作為化期	65	0	20.0	30.0	45.0	249

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)						Dunnett ^{c)} (Steel 検定)
		変化量 ^{b)}						
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	66	-97	-23.0	-5.0	8.0	65	—
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-126	-44.5	-22.0	-9.0	26	<0.0001
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-120	-45.0	-28.0	-10.0	33	<0.0001

a) スクリーニング期最終 7 日間の中央値の要約、無作為化期最終 7 日間の中央値の要約

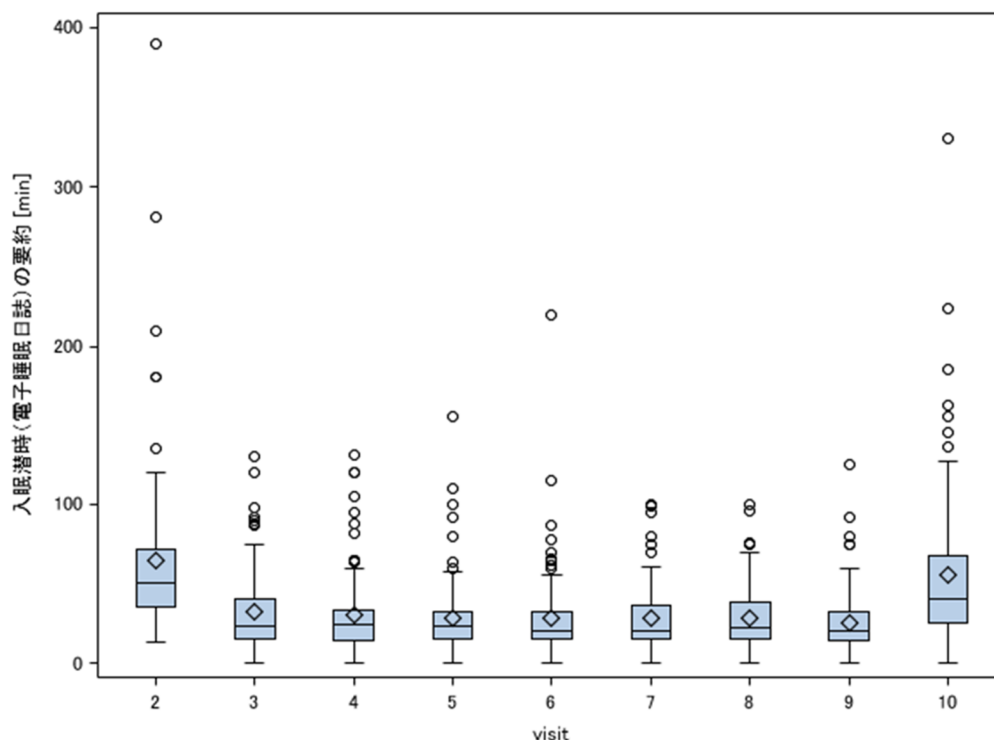
b) 変化量=(無作為化期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

2.5.4.5.1.2 NPC-15-6 試験

NPC-15-6 試験の電子睡眠日誌による入眠潜時の推移を図 2.5.4-1 に示す。入眠潜時は、投与期 I 期の Visit 3 (2 週間) から速やかに短縮し、投与期 I 期及び II 期を通じて変化量の中央値は-27.5~-31.5 分で推移した。いずれの時期でもスクリーニング期と比較して統計学的に有意な短縮を認め、26 週間の期間において NPC-15 の効果の持続を認めた (いずれも $P < 0.0001$)。また、後観察期終了時 (Visit 10) での変化量は-11.5 分であり、統計学的に有意な短縮は持続していた ($P = 0.0012$) <表 2.7.3-50>。

なお、NPC-15-6 試験の主要評価項目である投与期 I 期終了時又は中止時のスクリーニング期からの変化量は-30.0 分であり、適宜増減とした NPC-15-5 試験のオープンラベル期と同様の結果であった<表 2.7.3-45>。



visit 2 : スクリーニング期最終時

visit 3、4及び5 : それぞれNPC-15開始後2、6及び10週後(投与期I期)

visit 6、7、8及び9 : それぞれNPC-15開始後14、18、22及び26週後(投与期II期)

visit 10 : 後観察期終了時

図 2.5.4-1 NPC-15-6 試験の電子睡眠日誌による入眠潜時の推移(FAS)

2.5.4.5.1.3 NPC-15-2 試験

睡眠日誌(紙)による入眠潜時について、観察期間(プラセボ)からの変化量の中央値は、0.5 mg、1 mg、2 mg 及び 4 mg でそれぞれ-10.0分、-20.0分、-20.0分及び-25.0分であり、投与量の増加に伴ってより短縮する傾向を認めた<表 2.7.3-70>。

また、睡眠活動量計による入眠潜時について、観察期間(プラセボ)からの変化量の中央値は、0.5 mg、1 mg、2 mg 及び 4 mg でそれぞれ-27.0分、-33.0分、-32.0分及び-37.0分であり、明らかな短縮を認めた<表 2.7.3-71>。

2.5.4.5.2 入眠潜時以外の睡眠パラメータ

2.5.4.5.2.1 NPC-15-5 試験

(1) 電子睡眠日誌<表 2.7.3-25>

「起きてベッド(布団)から出た」と養育者が気付いた回数として観察・評価した夜間起床回数では、いずれの投与群でもスクリーニング期から中央値が0.0回であったため、プラセボ群と1 mg 及び 4 mg との差を検査することができなかった。

(2) 睡眠活動量計<表 2.7.3-24>

睡眠効率では、無作為化期のスクリーニング期からの変化量の中央値は、プラセボ群が-0.51%で低下であったのに対して、1 mg 群及び4 mg 群はそれぞれ2.07%及び2.35%の上昇であり、4 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を認めた (P=0.0408)。

中途覚醒時間では、無作為化期のスクリーニング期からの変化量の中央値は、プラセボ群が-6.0分であったのに対して、1 mg 群及び4 mg 群はそれぞれ12.5分及び8.0分の延長であり、プラセボ群と1 mg との間に統計学的な差を認めた (P=0.0072)。ただし、上述のとおり、睡眠効率は、プラセボ群では低下傾向であったのに対して1 mg 群及び4 mg 群では上昇傾向であったことから、NPC-15 群の中途覚醒時間の延長は、入眠時刻～覚醒時刻の時間が増加したことに伴ったものと考えられた。同様の傾向は NPC-15-2 試験での睡眠活動量計による評価の1 mg 投与時にもみられた<表 2.7.3-14 及び表 2.7.3-16>。

総睡眠時間の測定値の中央値では、プラセボ群、1 mg 群及び4 mg のスクリーニング期はそれぞれ405.0分、375.0分及び382.0分であったのに対し、無作為化期は396.0分、382.0分及び380.0分であったが、変化量で統計学的な差を認めなかった。

中途覚醒回数の測定値の中央値では、プラセボ群、1 mg 群及び4 mg のスクリーニング期はそれぞれ8.0回、8.0回及び8.0回であったのに対し、無作為化期は8.0回、9.0回及び9.0回であり、変化量に統計学的な差を認めなかった。

2.5.4.5.2.2 NPC-15-6 試験

(1) 電子睡眠日誌<表 2.7.3-50>

夜間起床回数では、スクリーニング期から中央値が0.0回、平均値でも0.5回と少なかったが、NPC-15の投与中は減少傾向を認め、投与期Ⅱ期のVisit 7 (18週後) 及びVisit 9 (26週後) では、スクリーニング期との比較でP値がそれぞれ0.0413及び0.0358であった。

入眠時刻では、変化量の中央値は、投与期Ⅰ期では-31～-32分で推移していたのに対し、投与期Ⅱ期では-38～-44分であり、投与期Ⅱ期では同時期の入眠潜時の短縮よりも大きな値であった。これに伴って測定値の中央値は、スクリーニング期では22:55であったが、投与期Ⅰ期のVisit 5 (10週後) では22:15、投与期Ⅱ期のVisit 9 (26週後) では22:05であり、NPC-15の投与期間を通じて早まっていく傾向を認めた。これらの変化は、スクリーニング期との比較で投与期Ⅰ期及びⅡ期のいずれの時期でも統計学的に有意であり (いずれも $P<0.0001$)、後観察期でも有意であった (P=0.0007)。

覚醒時刻では、測定値の中央値は、スクリーニング期では7:05であり、投与期Ⅰ期及びⅡ期は7:00でほぼ一定していたが、投与期Ⅰ期のVisit 3 (2週後) 及び投与期Ⅱ期のVisit 9 (26週後) では、スクリーニング期との比較でP値がそれぞれ0.0054及び0.0200で、統計学的に有意であった。

離床時刻では、測定値の中央値は、スクリーニング期では7:15であったが、投与期Ⅰ期のVisit 5 (10週後) では7:10、投与期Ⅱ期のVisit 9 (26週後) では7:05であり、スクリーニング期との比較で投与期Ⅰ期及びⅡ期のいずれの時期でも統計学的に有意に早まっていた (P<0.0001～P=0.0147)。

2.5.4.5.3 入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子

NPC-15-6 試験において、スクリーニング期、投与期 I 期の Visit 5 (10 週後)、投与期 II 期の Visit 9 (26 週後) 及び後観察期の「寝る時間になった時の入床への抵抗感」の測定値の中央値は、それぞれ 6.0、8.0、9.0 及び 8.0、同様に「目が覚めた時の機嫌」は、それぞれ 6.0、7.0、8.0 及び 7.0、「起床後の眠気の強さ」は、それぞれ 5.5、7.0、8.0 及び 7.0 であり、いずれの項目も NPC-15 の投与期間に伴った改善を認め、後観察期でも投与期 I 期の Visit 5 (10 週後) と同程度を維持した。また、これらはスクリーニング期と比較していずれも統計学的に有意な変化であった ($P < 0.0001 \sim P = 0.0014$) <表 2.7.3-51>。

NPC-15-5 試験において、2 週間の無作為化期でのプラセボ群と 1 mg 又は 4 mg との対比較では、統計学的な差を認めなかった<表 2.7.3-25>。ただし、6 週間のオープンラベル期の終了時では、いずれの項目のいずれの最終投与量においても、スクリーニング期と比較して統計学的に有意に改善した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0098$) <表 2.7.3-73>。

2.5.4.5.4 育児ストレス

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF)、NPC-15-2 試験では、日本版育児ストレスインデックス (日本版 PSI) を実施したが、いずれの試験でも変化はわずかであった<表 2.7.6-51、表 2.7.6-88 及び 5.3.4.2-1 表 14.2-54>。

2.5.4.5.5 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)

NPC-15-6 試験では、NPC-15 の投与後にすべての項目で改善 (問題行動の減少) する方向への変動を認め、スクリーニング期と比較して、投与期 I 期の Visit 5 (10 週後) では常同行動、投与期 II 期の Visit 9 (26 週後) では興奮性、多動及び不適切な言語が統計学的に有意であった ($P = 0.0094 \sim 0.0322$) <表 2.7.3-53>。

NPC-15-5 試験では、2 週間の無作為化期でのプラセボ群と 1 mg 又は 4 mg との対比較では、統計学的な差を認めなかった。ただし、オープンラベル期に移行し、NPC-15 を投与された症例全体の終了時では、いずれの項目においても、スクリーニング期と比較して統計学的に有意に改善した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0014$) <表 2.7.3-27~31>。

2.5.4.5.6 部分集団解析

<2.7.3.3.3>

NPC-15-5 試験で主要評価項目とした電子睡眠日誌による入眠潜時について、部分集団 (性別、年齢、体重、ベースラインの入眠潜時、ラメルテオンでの前治療の有無、自閉スペクトラム症以外の神経発達症の有無、知的能力障害群の有無、注意欠如・多動症の有無及び身長) による検討を行った。その結果、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」及び身長の「 $145 \leq$ 」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に対して統計学的に有意な改善を認めた。

また、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の電子睡眠日誌による入眠潜時について、部分集団（性別、年齢、体重、ラメルテオンでの前治療の有無、知的能力障害群の有無、コミュニケーション症群の有無、自閉スペクトラム症の有無、注意欠如・多動症の有無、限局性学習症の有無、運動症群の有無、自閉スペクトラム症治療薬 [リスペリドン及びアリピプラゾール] の有無、注意欠如・多動症治療薬 [アトモキセチン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩及びグアンファシン塩酸塩] の有無) による比較・検討を行った。その結果、NPC-15-5 試験の無作為化期の 1 mg 群において、性別の「女性」及びラメルテオンでの前治療の有無の「あり」で変化量の中央値がやや小さかった。また、適宜増減 (NPC-15-5 試験のオープンラベル期及び NPC-15-6 試験) での各時期の最終投与量は、性別の「女性」、年齢の「12~15 歳」、体重の「40 kg 以上」、ラメルテオンでの前治療歴の有無の「あり」及び知的能力障害群の有無の「あり」で 2 mg 以上に増量される割合が高い傾向を認めた。ただし、NPC-15-5 試験の無作為化期の 4 mg 群及び適宜増減時の入眠潜時に対する有効性には、部分集団による大きな違いを認めなかった。

2.5.4.5.7 用量反応関係

<2.7.3.4>

入眠潜時の変化量の中央値について、並行群間比較の NPC-15-5 試験では、プラセボ、1 mg 及び 4 mg はそれぞれ -5.0 分、-22.0 分及び -28.0 分であり、投与量の増加に伴ってより短縮する傾向を認めた。一方、適宜増減、すなわち安全性に問題がなく、効果不十分の症例に対して増量される NPC-15-5 試験のオープンラベル期及び NPC-15-6 試験の投与期 I 期並びに II 期では、1 mg 及び 2 mg は -30 分前後で試験や時期によらず類似した結果であった。また、最終投与量が 4 mg の症例は、最終投与量が 1 mg 又は 2 mg の症例より少なく、有効性の結果に試験や時期でやや幅を認め、-22.0~-40.0 分であった。なお、NPC-15-6 試験で最終投与量が 2 mg 又は 4 mg であった症例について、増量の効果を検討した結果、増量に伴う入眠潜時の短縮が認められた。

2.5.4.6 有効性評価のまとめ

有効性の検証試験である NPC-15-5 試験では、主要評価項目である電子睡眠日誌による入眠潜時において、無作為化期のスクリーニング期からの変化量 (中央値) は、プラセボ群が -5.0 分であったのに対して、1 mg 群及び 4 mg 群はそれぞれ -22.0 分及び -28.0 分であり、いずれの投与量もプラセボに対する優越性が検証された。また、その有効性は投与量に応じて増強することが示唆され、その傾向は部分集団による解析でも認められた。さらに、体動により一定の基準で睡眠・覚醒を規定するため、観察・評価者である養育者による影響を受けにくい睡眠活動量計による入眠潜時においても、1 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群に対して有意に優る結果であり、4 mg 群は睡眠効率においてもプラセボに対して有意に改善した。

神経発達症に伴う睡眠障害を対象とし、1、2 又は 4 mg の適宜増減による 26 週間投与での有効性及び安全性の検討を目的とした NPC-15-6 試験では、電子睡眠日誌による入眠潜時において、

NPC-15 は 26 週間の安定した効果の持続を示した。その他の睡眠パラメータでは、入眠時刻及び離床時刻が、NPC-15 の投与期間を通じて早まっていく傾向を認め、入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子の改善も同様の推移を示した。一方、覚醒時刻は治験期間を通じて 7:00 前後ではほぼ一定であり、覚醒時刻に関しては、通学などの社会活動に関連して養育者に起こされる、又は目覚ましによって起きるなどの人為的な影響が大きいと考えられた。すなわち、ベッドタイムを適正に管理するなどの睡眠衛生指導下で NPC-15 による治療を行うことは、入眠潜時を短縮し、入眠及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子も改善し、これらの結果として入眠時刻が早まり、覚醒の後、速やかな離床が可能になるなど、睡眠状況全般を改善することが示された。また、NPC-15 の投与終了時（26 週間後）では、異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）の興奮性、多動及び不適切な言語で問題行動の改善も認められた。これらは、速やかに現れる入眠潜時の短縮から明らかに遅れて現れていたことから、NPC-15 の投与と睡眠衛生指導による睡眠状況全般の改善の結果として生じるものと考えられた。また、この試験では、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いずれにおいても統計学的に有意な入眠潜時の短縮を認めた。

以上のことから、NPC-15 は小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善に対して有効であり、その有効性は 26 週間の使用において減弱を認めないことが示された。また、NPC-15 による治療は、入眠及び覚醒・離床を含めた睡眠状況の改善を来し、その結果として、興奮性や多動などの神経発達症に伴う問題行動の減少にも繋がりうることを示された。また、有効性が確認された 1~4 mg において、NPC-15 の臨床使用に妨げとなりうる安全性上の問題も認められなかった。

従って、NPC-15 の効能又は効果及び用法及び用量を以下のとおりに設定した。

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。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

NPC-15の安全性を評価した臨床試験を表2.5.5-1示す。

主として、患者を対象としたNPC-15-2試験、NPC-15-5試験及びNPC-15-6試験を評価し、併合解析もこれらの試験を対象とした。NPC-15-3試験及びNPC-15-7試験については、NPC-15投与によるQTc延長作用に関してのみ評価を行った。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

治験実施計画書番号 (開発の相)	実施時期	対象	デザイン /投与期間 /投与量	症例数	主な安全性評価項目	添付資料番号
NPC-15-2 (第Ⅱ相)	2014.9- 2015.4	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	・有害事象及び副作用 ・臨床検査 ・バイタルサイン	評価資料 <5.3.4.2-1>
NPC-15-3 (第Ⅱ相)	2014.11- 2015.1 2	健康成人	無作為化・単盲検・クロスオーバー・プラセボ対照 /第1期及び第2期(クロスオーバー)とも、1日1回3日間/プラセボ又は1 mg	19例	・有害事象及び副作用 ・ホルター心電図	評価資料 <5.3.5.4-1>
NPC-15-5 (第Ⅱ/Ⅲ相)	2016.6- 2018.9	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 又は 4 mg(オープンは1,2又は4 mgの適宜増減)	196例	・有害事象発現頻度 ・副作用発現頻度 ・反跳現象 ・離脱症状	評価資料 <5.3.5.1-1>
NPC-15-6 (第Ⅲ相)	2016.6- 2018.7	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	・有害事象発現頻度 ・副作用発現頻度 ・反跳現象 ・離脱症状	評価資料 <5.3.5.2-1>
NPC-15-7 (第Ⅲ相)	2018.4- 2018.4	健康成人	非盲検・非対照/各期1日1回/漸増投与、第1期:プラセボ、第2期:メラトニン8 mg、第3期:メラトニン16 mg	12例	・有害事象及び副作用 ・ホルター12誘導心電図	評価資料 <5.3.5.4-2>

2.5.5.2 安全性評価の対象となった被験者集団の特徴及び曝露状況の要約

NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の併合における NPC-15 投与例は、308 例であった。また、プラセボ投与例は、66 例であった。プラセボ投与例の 66 例は、NPC-15-5 試験の 2 週間の無作為化期の症例のみであり、NPC-15 併合との直接の比較で安全性を検討することは困難であるため、本項では、NPC-15 併合の結果を中心に記述した。なお、適宜、プラセボ投与例との比較のために、NPC-15-5 試験の無作為化期の各投与群の成績を記述した。

2.5.5.2.1 投与量ごとの被験者数及び投与期間（曝露期間）

NPC-15-2 試験は、強制漸増であり、NPC-15 の投与に移行した 13 例にすべての投与量 (0.5 mg → 1 mg → 2 mg → 4 mg) が投与された。2 mg 投与時の 1 例で 7 日間のうち 1 日の服薬忘れがみられたが、それ以外では未服薬はなく、服薬コンプライアンスは良好であった。NPC-15 が投与された被験者における投与期間の平均値は 27.8 日であった。

NPC-15-5 試験における無作為化期では、プラセボ群 66 例、1 mg 群 65 例、4 mg 群 65 例で、オープンラベル期では、1、2 及び 4 mg の適宜増減で 193 例であった。無作為化期の服薬率 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群 99.12 ± 2.39%、1 mg 群 98.47 ± 4.42% 及び 4 mg 群 97.90 ± 5.04% で、服薬コンプライアンスはいずれの投与群でも良好であった。また、オープンラベル期の服薬率も良好であった (97.68 ± 7.89%)。

NPC-15-6 試験における投与期では、1、2 及び 4 mg の適宜増減で 99 例であった。投与期全体での服薬率 (平均値 ± 標準偏差) は 96.75 ± 8.11% で、服薬コンプライアンスは良好であった。平均投与量は 1.521 ± 0.743 mg であった。最大投与量は 1 mg が最も多く 46 例 (46.5%)、次いで 2 mg が多く 38 例 (38.4%) であり、4 mg が 15 例 (15.2%) であった。最終投与量も 1 mg が最も多く 51 例 (51.5%)、次いで 2 mg が多く 35 例 (35.4%) であり、4 mg が 13 例 (13.1%) であった。NPC-15 が投与された被験者における投与期間の平均値は 177.6 日であった。

2.5.5.2.2 被験者の背景

人口統計学的特性及びその他の特性 (併合) を表 2.5.5-2 に示す。

NPC-15 併合の 308 例の内訳は、男性が多く 67.9% であった。年齢は平均 11.02 歳で、体重は平均 40.56 kg で、ラメルテオン治療歴の有無の「あり」が 25.0% であった。なお、性別の男女比の詳細については、2.5.4.2 に記述した。

表 2.5.5-2 人口統計学的特性及びその他の特性（併合）

背景因子	区分	例数(%)	
		併合	
投与量	—	プラセボ	NPC-15群
安全性評価対象例数	—	66	308
性別	男性	37 (56.1)	209 (67.9)
	女性	29 (43.9)	99 (32.1)
年齢 [歳]	例数	66	308
	平均値	10.8	11.02
	標準偏差	2.63	2.53
	最小値	6	6
	中央値	11	11
	最大値	15	15
	6<= <=11	38 (57.6)	170 (55.2)
	12<= <=15	28 (42.4)	138 (44.8)
体重 [kg]	例数	66	308
	平均値	40	40.56
	標準偏差	15.9	14.95
	最小値	18	16.4
	中央値	36.3	38.35
	最大値	103.7	103.7
	<30	21 (31.8)	87 (28.2)
	30<=	45 (68.2)	221 (71.8)
	<20	3 (4.5)	9 (2.9)
	20<= <30	18 (27.3)	78 (25.3)
	30<= <40	18 (27.3)	77 (25.0)
	40<= <50	11 (16.7)	71 (23.1)
	50<= <60	8 (12.1)	41 (13.3)
	60<=	8 (12.1)	32 (10.4)
ラメルテオンの治療歴	なし	48 (72.7)	218 (70.8)
	あり	18 (27.3)	77 (25.0)
	調査せず ^{a)}		13 (4.2)

a) NPC-15-2試験では、調査せず

2.5.5.3 有害事象（総論）

2.5.5.3.1 比較的よくみられた有害事象

NPC-15 併合の有害事象の発現率は、57.1%（176/308例）であった。NPC-15-5試験の無作為化期では、プラセボ群18.2%（12/66例）、1mg群13.8%（9/65例）及び4mg群29.2%（19/65例）であった。

発現頻度が2%以上であったNPC-15併合における有害事象は、上咽頭炎19.5%の発現率が最も高く、次いで、インフルエンザ6.2%、頭痛5.8%、傾眠4.9%、咽頭炎4.2%、胃腸炎3.9%、上気道感染2.6%、挫傷2.6%、嘔吐2.3%の順で認められた。同様に、NPC-15-5試験の無作為化期では、プラセボ群で上咽頭炎6.1%の発現率が最も高く、次いで傾眠3.0%が認められた。

1 mg 群では上咽頭炎 3.1%の発現率が最も多かった。また、4 mg 群で上咽頭炎、上気道感染、頭痛、傾眠、悪心が最も多くそれぞれ 3.1%認められた。

NPC-15 併合の副作用の発現率は、10.4% (32/308 例) であった。NPC-15-5 試験の無作為化期では、プラセボ群 4.5% (3/66 例)、1 mg 群で発現はなく、4 mg 群 7.7% (5/65 例) であった。

発現頻度が2%以上であったNPC-15併合における副作用は、傾眠4.2%の発現率が最も高く、次いで、頭痛2.6%が認められた。同様に、NPC-15-5試験の無作為化期では、プラセボ群で傾眠3.0%、1 mg 群で認められず、4 mg 群で傾眠3.1%が認められた。

2.5.5.3.2 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象の発現率について、NPC-15 併合は、高度 0.3%、中等度 6.2%、軽度 53.2% であった。同様に、NPC-15-5 試験の無作為化期では、高度と判定された有害事象はなく、プラセボ群、1 mg 群及び 4 mg 群の順に、中等度 3.0%、0.0%及び 6.2%、軽度 15.2%、13.8%及び 24.6%であった。

NPC-15 併合で発現し高度と判定された有害事象は、顔面骨骨折 0.3%であった。本事象は治験責任医師等により治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。また、中等度と判定され複数例に認めた有害事象は、インフルエンザ及び上咽頭炎が 1.0%で、副鼻腔炎及び傾眠が 0.6%であった。NPC-15-5 試験の無作為化期では、高度と判定された有害事象はなく、中等度と判定された有害事象は、プラセボ群で上咽頭炎及び眼瞼炎が 1.5%で、1 mg 群で発現はなく、4 mg 群でインフルエンザ、頭痛、傾眠及び肝機能値上昇が 1.5%であった。

重症度別の副作用の発現率について、NPC-15 併合は、高度と判定された副作用はなく、中等度 1.3%、軽度 9.4%であった。同様に、NPC-15-5 試験の無作為化期では、高度と判定された副作用はなく、プラセボ群、1 mg 群及び 4 mg 群の順に、中等度 0.0%、0.0%及び 4.6%、軽度 4.5%、0.0%及び 4.6%であった。

NPC-15 併合で中等度と判定された副作用は、傾眠 0.6%、頭痛及び肝機能検査値上昇が 0.3%であった。NPC-15-5 試験の無作為化期では、中等度と判定された副作用は、プラセボ群及び 1 mg 群にはなく、4 mg 群で傾眠、頭痛及び肝機能検査値上昇がそれぞれ 1.5%であった<2.7.4.2.1.2>。

2.5.5.3.3 発現時投与量別有害事象及び副作用

NPC-15 併合の発現時投与量別の有害事象の発現率は、0.5 mg で 7.7% (1/13 例)、1 mg で 35.3% (108/306 例)、2 mg で 32.9% (54/164 例)、4 mg で 32.2% (37/115 例) であり、1 mg、2 mg 及び 4 mg の発現率は同程度で、0.5 mg の発現率は最も低かったが、該当した調査期間が NPC-15-2 試験の 1 週間のみであったためと考えられた。

発現頻度が2%以上の有害事象について発現時投与量別に集計すると、0.5 mg では手首関節骨折 7.7%、1 mg では上咽頭炎 14.7%の発現率が最も高く、次いで、インフルエンザ 3.3%、咽頭炎及び頭痛が 2.6%、胃腸炎が 2.3%であった。2 mg では上咽頭炎 6.1%の発現率が最も高

く、次いで、傾眠 3.7%、頭痛 2.4%であった。また、4 mg ではインフルエンザ及び傾眠がともに 5.2%で発現率が最も高く、次いで、頭痛 3.5%、上咽頭炎 2.6%であった。

NPC-15 投与時の発現時投与量別の副作用の発現率は、0.5 mg では発現がなく、1 mg で 2.9% (9/306 例)、2 mg で 7.3% (12/164 例)、4 mg で 10.4% (12/115 例) であり、1 mg と比較して、2 mg 及び 4 mg の発現率がやや高かった。

発現頻度が 2%以上の副作用について発現時投与量別に集計すると、0.5 mg では発現がなく、1 mg では頭痛及び傾眠が 0.7%であった。2 mg では傾眠 3.0%、頭痛 1.2%であった。また、4 mg では傾眠 5.2%、頭痛 1.7%であった<2.7.4.2.1.3>。

2.5.5.3.4 発現時期別の有害事象及び副作用

NPC-15 併合の有害事象発現率の経時的推移は、投与開始 1~14 日が 17.3%、15~28 日が 17.2%、29~42 日が 13.8%、43~56 日が 12.1%、57~84 日が 30.1%、85~112 日が 23.7%、113~140 日が 24.5%、141~168 日が 22.3%、169 日以降の発現が 10.9%であった。NPC-15 の投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった。

また、発現頻度が 2%以上の有害事象であった上咽頭炎、インフルエンザ、頭痛、傾眠、咽頭炎、胃腸炎、上気道感染、挫傷及び嘔吐のいずれにおいても、発現率の投与期間による変化は認められなかった。

NPC-15 併合の副作用発現率の経時的推移は、投与開始 1~14 日が 2.7%、15~28 日が 3.1%、29~42 日が 1.4%、43~56 日が 0.4%、57~84 日が 4.9%、85~112 日が 2.1%、113~140 日が 0.0%、141~168 日が 0.0%、169 日以降の発現が 0.0%であった。NPC-15 の投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認めず、113 日以降で発現した副作用はなかった。また、発現頻度が 2%以上の副作用であった傾眠及び頭痛において、発現率の投与期間による変化は認められなかった<2.7.4.2.1.4>。

2.5.5.3.5 死亡例

本開発で実施した NPC-15 の臨床試験で死亡例は認められなかった<2.7.4.2.2>。

2.5.5.3.6 その他の重篤な有害事象

NPC-15-2 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。NPC-15-5 試験では、重篤な有害事象は後観察期に自閉症スペクトラム障害が 2 例に発現した。いずれも投与終了 1 日後の発現であり、治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。NPC-15-6 試験では、重篤な有害事象は投与期に顔面骨骨折が 1 例に発現した。治験薬との因果関係は否定され、軽快が確認された<2.7.4.2.3>。

2.5.5.3.7 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.7.1 治験薬投与中止に至った有害事象

NPC-15-2 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

NPC-15-5 試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、無作為化期の 4 mg 群に中等度の傾眠が 1 例で認められた。治験薬との関連性は「関連あり」と判断され、回復が確認された。なお、NPC-15-5 試験の無作為化期の 4 mg 群において、無作為化期に頭痛（中等度）、血尿（軽度）及び蛋白尿（軽度）を発現し、治験責任（分担）医師は継続可能と判断する程度であったものの、オープンラベル期に移行した 14 日後の規定来院時に「有害事象が原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。」の理由で治験薬の投与を中止した 1 例が認められた。また、これらの事象について、治験薬との関連性はいずれも「関連あり」であった。

NPC-15-6 試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、2 例にそれぞれ 2 件認められた。1 例は、投与開始 1 日後に発現した軽度のねごと及びいびきであり、治験薬との関連性は「関連あり」と判断され、回復が確認された。もう 1 例は、投与開始 98 日後に発現した高度の顔面骨折及び軽度の挫傷であり、治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、軽快が確認された。本事象の顔面骨骨折は重篤な有害事象として報告された<2.7.4.2.4.1>。

2.5.5.3.7.2 治験薬投与の一時中断に至った有害事象

NPC-15-2 試験では、治験薬の一時中断に至った有害事象は認められなかった。

NPC-15-5 試験で治験薬の一時中断に至った有害事象は、無作為化期の 1 mg 群に、軽度の傾眠が 1 例に認められた。治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、回復が確認された。

NPC-15-6 試験で治験薬の一時中断に至った有害事象は、いずれも軽度の血中カリウム増加及び頭痛が 1 例（1 例に 2 件）に認められた。いずれも治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、回復が確認された<2.7.4.2.4.2>。

2.5.5.3.7.3 治験薬の減量に至った有害事象

NPC-15-2 試験では、治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

NPC-15-5 試験で治験薬の減量に至った有害事象は、オープンラベル期に 6 例で計 8 件発現し、傾眠 4 件、易刺激性 1 件、頭痛 1 件、倦怠感 1 件及び鎮静 1 件であった。すべての事象に対して治療処置は行われず、易刺激性は未回復であったが、その他の事象は消失・回復した。また、易刺激性の治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、その他の事象は「関連あり」と判断された。すべての症例は治験を完遂した。

NPC-15-6 試験で治験薬の減量に至った有害事象は、投与期に 7 例で計 7 件発現し、傾眠 4 件、頭痛 1 件、悪心 1 件及び易刺激性 1 件であった。頭痛に対して治療処置が行われたが、その他に治療処置は行われず、すべての事象は消失・回復した。また、頭痛の治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、その他の事象は「関連あり」と判断された。なお、傾眠が発現した 1 例は、後観察期で治験中止（中止理由：有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中

止を申し出た。もしくは来院しなくなった。)となったが、その他の6例は治験を完遂した<2.7.4.2.4.3>。

2.5.5.4 臨床検査値異常変動

臨床検査値は、患者を対象としたNPC-15-2試験、NPC-15-5試験及びNPC-15-6試験について、併合解析を行わず、各試験個別に評価した。

NPC-15-2試験における血液学的検査及び尿検査項目に関する有害事象は認められなかった。血液生化学的検査に関する有害事象は、投与終了後において軽度の血中トリグリセリド増加が1例にみられたが、食事の影響と考えられ、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

NPC-15-5試験における血液学的検査に関する有害事象は認められなかった。血液生化学的検査に関する有害事象は、無作為化期において、中等度の肝機能検査値上昇及び軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例にみられ、いずれもNPC-15 4 mg群であった。オープンラベル期では、軽度の肝機能検査値上昇が1例にみられた。これらの有害事象は、いずれも治験薬投与量の変更はなく、治験薬との関連性は「関連あり」と判断された。また、尿検査項目に関する有害事象は、後観察期において、軽度の尿中蛋白陽性が1例にみられ、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

NPC-15-6試験における血液学的検査項目に関する有害事象は、軽度の好酸球数増加が1例にみられ、NPC-15の投与量の変更はなく、治験薬との関連性が「関連あり」と判断された。血液生化学的検査に関する有害事象は、肝機能検査値上昇及び尿中ウロビリノーゲンが各2例、トランスアミナーゼ上昇、血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加が各1例にみられ、いずれも軽度であった。また、いずれも治験薬投与量の変更はなく、治験薬との関連性が「関連あり」と判断されたのは、肝機能検査値上昇の2例であった。また、尿検査項目に関する有害事象は、尿中ウロビリノーゲンが2例、尿pH上昇及び尿比重増加が各1例にみられ、いずれも軽度であった。また、いずれも治験薬投与量の変更はなく、治験薬との関連性が「関連あり」と判断されたのは、尿中ウロビリノーゲンが2例、尿pH上昇及び尿比重増加の各1例であった<2.7.4.3>。

各試験の血液学的検査及び血液生化学的検査の推移では、特筆すべき変化は認められなかった。尿検査項目の推移(シフトテーブル)では、悪化方向へ1段階以上シフトした頻度が最も多かった検査項目は、尿蛋白であった。各試験での該当例数は、NPC-15-2試験では3例であった。NPC-15-5試験の無作為化期のプラセボ群、1 mg群及び4 mg群では、それぞれ13例、6例及び20例であり、オープンラベル期に移行し、いずれもNPC-15が投与された後では、それぞれ10例、12例及び13例であった。また、NPC-15-6試験で18例であった。発現例数とNPC-15投与との間に必ずしも関係を認めず、本試験の対象年齢は6~15歳の学齢期や思春期であることから、起立性蛋白尿の可能性も考えられた。このうち、有害事象は前述のとおり、NPC-15-5試験の後観察期に発現した1例であった<表2.7.4-75、表2.7.4-109~表2.7.4-114、表2.7.4-148~表2.7.4-153>。

2.5.5.5 バイタルサイン

バイタルサインは、患者を対象とした NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験について、併合解析を行わず、各試験個別に評価した。

NPC-15-2 試験では、収縮期血圧について、観察期間の平均値が 120.4 mmHg、終了時又は中止時の平均値が 113.2 mmHg で有意な低下を認めた。しかし、正常範囲内の変化であることから臨床的に問題となるものではなく、観察期間(プラセボ投与)の終了時で有意な低下(111.5 mmHg)を認めており、また、それ以降の治験薬投与中の推移は安定していたことから、治験開始(参加)による心理的要因などで観察期間が高かった可能性も考えられた。体重については、各ステップ並びに終了時又は中止時において、観察期間と比較し有意な増加がみられたが、わずかな変化であり、臨床的に問題となるものはなかった。拡張期血圧、脈拍及び体温については、治験期間中に変化は認められなかった。〈2.7.4.4.1〉。

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では、バイタルサイン及び身長について、いずれも特筆すべき変化は認められなかった〈2.7.4.4.2、2.7.4.4.3〉。体重については、投与期間に伴って増加する傾向を認めたが、平均的な体重増加、すなわち成長の範囲内と考えられた〈2.7.4.4.3〉。

2.5.5.6 心電図

安静時 12 誘導心電図は、患者を対象とした NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験について、併合解析を行わず、各試験個別に評価した。なお、NPC-15-2 試験は、安静時 12 誘導心電図を実施しなかった。

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では、心電図に関連する有害事象はみられず、特筆すべき変化は認められなかった。〈2.7.4.4.4〉。

2.5.5.7 QT/QTc 間隔への影響

健康成人を対象として単盲検試験で実施した NPC-15-3 試験及び非盲検試験で実施した NPC-15-7 試験において、NPC-15 投与時の QTc 延長作用を評価した。

NPC-15-3 試験では、NPC-15 が投与された 3 例で異常所見 (Negative T wave (陰性 T 波)、tachycardia (頻脈)、bradycardia (徐脈) 各 1 例) がみられたが、これらに起因する有害事象は認められなかった。また、NPC-15 投与で QTc 間隔の絶対値が 450 ms を超える、又はベースラインからの QTc 変化量が 30 ms を超える被験者は認められなかった。

NPC-15-7 試験では、NPC-15 が投与された 4 例で異常所見として、sinus bradycardia (洞性徐脈) 及び right axis deviation (右軸偏位) がみられたが、これらに起因する有害事象は認められなかった。また、NPC-15 16 mg までの投与量範囲で被験者の QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性のある所見は認められなかった〈2.7.4.4.5〉。

2.5.5.8 内因性要因

2.5.5.8.1 性別、年齢、体重

性別において、男性の有害事象の発現率がやや高かったが（男性：60.8%、女性：49.5%）、副作用の発現率は同程度であった（男性：11.0%、女性：9.1%）。年齢では、有害事象（6～11歳：56.5%、12～15歳：58.0%）及び副作用（6～11歳：8.8%、12～15歳：12.3%）の発現率に大きな差を認めなかった。また、体重でも、有害事象（40 kg未満：59.1%、40 kg以上：54.9%）及び副作用（40 kg未満：11.0%、40 kg以上：9.7%）の発現率に差を認めなかった<2.7.4.5.1.1～3>。

以上より、これらの因子はNPC-15投与による有害事象及び副作用の好発因子とはならないと考えられた。

2.5.5.8.2 基礎疾患別の有害事象及び副作用

基礎疾患（神経発達症）の診断分類において、有害事象発現率に差を認め、診断が「あり」の方が高かった診断分類は、コミュニケーション症（なし：56.6%（168/297例）、あり：72.7%（8/11例））であったが、この診断の症例数は11例と少なかった。これ以外では、注意欠如・多動症（なし：50.4%（67/133例）、あり：62.3%（109/175例））の診断のある症例でやや高かった。

同様に副作用では、限局性学習症（なし：9.6%（27/280例）、あり：17.9%（5/28例））及び運動症群（なし：9.7%（27/278例）、あり：16.7%（5/30例））で「あり」が高かったが、いずれも発現を認めた5例は、すべて軽度であった。有害事象と同様に、注意欠如・多動症（なし：7.5%（10/133例）、あり：12.6%（22/175例））の診断のある症例でやや高かったが、NPC-15併合での副作用発現率（10.4%）との比較では大きな差ではなかった<2.7.4.5.1.4～10>。

以上より、本開発で症例数の少なかった診断分類では発現率が高い傾向を認めたものがあったが、本剤の安全性において、基礎疾患の診断分類による大きな問題はないと考えられた。

2.5.5.9 外因性要因

2.5.5.9.1 ラメルテオンの治療歴別の有害事象及び副作用

ラメルテオン治療歴の有無別の有害事象の発現率で、差異が認められた（なし：60.1%（131/218例）、あり：48.1%（37/77例））。一方、副作用の発現率には大きな差がなく（なし：10.1%（22/218例）、あり：7.8%（6/77例））、いずれもNPC-15併合での副作用発現率（10.4%）より低かった<2.7.4.5.2.1>。

以上より、ラメルテオンの治療歴は、NPC-15投与による副作用の好発因子とはならないと考えられた。

2.5.5.9.2 最大投与量 (1 mg/2 mg/4 mg) 別の有害事象及び副作用

最大投与量 1 mg の有害事象の発現率は 60.0% (66/110 例) で、同様に 2 mg は 55.4% (46/83 例)、最大投与量 4 mg は 55.7% (64/115 例) であり、同程度だった。また、最大投与量 1 mg の副作用の発現率は 5.5% (6/110 例) で、最大投与量 2 mg は 10.8% (9/83 例)、最大投与量 4 mg は 14.8% (17/115 例) であり、最大投与量 1 mg と比較し、最大投与量 2 mg 及び 4 mg は、やや高かった。

最大投与量別の発現率で、差異が認められた有害事象は、インフルエンザ (1 mg:9.1%、2 mg:3.6%、4 mg:5.2%)、頭痛 (1 mg:5.5%、2 mg:3.6%、4 mg:7.8%)、傾眠 (1 mg:2.7%、2 mg:6.0%、4 mg:6.1%)、咽頭炎 (1 mg:4.5%、2 mg:7.2%、4 mg:1.7%)、胃腸炎 (1 mg:2.7%、2 mg:7.2%、4 mg:2.6%)、上気道感染 (1 mg:3.6%、2 mg:2.4%、4 mg:1.7%)、挫傷 (1 mg:3.6%、2 mg:3.6%、4 mg:0.9%) 及び嘔吐 (1 mg:1.8%、2 mg:1.2%、4 mg:3.5%) であった。同様に副作用の発現率は、傾眠 (1 mg:1.8%、2 mg:4.8%、4 mg:6.1%) 及び頭痛 (1 mg:1.8%、2 mg:1.2%、4 mg:4.3%) であった<2.7.4.5.2.2>。

以上より、最大投与量の増加に伴って発現率が上昇する副作用は傾眠であり、頭痛は 1 mg 及び 2 mg と比較し 4 mg でやや高かった。

2.5.5.10 妊娠及び授乳時の使用

NPC-15 の臨床試験では、妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、NPC-15 が投与された被験者において妊娠は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で、催奇形性は認められなかった。

また、ラットを用いた非臨床試験でメラトニンの一部が乳汁中に排泄されることが示されている<2.7.4.5.4>。

2.5.5.11 過量投与

NPC-15 の臨床試験では、過量投与の症例はなかった<2.7.4.5.5>。

2.5.5.12 離脱症状

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験の併合において、治験薬の最終投与日翌日から最終観察日までの 2 週間 (後観察期) に発現した有害事象及び副作用について、NPC-15 投与中の発現状況と比較検討した。

後観察期における有害事象の発現率は 17.3% (49/283 例)、副作用の発現率は 1.4% (4/283 例) であった。離脱症状として特に問題となる精神障害及び神経系障害を含め、後観察期に発現率の明らかな上昇を認めた器官別大分類はなく、一般に睡眠障害の治療薬で問題とされるような離脱症状はないものと考えられた。一方、基礎疾患 (神経発達症) 又は原疾患 (睡眠障害) に関連するものとして、後観察期で、自閉症スペクトラム障害 1.4% (4/283 例、NPC-15 投与

中：0.3% [1/295 例]) 及び睡眠障害 0.7% (2/283 例、NPC-15 投与中：0.0% [0/295 例]) の発現を認め、睡眠障害の 1 例 (軽度) は治験薬との関連性が「関連あり」と判断された。

これらの有害事象のうち、自閉症スペクトラム障害の 2 例 (0.7%) は、医療保護入院が必要となり、重篤と判断された。ただし、これらはいずれもオープンラベル期の最終服薬日の翌日の発現、すなわち、発現前夜は NPC-15 を服薬していることから退薬による離脱症状ではないと考えられた。また、自閉症スペクトラム障害を認めた 4 例は、いずれも NPC-15 の投与期間が 6 ないし 8 週間である NPC-15-5 試験であり、NPC-15 の投与期間が 26 週間である NPC-15-6 試験の後観察期では、基礎疾患 (神経発達症) の悪化を認めなかった。〈2.7.4.5.7.1〉。

以上より、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ものと思われるが、NPC-15 の投与終了、特に短期間での急な中止を必要とする際には、注意を要する可能性を示唆した。

2.5.5.13 反跳現象

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験において、治験薬の最終投与日翌日から最終観察日までの 2 週間 (後観察期) の入眠潜時 (電子睡眠日誌) について、スクリーニング期の最終 7 日間 (ベースライン) と比較して、反跳現象を検討した。全体としては、投与終了直後 (後観察期の初め) の入眠潜時の著明な延長などの典型的な反跳現象は認められず、後観察期を通じてスクリーニング期と比較して延長することもなかった。ただし、2 週間の後観察期の後半では、入眠潜時が大きく延長していた被験者が数例認められた。小児期の神経発達症の睡眠障害では、不眠障害のみならず、概日リズム睡眠-覚醒障害群の睡眠相後退型、さらには非 24 時間睡眠-覚醒型の可能性も考えられ、それらの症例で大きな延長を認めた可能性も考えられた。NPC-15-5 試験で経験した非 24 時間睡眠-覚醒型と思われる症例 (NPC15-5-10、無作為化期 1 mg 群) の睡眠ログを図 2.5.5-1 に示す。無作為化期及びオープンラベル期では、睡眠時間帯がほぼ一定であったのに対し、その他の期間、特に治験薬の服薬がない前観察期及び後観察期では、日ごとに遅れていく傾向を認めた。

また、NPC-15 の投与によって認められた入眠潜時の短縮が投与終了後にどの程度維持されているのかを確認するため、NPC-15 の投与終了直前の 7 日間又は後観察期の最終 7 日間の入眠潜時のスクリーニング期の最終 7 日間からの変化量 (中央値) を比較した。その結果、NPC-15 の投与中に認められた入眠潜時の短縮を投与終了後も維持している症例が認められ、特に NPC-15 の投与期間が 26 週間である NPC-15-6 試験の方でより高い割合で維持される傾向を認めた。〈2.7.4.5.7.2〉。

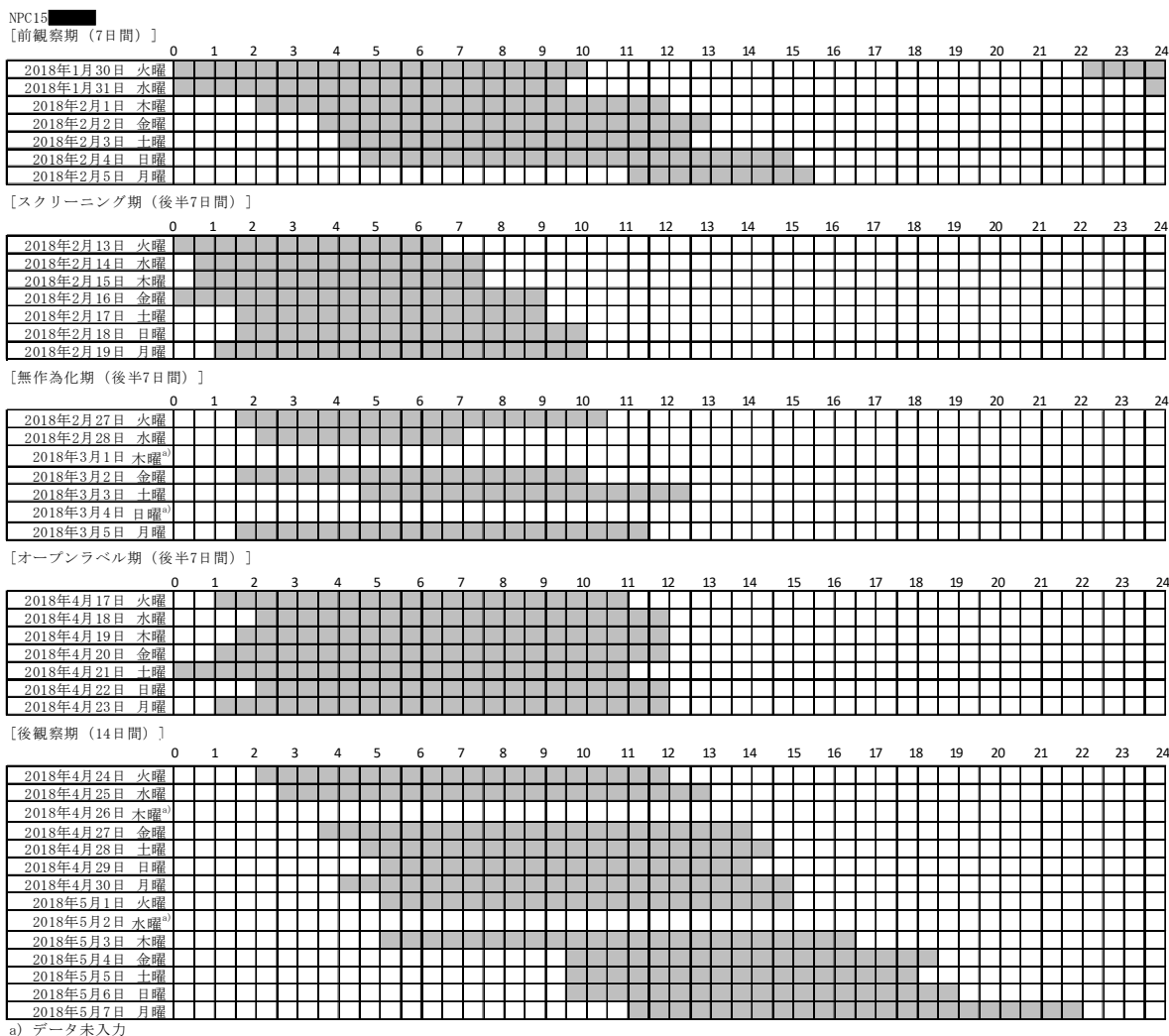


図 2.5.5-1 非 24 時間睡眠一覚醒型と思われる症例 (NPC15 []) の睡眠ログ (NPC-15-5 試験)

2.5.5.14 安全性評価のまとめ

NPC-15 のすべての臨床試験 (NPC-15-1~7 試験) では、死亡例はなかった。NPC-15-5 試験では、重篤な有害事象が NPC-15 の投与終了後に 2 例発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。また、NPC-15-6 試験では、重篤な有害事象が 1 例発現した。治験薬との因果関係は否定され、軽快が確認された。高度と判定された有害事象は 1 例に発現したが、重篤な有害事象と同一症例であり、高度と判定された副作用の発現はなかった。

NPC-15 併合で発現頻度が 2%以上であった有害事象は、上咽頭炎、インフルエンザ、頭痛、傾眠、咽頭炎、胃腸炎、上気道感染、挫傷及び嘔吐であった。また、副作用は、傾眠 4.2%の発現率が最も高く、次いで、頭痛 2.6%の順で認められた。

重症度別の有害事象の発現率について、NPC-15 併合で発現し高度と判定された有害事象は、顔面骨骨折 0.3%であった。本事象は治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。中等度と判定され複数例に認めた有害事象は、インフルエンザ、上咽頭炎がそれぞれ 1.0%で、副鼻腔炎、傾眠がそれぞれ 0.6%であった。NPC-15-5 試験の無作為化期では、高度と判定された有

害事象はなく、中等度と判定された有害事象は、プラセボ群で上咽頭炎、眼瞼炎がそれぞれ1.5%で、1 mg 群で発現はなく、4 mg 群でインフルエンザ、頭痛、傾眠、肝機能値上昇がそれぞれ1.5%であった。重症度別の副作用の発現率について、高度と判定された副作用はなく、中等度は、傾眠0.6%、頭痛、肝機能検査値上昇がそれぞれ0.3%であった。NPC-15-5 試験の無作為化期では、中等度と判定された副作用は、プラセボ群及び1 mg 群にはなく、4 mg 群で傾眠、頭痛、肝機能検査値上昇がそれぞれ1.5%であった。

NPC-15 の26週間投与時において、NPC-15 投与開始からの有害事象発現率の経時的推移は、NPC-15 の投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった。また、副作用の発現率の経時的推移についても NPC-15 の投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認めず、113日以降で発現した副作用はなかった。

投与終了後に自閉症スペクトラム障害を認めた4例は、いずれも NPC-15 の投与期間が6~8週間の NPC-15-5 試験であり、NPC-15 の投与期間が26週間である NPC-15-6 試験の後観察期では、基礎疾患（神経発達症）の悪化は認められなかった。投与終了直後（後観察期の初め）に入眠潜時の著明な悪化は認められず、後観察期を通じてスクリーニング期と比較して延長することもなく、通常、睡眠障害治療薬で問題とされる反跳現象はないもの判断した。ただし、後観察期の後半で入眠潜時が大きく延長した症例が散見された。これらの所見は、基礎疾患（神経発達症）の特性や原疾患（睡眠障害）が関与していると思われ、本剤の直接的な安全性の問題ではないと考えられるが、原因のいかんにかかわらず、本剤による治療、特に短期間で急に治療を中止しなければならないような際には、注意を要するものと考えられた。

以上より、小児の神経発達症に対する NPC-15 の安全性に大きな問題はないと考えられた。また、NPC-15 の26週間投与時における安全性への懸念も認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

本剤の治療対象となる疾患は、「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」である。

神経発達症¹⁾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、運動症群及び他の神経発達症群の7つの診断分類で構成される。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。

神経発達症の小児は、神経発達症のない小児と比較して睡眠障害の有病率が高い²²⁾。また、その原因は種々考えられ、生じる睡眠障害も多様である⁷⁾。本剤の有効成分であるメラトニンについて、欧州小児神経学会は、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に対する有効性において最も高いエビデンスがある¹¹⁾としており、本開発でもこれらを有する小児患者を対象とした。

小児期の神経発達症に伴う睡眠障害の臨床では、慢性的な睡眠不足と不規則な睡眠覚醒リズムの問題に特に注意を要する。小児に睡眠不足がある場合、多動や過活動、興奮症状を示すことが多く、神経発達症の特性を強め、困りごとを大きくすることがある。また、概日リズム睡眠-覚醒障害群では、睡眠時間帯が適切でないことだけが問題ではなく、覚醒中の症状、すなわち、日中は目覚めていても体調が悪く、夕方になるにつれて比較的元気になって夜は興奮して眠ろうと思っても寝付けないという症状がよくみられる⁴⁾。

さらに、神経発達症に限ったことではないが、子に睡眠の問題があると、特に母親が情緒不安定になり、苛立ちや不安にさいなまれ²³⁾、子に睡眠の問題のある家庭では、親が慢性疲労を訴え、家庭内不和があり、子への深刻な虐待があるといった調査²⁴⁾もある。

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、生活や精神面にも影響し、また、親の睡眠の妨げになることで親による虐待の対象にもなりかねない重大な問題である。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、国内に小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善を効能又は効果とする医薬品は承認・販売されていない。

神経発達症に限ったことではないが、小児の睡眠障害の治療で最も重要なのは睡眠衛生指導である⁹⁾。毎日ほぼ同じ時刻に就床起床する、朝、日光を浴びる又は日中に活動(運動)をするといった睡眠に良いことを行い、就寝前の電子メディアの使用やカフェインの摂取といった睡眠に悪いことを避けるといった指導である。睡眠衛生指導のみで明確な効果を認めず、他の治療に移行する場合であっても、並行して継続すべきであるとされている。

睡眠衛生指導でも改善を認めない場合は行動療法的アプローチ⁷⁾を考慮する。代表的な方法としては、小児の不眠の原因となる養育者の行動を消去する消去法、寝る前の決まりごとを作

る入眠儀式、及び入床してから眠れない時間を短縮する時間制限法がある。しかし、神経発達症の小児に対しては、その特性により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り、時間制限法は、神経発達症で多くみられる概日リズム睡眠-覚醒障害群では本質的な解決にならないなどの問題がある。

睡眠衛生指導や行動療法でも十分に改善しない場合に薬物療法が必要とされる。実際の薬物療法は睡眠障害の病態に応じたものとなるが、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、オレキシン受容体拮抗系及びメラトニン受容体作動系などの睡眠障害治療薬が使用される。しかし、これらの治療薬は「小児期の神経発達症に伴う睡眠障害」の効能又は効果がないだけでなく、ほとんどの治療薬は小児に関する効能又は効果を持たず、小児での用法及び用量やベネフィットとリスクについて十分に検討されているとは言い難い。実際、メラトニン受容体作動系であるラメルテオンは、自閉スペクトラム症の小児に対してもしばしば有効であるが、メラトニンそのものより入眠困難への効き目は弱い印象で、午前中まで眠気が残ることがあるので注意を要し、また、ベンゾジアゼピン系などでは、長時間作用するものでは日中の認知力に影響する可能性があり、短時間に効果を感じるものでは依存を引き起こしやすいと考えられることからできるだけ使用を控えた方が良いという報告がある²⁵⁾。また一方で、小学生の自閉性障害の睡眠障害に対して、メラトニン（試薬やサプリメント）又はリスペリドン¹²⁾を第一選択としている医師の割合がそれぞれ36%又は28%であるという調査結果¹²⁾もあるが、国内ではメラトニンの入手は容易ではなく、リスペリドンに至っては睡眠障害治療薬ですらないという問題がある。

このように、国内の小児期の神経発達症に伴う睡眠障害の薬物療法は、医薬品の適応外使用か、もしくはサプリメントの個人輸入や試薬の流用によるメラトニンの使用が中心である。このように本疾患は治療方法の改善が望まれ、メラトニンには高い医療ニーズがあるのにもかかわらず、その使用においては、倫理面や入手の問題、さらには品質への不安を抱えている。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 国内初の有効性が検証された小児期の神経発達症に伴う入眠困難治療薬である

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、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。

(2) 神経発達症の診断分類にかかわらず有効性を発揮する

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、本剤は神経発達症の診断分類にかかわらず有効性を発揮するものと考えられた。

(3) 効果の発現が早く、投与継続による効果の減弱及び懸念すべき安全性の問題がない

26 週間投与 NPC-15-6 試験において、入眠潜時の変化量（中央値）は、投与開始 2 週間後に -27.5 分と速やかな短縮を認め、その後は -29.0～-31.5 分で推移し、有効性に減弱を認めなかった。また、効果不十分で増量した際に効果が増強する（入眠潜時が短縮する）ことも確認された。さらに、投与期間の経過に伴って増加する有害事象及び副作用はみられなかった。

(4) 不眠障害の入眠困難又は概日リズム睡眠－覚醒障害群の睡眠相後退型の峻別を必要とせず治療可能である

不眠障害の入眠困難は入眠潜時の長さで診断・評価されるのに対して、概日リズム睡眠－覚醒障害群の睡眠相後退型は、社会的に正常な時間に眠ろうとしたときのみに入眠困難が現れ、その人の内因性の概日リズムと一致しているときには入眠困難を訴えないことで鑑別される。一方、神経発達症の小児では、生活リズムの乱れなどのために必ずしもこれらの鑑別が容易ではないが、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、どちらの睡眠障害も入眠潜時の延長が認められる。

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では、服薬時刻及びベッドタイムを一定の時間帯とした際に入眠潜時の延長を認めた小児を対象とし、高い有効性を示しており、神経発達症の小児に多いとされる不眠障害の入眠困難又は概日リズム睡眠－覚醒障害群の睡眠相後退型の峻別を必要とせず使用可能である。

(5) 睡眠衛生指導を併せて実施することにより、睡眠状況並びに睡眠に関わる臨床症状の改善及び神経発達症に伴う問題行動の減少が期待できる治療である

前項でも一部言及したが、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では、小児向けの一般的な睡眠衛生指導を行うとともにスクリーニング期の開始時よりベッドタイムと服薬時刻を一定の時間帯で維持するように指導し、スクリーニング期で入眠潜時の延長を認めない症例を除外（スクリーニング脱落）とした。これらの睡眠衛生指導は治験薬投与開始後も継続し、26 週間投与の NPC-15-6 試験では、後半の 16 週間で睡眠状況の改善に応じてベッドタイムを早めることを可とした。その結果、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。また、NPC-15-6 試験では、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た。これらの改善は、さらに望ましい睡眠衛生指導の実践につながると考えられ、本疾患の治療方法の改善をもたらすものである。このように、本剤を用いた睡眠障害治療は、適切な睡眠衛生指導を併せて実施することにより、患者の睡眠状況を通学などの社会活動により適したものとし、問題行動のある患者ではその減少も期待できるものである。

(6) 本剤の有効成分であるメラトニンは生体内物質である

本剤の有効成分であるメラトニンは、1958年の発見以来、ヒトに限らず多くの動植物に存在することが知られ、様々な研究の対象とされてきた。臨床応用としても種々の疾患に対する効果が期待されており、それらの中でも神経発達症に伴う睡眠障害の治療薬としての期待が大きく、エビデンスも豊富である。国内においても、神経発達症を専門とする医師を中心に使用経験のある医師が存在し、既に高い有効性と安全性が実感されている。

2.5.6.3 リスク

(1) 患者対象試験での投与中の安全性

患者対象試験（NPC-15-2 試験、NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験）での、NPC-15 の投与中に発現した有害事象及び副作用の発現頻度は、それぞれ 57.1% (176/308 例) 及び 10.4% (32/308 例) であった。転帰が死亡のものはなく、重篤かつ高度と判断された有害事象とし顔面骨折を 1 例 (0.3%) に認めたが、NPC-15 との関連性は否定された。発現率が 2% 以上の有害事象は、上咽頭炎 19.5% (60/308 例)、インフルエンザ 6.2% (19/308 例)、頭痛 5.8% (18/308 例)、傾眠 4.9% (15/308 例)、咽頭炎 4.2% (13/308 例)、胃腸炎 3.9% (12/308 例)、上気道感染 2.6% (8/308 例)、挫傷 2.6% (8/308 例) 及び嘔吐 2.3% (7/308 例) であった。発現率が 2% 以上の副作用は、傾眠 4.2% (13/308 例) 及び頭痛 2.6% (8/308 例) であり、中等度と判定された傾眠 2 例 (0.6%) 及び頭痛 1 例 (0.3%) を除いて軽度と判定された。

これらの事象に対しては、必要に応じて本剤の減量、休薬又中止にて、十分にリスク管理が可能であると考ええる。

(2) 患者対象試験での投与終了後の安全性

NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験では、2 週間の後観察期を設定し、NPC-15 の投与終了後に発現した有害事象を調査した。その結果、有害事象及び副作用の発現頻度は、それぞれ 17.3% (49/283 例) 及び 1.4% (4/283 例) であった。NPC-15 の投与中と比較して後観察期で特徴的に認められた有害事象は、自閉症スペクトラム障害 1.4% (4/283 例、投与中：0.3% [1/295 例]) 及び睡眠障害 0.7% (2/283 例、投与中：0.0% [0/295 例]) であった。これらは基礎疾患（神経発達症）又は原疾患（睡眠障害）の悪化に該当し、このうち副作用と判断されたのは睡眠障害 1 例 (0.4%) のみであったが、自閉症スペクトラム障害うち 2 例 (0.7%) は治験薬投与終了 1 日後に発現し、医療保護入院が必要となり重篤と判断された。なお、後観察期に自閉症スペクトラム障害を認めた 4 例は、いずれも NPC-15 の投与期間が 6～8 週間の NPC-15-5 試験であり、NPC-15 の投与期間が 26 週間である NPC-15-6 試験の後観察期では、基礎疾患（神経発達症）の悪化を認めなかった。

後観察期での入眠潜時は、全体ではスクリーニング期と比較で短縮しており、睡眠障害治療薬でしばしば問題とされる投与終了直後の著しい悪化（反跳現象）は認めなかった。ただし、後観察期の後半で入眠潜時が大きく延長した症例が散見された。

これらは基礎疾患（神経発達症）の特性又は原疾患（睡眠障害）が関与していると思われ、睡眠障害に対する薬物治療において通常問題とされる離脱症状又は反跳現象とは異なるものと

考えている。ただし、睡眠に関連した介入の開始・変更・中止は、生活のリズムや習慣に直結しうるものであり、神経発達症の特性を持つ患者においては、本剤による治療中止の際には注意を要することを示唆するものであり、添付文書にて注意喚起を行うこととする。

(3) フルボキサミン併用のリスク

フルボキサミン 50 mg の経口投与 3 時間後にメラトニン 5 mg を経口投与した試験では、メラトニンの AUC が平均で約 17 倍、 C_{max} が平均で約 12 倍高くなったとの報告があり、本剤との併用には特に留意する必要があると判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤の有効成分であるメラトニンは、小児期の神経発達症に伴う入眠困難に対する有効性に十分なエビデンスがあり、国内外を問わず、実際に広く臨床使用されている。しかし、国内では医薬品として使用できるものがないことから、メラトニンとしては試薬やサプリメントの使用、もしくは本来であればメラトニンでの治療が望ましい症例に対して他の医薬品による適応外使用が行われてきた。一方で、これまでに日本人の小児期の神経発達症に伴う入眠困難を対象とした無作為化比較試験の報告はなく、特に用量と有効性の関係については、個々の医師の経験に頼ってきた。

本開発で実施した臨床試験において、NPC-15 1 mg は、小児期の神経発達症に伴う睡眠障害の入眠潜時を短縮し、安全性に対する懸念が極めて小さいことが示された。また、1 mg で効果不十分の場合や効果を認めにくい背景を有する患者でも、4 mg までの増量で有効性が示されることを確認できた。さらに、適切な睡眠衛生指導を併せて実施することにより、本剤による治療は、入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子を改善し、入眠時刻や離床時刻を早め、神経発達症に伴う問題行動を減少しうることを確認された。

本剤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ず、臨床使用においても十分に管理可能なものである。また、適宜増減による 26 週間投与で認められた副作用中止例は、投与開始 1 日後に発現し、いずれも軽度と判断されたねごと及びいびきの 1 例のみであり、1~4 mg の適宜増減での安全性は、極めて高いものと判断した。一方、実薬の投与期間が短い (6~8 週間) 試験では、いずれも治験薬との因果関係は否定されたものの、投与終了後に 4 例で基礎疾患の悪化を認めた。また、投与終了後 2 週間の後半で入眠潜時が大きく延長した症例も散見され、本剤による治療の中止・終了に伴ってこれらの問題を生じる可能性は否定できない。しかしながら、小児期の神経発達症の患者は変化への対応が苦手であることが多く、医療的な介入の開始・変更・中止を行った際に注意深い評価・観察を要するのは本剤による治療に限ったことではないと考えられるため、添付文書等での注意喚起により対処可能である。なお、実薬の投与期間が 26 週間の試験では、投与終了後の基礎疾患の悪化は認められなかった。

以上のように、国内に適切な医薬品がなく、本剤のベネフィットがリスクを明らかに上回ることから、小児期の神経発達症に伴う入眠困難治療における第一選択薬に位置づけられ、治療方法の改善に寄与するものとする。

2.5.7 参考文献

- ¹ 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.
- ² 鷺見聡. 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.
- ³ 高橋智, 石川衣紀, 田部絢子. 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.
- ⁴ 松澤重行. 発達障害と睡眠障害. 精神科. 2014 Jun;24(6):637-43.
- ⁵ Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SMW, Cornish KM. 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 清水徹男. 睡眠障害の診断と分類(ICSD-3). Advances in Aging and Health Research. 2016 Mar:71-9.
- ⁹ 福水道郎. 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.
- 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 Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2015 Mar;19(2):122-33.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. 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.
- ¹⁵ Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. J Biol Rhythms. 2002 Apr;17(2):181-93.
- ¹⁶ Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. Ann Intern Med. 1995 Aug 15;123(4):274-7.
- ¹⁷ 田中学, 望月美佳, 浜野晋一郎, 杉山延喜, 奥山眞紀子, 山下淳, et al. 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.
- ¹⁸ 鷺見聡, 宮地泰士, 谷合弘子, 石川道子. 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.
- ¹⁹ 奈良間美保, 荒木暁子, 荒屋敷亮子. 第2章 PSI 育児ストレスインデックスー日本版 Parenting Stress Indexー. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, 33-54.
- ²⁰ 荒木暁子. 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. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, 76-82.

- ²¹ 小野善郎. 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. 小野善郎著. じほう, 2006, 95-106.
- ²² Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. 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.
- ²³ Armstrong KL, Van Haeringen AR, Dadds MR, Cash R. Sleep deprivation or postnatal depression in later infancy: separating the chicken from the egg. *J Paediatr Child Health.* 1998 Jun 34(3):260-2.
- ²⁴ Chavin W, Tinson S. The developing child: children with sleep difficulties. *Health Visit.* 1980 Nov 53(11):477-80.
- ²⁵ 石崎朝世. 子どもの眠り 睡眠障害と薬物療法. *小児内科.* 2017 Aug 49(8):1114-1117.