

## 抗ヘルペスウイルス剤

アメナメビル錠

処方箋医薬品<sup>注)</sup>アメナリーフ<sup>®</sup>錠 200mgAmenalief<sup>®</sup> Tablets

承認番号	22900AMX00584000
販売開始	2017年9月

貯法：室温保存  
有効期間：48箇月

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)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 リファンピシンを投与中の患者[10.1、16.7.1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

有効成分	1錠中 アメナメビル 200mg
添加剤	ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄

## 3.2 製剤の性状

性状	淡黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
大きさ 質量	短径：約7.9mm 長径：約15.0mm 厚さ：約5.7mm 質量：約536mg		
識別コード	MA211(PTPに表示)		

## 4. 効能・効果

## 帯状疱疹

## 6. 用法・用量

通常、成人にはアメナメビルとして1回400mgを1日1回食後に経口投与する。

## 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。なお、目安として皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。  
7.2 本剤は、原則として7日間使用すること。改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、速やかに他の治療に切り替えること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 免疫機能の低下を伴う患者

悪性腫瘍や自己免疫性疾患など免疫機能の低下を伴う患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

## 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(マウス)において胎盤に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.6 授乳婦

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(マウス)において乳汁に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。[16.6.4参照]

## 10. 相互作用

アメナメビルはCYP3Aで代謝される。またCYP3A及び2B6を誘導する<sup>2)</sup>。[16.4参照]

## 10.1 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
リファンピシン(リファジン) [2.2、16.7.1参照]	相互に血中濃度が低下し、本剤及びこの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤及びこの薬剤のCYP3A誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。

## 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
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、プロチゾラム、ニフェジピン等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP3Aを阻害する薬剤 リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害すると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファブチン、カルバマゼピン、フェニバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	相互に血中濃度が低下し、本剤及びこれらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。
CYP2B6の基質となる薬剤 エファビレンツ	この薬剤の血中濃度が低下し、この薬剤の作用を減弱するおそれがある。	本剤のCYP2B6誘導作用によりCYP2B6の基質となる薬剤の代謝が促進されると考えられる。

## 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。

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 多形紅斑(頻度不明)

## 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		薬疹(紅斑、湿疹、発疹等)	
精神神経系			味覚異常、頭痛、傾眠、めまい
腎臓	NAG増加、 $\alpha$ 1ミクログロブリン増加	BUN増加、尿中蛋白陽性	血中クレアチニン増加

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	FDP増加	好塩基球数増加、好酸球数増加、リンパ球数増加、赤血球数減少、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加	ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、貧血
肝臓		ALP増加、肝機能異常、肝機能検査異常、肝酵素上昇、ALT増加、直接ビリルビン増加、血中ビリルビン増加	γ-GTP増加、AST増加
消化器		下痢、胃炎、悪心	腹部不快感、腹痛、便秘、放屁、嘔吐、口渴、食欲減退
循環器	QT延長	高血圧、血圧上昇、ST上昇	心拍数増加
その他		血中尿酸増加、尿糖陽性、歯周炎、歯膿瘍、アミラーゼ増加、血中クロール減少	倦怠感、血中カリウム増加、浮腫、発熱、鼻咽頭炎、四肢痛、血中コレステロール増加、総蛋白減少

## \* 13. 過量投与

### 13.1 処置

本剤は血液透析により一部除去される。[16.6.2参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人(各6例)にアメナメビル100、300、600mgを空腹時に単回経口投与したとき<sup>3)</sup>、アメナメビルの薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>3)</sup>。

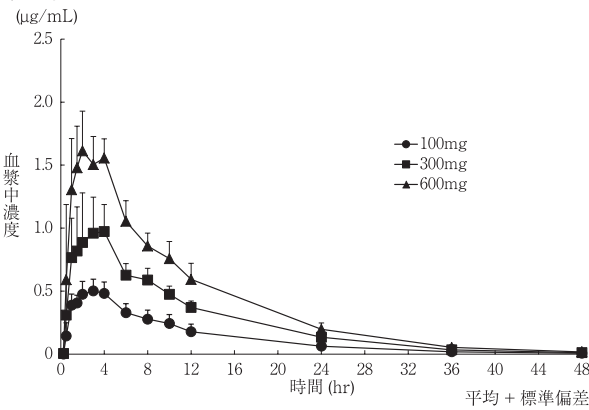


図 単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
100	5.87 ± 1.67	0.53 ± 0.08	2.17 ± 0.75	7.09 ± 1.40
300	11.72 ± 1.92	1.04 ± 0.26	3.17 ± 0.75	6.88 ± 0.56
600	18.71 ± 2.96	1.68 ± 0.22	3.00 ± 1.10	6.86 ± 0.62

平均 ± 標準偏差

#### 16.1.2 反復投与

健康成人(各6例)に朝食後アメナメビル300、600mgを1日1回、7日間反復経口投与したとき<sup>3)</sup>、アメナメビルの薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>3)</sup>。

表 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	日数	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
300	1日目	15.93 ± 4.42	1.26 ± 0.36	3.92 ± 1.43	7.67 ± 0.66
	7日目	15.57 ± 4.29	1.32 ± 0.38	3.67 ± 0.82	6.58 ± 0.55
600	1日目	26.08 ± 8.57	1.98 ± 0.46	4.67 ± 1.04	7.63 ± 0.65
	7日目	22.45 ± 6.03	1.93 ± 0.37	3.83 ± 0.41	6.37 ± 0.32

平均 ± 標準偏差

### 16.1.3 母集団薬物動態解析

帯状疱疹患者から得られたアメナメビルの血漿中薬物濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。アメナメビル400mgを投与された帯状疱疹患者の定常状態における薬物動態パラメータの推定値は、C<sub>max</sub>が<sup>3)</sup>1.94µg/mL、AUCが22.94µg·h/mLであった<sup>4)</sup>。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人(24例)に本剤800mgを空腹時に投与したとき<sup>3)</sup>、アメナメビルのC<sub>max</sub>及びAUCは食後投与と比較してそれぞれ約0.64倍及び0.52倍に減少した<sup>3)</sup>(外国人データ)。

### 16.3 分布

*In vitro*試験において、アメナメビルを50~5000ng/mLの濃度範囲でヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、約75%であり、主にアルブミンと結合した<sup>5)</sup>。また、50~5000ng/mLの濃度範囲でヒト血液に添加したときの血球移行率は、46.7~49.5%であった<sup>6)</sup>。

### 16.4 代謝

アメナメビルは主にCYP3Aによって代謝され、ジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化された代謝物が生成する<sup>2)</sup>。[10.参照]

### 16.5 排泄

健康成人(6例)に<sup>14</sup>C-アメナメビル200mgを単回経口投与したとき<sup>3)</sup>、投与後168時間までの放射能排泄率は、糞中74.6%、尿中20.6%であった<sup>7)</sup>(外国人データ)。

また、健康成人(各6例)にアメナメビルを1200mg、2400mgを単回経口投与したとき<sup>3)</sup>、未変化体の累積尿中排泄率は4.6%及び5.8%であり、その主な代謝物の累積尿中排泄率は4.8%及び6.5%であった<sup>8)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### \* 16.6.1 腎機能障害患者

クレアチンクリアランス値の低下が軽度、中等度、高度の腎機能障害患者(各8例)に本剤400mgを単回経口投与したとき、健康成人(9例)と比較して、アメナメビルのAUC<sub>inf</sub>が軽度障害では20%、中等度障害では35%、高度障害では78%高値であり、経口クリアランスではそれぞれ18%、19%、43%低値であった。一方で、腎機能障害はアメナメビルのC<sub>max</sub>には影響を及ぼさなかった<sup>9)</sup>(外国人データ)。  
健康成人：Ccr>80mL/min、軽度：50≤Ccr≤80mL/min、中等度：30≤Ccr<50mL/min、高度：Ccr<30mL/min

#### \* 16.6.2 血液透析患者

血液透析患者(クレアチンクリアランス中央値5.9mL/min、最小値~最大値3.7~9.2mL/min、9例)に本剤400mgを単回投与し、投与24時間後から4時間の透析を実施したとき、アメナメビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>(平均値±標準偏差)はそれぞれ1.59±0.44µg/mL及び23.89±8.40µg·h/mLであった。ダイアライザによる除去率(平均値±標準偏差)は30.7±4.8%であったが、透析中の血漿中アメナメビルの消失半減期(中央値)の15.2時間は、透析前(14.7時間)及び後(12.4時間)と比較して短縮しなかった<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>。[13.1参照]

#### 16.6.3 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B、8例)に、本剤400mgを単回経口投与したとき、健康成人(8例)に比べて、アメナメビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はそれぞれ91.0%、95.7%であった<sup>9)</sup>(外国人データ)。

#### 16.6.4 高齢者

健康非高齢者(20歳以上45歳未満、各6例)と健康高齢者(65歳以上80歳未満、各6例)にアメナメビルとして300mg又は600mgを経口投与したとき<sup>3)</sup>のアメナメビルの薬物動態パラメータは、300mg群では年齢による影響を受けなかったが、600mg群では高齢者では非高齢者より血漿中濃度が1日目及び7日目でそれぞれ18%、10%高値であり、腎クリアランスがそれぞれ21%ずつ低値であった<sup>3)</sup>。[9.8参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 臨床薬物相互作用試験

健康成人に本剤と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は次のとおりであった<sup>12)~14)</sup>(外国人データ)。[2.2、10.1、10.2参照]。

表 アメナメビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬剤名	アメナメビル投与量	例数	併用薬薬物動態パラメータ比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
ミダゾラム 7.5mg単回経口投与	400mg1日1回 10日間経口投与	18	0.68 [0.59, 0.78]	0.51 [0.47, 0.56]
モンテルカスト 10mg単回経口投与	400mg 単回経口投与	24	1.22 [1.15, 1.29]	1.22 [1.16, 1.28]
ブプロピオン 150mg単回経口投与	400mg1日1回 10日間経口投与	24	0.84 [0.78, 0.91]	0.84 [0.79, 0.90]
ワルファリン 25mg単回経口投与	400mg1日1回 17日間経口投与	15 <sup>b)</sup>	1.08 [1.02, 1.15]	0.92 [0.89, 0.96]

a) 最小二乗幾何平均の比、本剤及び併用薬剤投与時/併用薬剤投与時  
b) 併用例数、併用なしは17例

表 併用薬がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬剤名	アメナメビル投与量	例数	アメナメビル薬物動態パラメータ比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
シクロスポリン 100mg1日2回8日間 (8日目は1日1回) 経口投与	400mg 単回経口投与	24	0.66 [0.59, 0.74]	0.82 [0.73, 0.91]
リトナビル 600mg単回経口投与	400mg 単回経口投与	24	1.36 [1.24, 1.51]	2.60 [2.34, 2.89]
リファンピシン 600mg1日1回9日間 経口投与	400mg 単回経口投与	22	0.42 [0.37, 0.49]	0.17 [0.15, 0.19]
ケトコナゾール 400mg1日1回11日間 経口投与	400mg 単回経口投与	22	1.30 [1.17, 1.45]	2.58 [2.32, 2.87]

a) 最小二乗幾何平均の比、本剤及び併用薬剤投与時/本剤投与時

### 16.7.2 *In vitro*試験

アメナメビルは*in vitro*での検討において、BCRP、MATE1、MATE2-K及びURAT1に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度はそれぞれ94.6、39.1、47.0及び>100μmol/Lであった<sup>15)</sup>。

注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアメナメビルとして1回400mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

## 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Ⅲ相試験

帯状疱疹による皮疹出現後72時間以内の患者における本剤(400mgを1日1回朝食後に7日間経口投与)の有効性及び安全性を検査することを目的とした、バラシクロビル塩酸塩(1000mgを1日3回毎食後に7日間経口投与)を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>16)、17)</sup>の結果は次のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合(新皮疹形成停止率)について、バラシクロビル塩酸塩に対する本剤の非劣性が検証された(非劣性マージン10%)。

副作用は、本剤400mg群で10.0%(25/249例)で認められた。主な副作用は、フィブリン分解産物増加2.0%(5/249例)、心電図QT延長1.6%(4/249例)、α1ミクログロブリン増加1.2%(3/249例)、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加1.2%(3/249例)であった。

表 帯状疱疹患者における有効性(FAS)

	本剤400mg群 (243例)	バラシクロビル 塩酸塩群 (245例)
投与開始4日目までの 新皮疹形成停止率(%)	81.1	75.1
バラシクロビル塩酸塩群との 群間差(%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	7.1 [-0.2, 14.4]	-
新皮疹形成停止までの日数(日) <sup>b)</sup>	4	4
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	1.06 [0.88, 1.28]	-

	本剤400mg群 (243例)	バラシクロビル 塩酸塩群 (245例)
完全癒化までの日数(日) <sup>b)</sup>	9	8
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	0.99 [0.82, 1.20]	-
治癒までの日数(日) <sup>b)</sup>	11	11
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	1.02 [0.84, 1.23]	-

a) 皮疹発現から治験薬投与開始までの時間(24時間以下・24時間超48時間以下・48時間超72時間以下)及び年齢(65歳未満・65歳以上)を層としたMantel-Haenszel法により調整

b) 中央値

c) 皮疹発現から治験薬投与開始までの時間(24時間以下・24時間超48時間以下・48時間超72時間以下)を層とした層別Cox比例ハザードモデル

## 17.3 その他

### 17.3.1 QT延長の影響

健康成人(40例)に本剤400mg、1200mg又は2400mgを単回経口投与したとき<sup>18)</sup>の心電図に対する影響を評価した結果、本剤はQTc間隔の延長を示さなかった<sup>18)</sup>。

注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはアメナメビルとして1回400mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アメナメビルは、ヘルペスウイルスのヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を阻害することにより、ヘルペスウイルスのDNA複製を阻害する。単純ヘルペスウイルス1型のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を、それぞれ0.078μmol/L(50%阻害濃度)、0.1μmol/L及び0.03μmol/L以上の濃度で阻害した<sup>19)</sup>。また、水痘・帯状疱疹ウイルスのDNA複製を0.03μmol/L以上の濃度で阻害した<sup>19)</sup>。

### 18.2 抗ウイルス作用

水痘・帯状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス作用(培養細胞におけるウイルス増殖抑制作用)を示し、そのEC<sub>50</sub>値は0.038~0.10μmol/Lであった<sup>19)</sup>。また、水痘・帯状疱疹ウイルスのアシクロビル低感受性株に対して抗ウイルス活性を維持し、交差耐性は認められなかった<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アメナメビル(Amenamevir) (JAN)

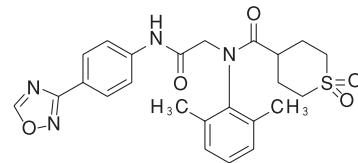
化学名：N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：482.55

性状：白色～微黄白色又は淡褐色の結晶又は粉末である。アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## 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

PTP：14錠[14錠×1]

## 23. 主要文献

- 社内資料：胎盤移行性・乳汁移行性試験(マウス)(2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.4.1、2.6.4.6.3.1) [G4310011]
- 社内資料：代謝に関与するCYP分子種の検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認、CTD2.6.4.5.1.4、2.6.4.5.2.1、2.6.4.7.1.1) [G4310010]
- Kusawake T., et al.: Adv. Ther. 2017; 34(12): 2625-2637 [G4310118]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(2017年7月3日承認、CTD2.5.3.1.4) [G4310016]

- 5) 社内資料：たん白結合に関する薬物動態試験(*in vitro*) (2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.2) [G4310009]
- 6) 社内資料：血球移行性に関する薬物動態試験(*in vitro*) (2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.3.1) [G4310007]
- 7) Kato K., et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2019; 8(5): 595-602[11111111-1930]
- 8) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.4) [G4310012]
- 9) Kusawake T., et al. : Adv. Ther. 2017; 34(12): 2612-2624 [D431009]
- 10) Tsuruoka S., et al. : Adv. Ther. 2020; 37(7): 3234-3245 [20201125-1001, 20201015-0007]
- 11) 社内資料：血液透析患者を対象とした単回投与試験[20201021-1001]
- 12) Adeloje T., et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2018; 7(8): 844-859[20190630-0002]
- 13) Kusawake T., et al. : Adv. Ther. 2017; 34(11): 2466-2480 [G4310190]
- 14) Dennison J., et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2018; 7(8): 860-870[20180615-0003]
- 15) 社内資料：トランスポーターに関する試験(2017年7月3日承認、CTD2.6.4.7.3) [G4310008]
- 16) Kawashima M., et al. : J. Dermatol. 2017; 44(11): 1219-1227 [D431005]
- 17) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.22.2.4) [G4310015]
- 18) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.20) [G4310027]
- 19) Chono K., et al. : J. Antimicrob. Chemother. 2010; 65: 1733-1741[G2970735]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター  
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1  
TEL : 0120-12-2834

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売

 **maruho** マルホ株式会社  
大阪市北区中津1-5-22