

melatonin（JAN）

メラトニン

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

119

【基本電子添文】メラトベル顆粒小児用・錠小児用2025年3月改訂

【製品】 規制等：[処方]，[保険通知] 《メラトベル顆粒小児用0.2% 2020.03.25承認》
メラトベル Melatobel 顆粒小児用0.2% 錠小児用1・2mg（ノールファーマ）

【組成】 〔顆粒〕：0.2%
〔錠剤〕：1錠中1mg，2mg

【効能・効果】 小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善
効能関連注意 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 ②入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導や，可能な場合には行動療法的治療を実施し，入眠潜時の延長のある患者に投与する ③6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）（特定背景関連注意⑤参照）。※：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，Fifth Edition

【用法・用量】 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，適宜増減するが，1日1回4mgを超えない

用法関連注意 ①本剤は，就寝の直前に服用させる。また，服用して就寝した後，睡眠途中において一時的に起床して作業等をする可能性があるときには服用させない 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 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（薬物動態②a参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者（相互作用①，薬物動態⑦a参照）

【重要な基本的注意】 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現れることがあるので，中止する際には患者の状態を慎重に観察する 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中止を考慮し，漫然と投与しない。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，継続の必要性について検討する（臨床成績①②参照） ③眠気，めまい等が現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。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 【特定背景関連注意】 ①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（薬物動態⑥a参照） ②肝機能障害患者：本剤の血中濃度が上昇し，作用が強く現れるおそれがある。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（薬物動態⑥b参照） ③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。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 ④授乳婦：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。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている ⑤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（効能関連注意③参照）

【相互作用】 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（薬物動態④参照）

①併用禁忌

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） （禁忌②，薬物動態⑦a参照）	本剤の血中濃度が上昇し，作用が強く現れるおそれがある	本剤の主要代謝酵素CYP1A2及びCYP2C19を強力に阻害し，本剤の代謝が抑制される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤・キノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン）等	本剤の血中濃度が上昇し，作用が強く現れるおそれがある	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 （薬物動態⑦b参照）	本剤の血中濃度が上昇し，作用が強く現れるおそれがある	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 （薬物動態⑦c参照）	本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱するおそれがある	本剤の主要代謝酵素CYP1A2を誘導し，本剤の代謝が促進される

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
代謝及び栄養		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

【その他の注意】 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 【取扱い上の注意】 ①〔顆粒〕 ボトル包装品を分包した場合は、遮光して保存する ②〔錠剤〕 PTPシートから取り出した後は、遮光して保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：〔顆粒〕 2年、〔錠剤〕 30ヵ月 【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

【薬物動態】 (*¹：承認用量は、1日通常1mg、最大4mgの単回経口投与。*²：Cockcroft-Gault式による) ①血中濃度 ③単回投与（健康成人）：0.2mg*¹及び1mgを男性6例、5mg*¹を男性及び女性各6例に空腹時に単回経口投与時、血清中濃度の薬物動態パラメータは次表のとおり〔（）内は標準偏差〕、濃度推移は電子添文参照

投与量* 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	1,920 (1,167)	0.32 (0.22)	2,225 (1,260)	1.41 (0.42)
5mg	10,315 (5,286)	0.28 (0.11)	9,810 (4,057)	1.13 (0.34)

③単回投与（幼児及び小児）：0.04mg/kg*¹を2～5歳の6例（投与量0.5～0.9mg/body*¹）及び6～15歳の6例（投与量0.8～3.3mg/body*¹）に単回経口投与時、血清中濃度の薬物動態パラメータは次表のとおり〔（）内は標準偏差〕、濃度推移は電子添文参照

年齢	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-3h} (pg・h/mL)	t _{1/2} (hr)
全年齢	2,574 (982)	0.33 (0.12)	3,819 (1,064)	2.70 (5.11)
2～5歳	2,902 (1,027)	0.33 (0.13)	4,027 (993)	1.39 (1.46)
6～15歳	2,246 (900)	0.33 (0.13)	3,612 (1,183)	4.01 (7.16)

④生物学的同等性試験：健康成人男性48例に2mg錠1錠及び0.2%顆粒1g（いずれもメラトニンとして2mg）をクロスオーバー法により絶食時に単回経口投与時の血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり〔（）内は標準偏差〕。C_{max}及びAUC_tの対数の平均値の差について90%信頼区間はlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることを確認。1mg錠は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、2mg錠を標準製剤としたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた

製剤	C _{max} (pg/mL)	AUC _t (pg・hr/mL)
2mg錠	5,099.32 (3,565.65)	4,172.39 (2,890.04)
0.2%顆粒	5,267.35 (3,927.82)	4,452.34 (2,806.60)

⑤吸収 ③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、1mgを空腹時又は食後に単回経口投与時、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（用法関連注意③参照） ④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、本剤経口投与時のバイオアベイラビリティは2.5～33% ⑤分布：本剤の*in vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は、0.0928～197ng/mLの濃度範囲で約53%。本剤の静注から求めた分布容積は0.98～1.2L/kgであり、血漿容積と比べて大きかった ⑥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（相互作用参照） ⑦排泄：主要代謝物である6-SMTは、腎臓

から尿中排泄される。0.2～5mg*¹を健康成人に投与時、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 ⑧特定の背景を有する患者 ③腎機能障害患者：腎機能別に分けた4群（eGFR*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（特定背景関連注意①参照） ④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。また、肝硬変患者に本剤を静注時、健康成人と比較して血清中本剤のt_{1/2}は2.1～2.2倍に延長したとの報告がある（特定背景関連注意②参照） ⑤薬物相互作用 ③フルボキサミンマレイン酸塩：健康成人に本剤5mg*¹の経口投与の3時間前にフルボキサミン50mgを投与時、本剤のC_{max}が1,074 ± 507%、AUCが1,635 ± 1,023%に増加したとの報告がある。t_{1/2}は単独投与時で9.4 ± 2.5時間、併用投与時で13.4 ± 10.7時間（禁忌②、相互作用①参照） ④カフェイン：健康成人に本剤6mg*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を経口投与時、本剤のC_{max}が137%、AUCが120%増加したとの報告がある（相互作用②参照） ⑤喫煙：喫煙者を7日間禁煙させ本剤25mg*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（相互作用②参照） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 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（66例）の中央値が-5.0分であったのに対して、顆粒剤1mg群（65例）及び4mg群（65例）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）。本剤投与時の副作用は、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）〕。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）（重要な基本的注意②参照） 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、顆粒剤を最大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（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）（重要な基本的注意②参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：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 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時、本剤は入眠までの時間を短縮させた

【性状】 メラトニンは白色～明るい灰黄色の結晶性の粉末である。融点：116.0～118.5℃

【備考】 再審査期間中（2020年3月25日から8年）

【保険通知】 令和2年5月19日保医発0519第3号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について メラトベル顆粒小児用0.2%
本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「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。」及び「入床を一定の時間帯にするなどの睡眠衛生指導や、可能な場合には行動療法的治療を実施し、入眠潜時の延長のある患者に投与すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること