2025 年 7 月改訂（第 12 版）

日本標準商品分類番号　87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗ヘルペスウイルス剤
アメナメビル　錠

アメナリーフ®錠 200mg

Amenalief®Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中アメナメビル 200mg
一般名	和名：アメナメビル（JAN） 洋名：Amenamevir（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017 年 7 月 3 日 薬価基準収載年月日：2017 年 8 月 30 日 販売開始年月日：2017 年 9 月 7 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社　製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9 時 30 分～17 時 30 分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2023 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987213126013

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ. 製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10.容器・包装 7
11.別途提供される資材類 7
12.その他 7

Ⅴ. 治療に関する項目 8
1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 35
2. 薬理作用 35

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 40
1. 血中濃度の推移 40
2. 薬物速度論的パラメータ 44
3. 母集団（ポピュレーション）解析 45
4. 吸収 45
5. 分布 45
6. 代謝 48
7. 排泄 49
8. トランスポーターに関する情報 49
9. 透析等による除去率 49
10.特定の背景を有する患者 49
11.その他 54

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 55
1. 警告内容とその理由 55
2. 禁忌内容とその理由 55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 56
5. 重要な基本的注意とその理由 56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 56
7. 相互作用 59
8. 副作用 61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 66
10.過量投与 66
11.適用上の注意 67
12.その他の注意 67

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 68
1. 薬理試験 68
2. 毒性試験 68

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 70
1. 規制区分 70
2. 有効期間 70
3. 包装状態での貯法 70
4. 取扱い上の注意 70
5. 患者向け資材 70
6. 同一成分・同効薬 70
7. 国際誕生年月日 70
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 70
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 70
10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 70

11.再審査期間 71
12.投薬期間制限に関する情報 71
13.各種コード 71
14.保険給付上の注意 71

Ⅺ. 文献 72
1. 引用文献 72
2. その他の参考文献 73

Ⅻ. 参考資料 74
1. 主な外国での発売状況 74
2. 海外における臨床支援情報 74

ⅩⅢ. 備考 75
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 75
2. その他の関連資料 76

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメナリーフ錠は、本邦でアステラス製薬株式会社により創製された非核酸類似体のアメナメビルを有効成分とする経口抗ヘルペスウイルス薬である。

アメナメビルは、ヘルペスウイルス DNA の複製に必須の酵素であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体※の活性を阻害することで、二本鎖 DNA の開裂及び RNA プライマーの合成を抑制し、抗ウイルス作用を示す[1)]。一方、本邦で承認されたアメナメビル以外の経口抗ヘルペスウイルス薬は核酸類似体であり、デオキシグアノシン三リン酸と競合的に拮抗してウイルス DNA の複製を阻害することで抗ウイルス作用を示す。このように、アメナメビルは、核酸類似体の経口抗ヘルペスウイルス薬と作用機序が異なり、アシクロビルと交差耐性を示さないと考えられる[1)]。

アメナメビルは、水痘・帯状疱疹ウイルス（以下、VZV）及び単純ヘルペスウイルス（以下、HSV）に対して高い抗ウイルス活性を有することが確認されており（*in vitro*）[1)]、マルホ株式会社は、アステラス製薬株式会社より国内外の開発権を取得し、開発を進めた。

本邦で実施した帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の結果、1 日 1 回 400 mg 食後投与での有効性が示された。また、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断されたことから、2017 年 7 月に「帯状疱疹」の適応症で製造販売承認を取得した。

さらに、再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験及び再発性の性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験の結果、本剤 1200 mg 食後単回投与での有効性が検証され、安全性が確認されたことから、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 2 月に「再発性の単純疱疹※※」の適応症で承認された。

※DNA ヘリカーゼ、DNA プライマーゼ及び DNA 依存的 ATPase の活性を有する酵素複合体

※※効能・効果に関連する注意

〈再発性の単純疱疹〉

5.1 単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状及び病歴に基づき確認すること。

5.2 患部の違和感、灼熱感、そう痒等の初期症状を正確に判断可能な患者に処方すること。

5.3 口唇ヘルペス又は性器ヘルペス以外の病型に対する臨床試験は実施されていない。［17.1.2、17.1.3 参照］

2. 製品の治療学的特性

(1) アメナメビルは、ウイルスの DNA 複製に必須であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を直接阻害する。（「Ⅵ.2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(2) アメナメビルは、VZV、HSV-1 及び HSV-2 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 50%有効濃度（EC_{50}）はそれぞれ 0.038～0.10 μmol/L、0.016～0.042 μmol/L、及び 0.023～0.12 μmol/L であった（*in vitro*）。（「Ⅵ.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) アメナメビルは、核酸類似体の経口抗ヘルペスウイルス薬と作用機序が異なり、アシクロビルと交差耐性を示さない（*in vitro*）。（「Ⅵ.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(4) アメナメビルは、腎機能に応じた用量調節は不要である。（「Ⅴ.3.用法及び用量」、「Ⅶ.10.（3）腎機能障害患者における単回投与試験」の項参照）

(5) 帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、投与開始 4 日目までに新皮疹形成停止が認められた患者の割合は 81.1%（243 例中 197 例）であり、有効性が確認された。（「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(6) 帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例 317 例中 46 例（14.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。
主な副作用は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 9 例（2.8%）、α1 ミクログロブリン増加 6 例（1.9%）、フィブリン分解産物増加 5 例（1.6%）、心電図 QT 延長 4 例（1.3%）であった。（承認時）
（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

(7) 再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、口唇ヘルペスのすべての病変部位

が治癒するまでの時間の中央値は、本剤群が 5.1 日、プラセボ群が 5.5 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.43 日［−0.92 - 0.06 日］であった。Cox 比例ハザード回帰分析によるプラセボ群に対する本剤群のハザード比［95%信頼区間］は 1.24［1.06 - 1.46］であり、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ（*P*=0.0085）、プラセボ群に対する優越性が検証された。（「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(8) 再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、本剤群が 4.0 日、プラセボ群が 5.1 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−1.05 日［−1.74 - 0.36 日］であった。また、Cox 比例ハザード回帰分析によるプラセボ群に対する本剤群のハザード比［95%信頼区間］は 1.60［1.19 - 2.15］であり、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ（*P*=0.0018）、プラセボ群に対する優越性が検証された。（「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

(9) 再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第 III 相試験及び再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第 III 相試験の 2 試験を併せた安全性評価対象例 545 例中 44 例（8.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、α1 ミクログロブリン増加 10 例（1.8%）であった。（効能・効果追加承認時）（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

(10) 重大な副作用として、多形紅斑（頻度不明）があらわれることがある。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ.6.RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2023 年 2 月 24 日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「Ⅰ.6.RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
多形紅斑	・ 腎障害 ・ 心血管系事象 ・ 血小板減少 ・ 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での帯状疱疹における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アメナリーフ®錠 200 mg

(2) 洋名

Amenalief® Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アメナメビル（JAN）

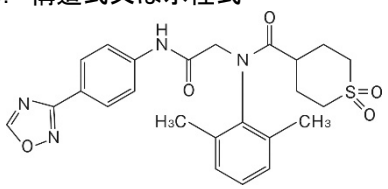
(2) 洋名（命名法）

Amenamevir（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{26}N_4O_5S$

分子量：482.55

5. 化学名（命名法）又は本質

N-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：ASP2151、M5221、YM-372151、Y15L、AS1690454-00（開発番号）

略　　号：AMNV

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微帯黄白色又は淡褐白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 217°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

水にほとんど溶けないため、該当しない

(6) 分配係数

Log P（1-オクタノール/水）＝ 2.0

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH		ポリエチレン袋2重/アルミラミネート袋/ファイバードラム	60箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		ポリエチレン袋2重/アルミラミネート袋/ファイバードラム	6箇月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	褐色ガラス瓶/開放	3箇月	規格内
	温度	60°C	褐色ガラス瓶/開放	3箇月	規格内
	湿度	40°C/75%RH	褐色ガラス瓶/開放	3箇月	規格内
	光	25°C/60%RH D65ランプ 1000 lux	直接曝光	120万lux·hr	わずかな性状の変化を認めた（規格内）
			遮光		規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1）紫外可視吸光度測定法

2）赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

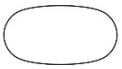
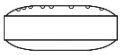
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	大きさ・質量	表面	裏面	側面
アメナリーフ錠200 mg	短径：約7.9 mm 長径：約15.0 mm 厚さ：約5.7 mm 質量：約536 mg			

性状：淡黄色のフィルムコーティング錠

(3) 識別コード

MA211（錠剤に刻印及び PTP シートに表示）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

1 錠中アメナメビルを 200 mg 含有

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の分解生成物である

6. 製剤の各種条件下における安定性 [2)]

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH		PTP包装	48箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		PTP包装	6箇月	規格内
苛酷試験	温度	60°C	PTP包装	3箇月	規格内
	光	D65ランプ 1000 lux	直接曝光	120万lux·hr	規格内
			遮光		規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、溶出性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行う

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：14 錠［14 錠×1］、6 錠［6 錠×1］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

アメナリーフ錠 200 mg PIT※専用携帯ケース

※Patient Initiated Therapy : あらかじめ処方された薬剤を初期症状に基づき患者判断で服用開始する治療方法

請求先：医薬情報担当者又は製品情報センター

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○帯状疱疹
○再発性の単純疱疹

（解説）
本剤は、アメナメビルを有効成分とする非核酸類似体の抗ヘルペスウイルス薬である。
帯状疱疹を対象としてバラシクロビル塩酸塩（以下、VACV）錠を対照薬とした第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）を行ったところ、有効性の主要評価項目について非劣性が検証され、安全性も問題となる有害事象は認められなかったことから、「帯状疱疹」を効能・効果に設定した。
さらに、再発性の単純疱疹の代表的な病型である再発性の口唇ヘルペス又は性器ヘルペス患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（M522101-J14 試験 [4]及び M522101-J13 試験 [5]）を行ったところ、いずれの試験でも有効性の主要評価項目についてプラセボに対する優越性が検証され、有害事象並びにその発現割合及び重症度は帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の結果を超えるものではなかったことから、「再発性の単純疱疹」を効能・効果に追加した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意
〈再発性の単純疱疹〉
5.1 単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状及び病歴に基づき確認すること。
5.2 患部の違和感、灼熱感、そう痒等の初期症状を正確に判断可能な患者に処方すること。
5.3 口唇ヘルペス又は性器ヘルペス以外の病型に対する臨床試験は実施されていない。［17.1.2、17.1.3 参照］

（解説）
5.1 、5.2 臨床試験の規定及び類薬の添付文書を参考に設定した。
5.3 国内第Ⅲ相臨床試験の対象とした病型に基づいて記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈帯状疱疹〉
通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
〈再発性の単純疱疹〉
通常、成人にはアメナメビルとして 1200 mg を食後に単回経口投与する。

（解説）
本剤は食事の影響を受けるため、食後に経口投与する。（「Ⅶ.1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈帯状疱疹〉
日本人帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（15L-CL-221 試験 [6]）では、アメナメビル 1 回 100 mg、200 mg 又は 400 mg の 1 日 1 回 7 日間投与群と VACV 錠 1 回 1000mg の 1 日 3 回 7 日間投与群のランダム化二重盲検比較試験を実施した。その結果、アメナメビル 400mg 群が最も高い新皮疹形成停止率を示し、アメナメビル 400 mg 群及び 200 mg 群が VACV 群に対する非劣性を示したことから、第Ⅲ相臨床試験の用法・用量として、アメナメビル 400 mg 及び 200 mg 1 日 1 回 7 日間投与を選択した。
第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）において、VACV 群に対するアメナメビル 400 mg 群の非劣性が検証されたことから、本剤の推奨用量を 400 mg、1 日 1 回と設定した。

〈再発性の単純疱疹〉
米国で実施した再発性の性器ヘルペス患者を対象とした第Ⅱ相試験（15L-CL-101 試験 [7]）では、アメナメビル 1 回 100 mg、200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 3 日間、並びに 1200 mg を単回投与する用量が選択された。その結果、治癒するまでの時間（中央値）はアメナメビル 1200 mg 単回投与で最も早く、プラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は、1.72［1.16 - 2.55］であり、統計学的に有意

な差が認められた（*P*=0.007）。アメナメビル投与群の有害事象の発現割合に用量相関は見られなかった。また、日本人を対象とした単回投与試験（M522101-J21 試験 [8]）及び QT/QTc 試験（M522101-J22 試験 [9]）では、単回の投与量として 2400 mg までの忍容性及び安全性が確認されている。以上より、再発性の性器ヘルペス患者を対象とした第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験 [5]）では、本剤 1200 mg の単回投与を選択した。また、i*n vitro* でのアメナメビルの HSV-1 に対する EC_{50} 値は、HSV-2 と比較して約 1/2 の値であることから、主に HSV-2 が関与する再発性の性器ヘルペス患者に対して有効性が認められた 1200 mg 単回投与であれば、主に HSV-1 が関与する再発性の口唇ヘルペス患者に対しても有効性が期待できることから、再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした第Ⅲ相試験（M522101-J14 試験 [4]）では、M522101-J13 試験 [5]と同様、1200 mg 単回投与を選択した。第Ⅲ相試験において、本剤の再発性の単純疱疹に対する有効性が検証され、安全性が確認されたことから、本剤の推奨用法・用量を 1200mg の食後単回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 空腹時に投与するとアメナメビルの吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、食後に服用するよう患者に指導すること。食前又は食間のタイミングで服用する必要がある場合は、軽食等を摂取した上で服用させること。［16.2.1参照］

〈帯状疱疹〉

7.2 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。

7.3 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。

〈再発性の単純疱疹〉

7.4 初期症状発現後速やかに本剤を服用することが望ましい。初期症状発現から6時間経過後に服用した患者、また口唇ヘルペスでは皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現後に服用した患者に対する有効性を裏付けるデータは得られていない。［8. 参照］

7.5 次回再発分の処方は1回分に留めること。

（解説）

7.1 帯状疱疹の初回服用や再発後単純疱疹の初期症状発現後の服用は、食事のタイミングに関係なく速やかに行うことが望ましいことから、食前又は食間のタイミングで服用する場合は軽食等を摂取するよう注意喚起した。なお、食後投与に関する注意は効能によらず留意すべきことから、効能共通の注意事項として設定した。

7.2 ウイルスの DNA 複製を抑制する薬剤である抗ウイルス剤は、ウイルスが盛んに増殖している早い時期、すなわち、紅斑期や水疱期の帯状疱疹に使用すべきであるといわれている [10]。本剤もウイルスの DNA の複製を抑制することから、発病早期に投与を開始すること。

7.3 国内の第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）において、本剤 1 回 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与で十分な有効性が示されたことより、投与期間の目安とした。本剤投与期間中に症状の改善が見られない、あるいは、症状の悪化が認められた場合には、漫然と長期にわたり投与することは避け、速やかに他の治療法に切り替えること。

7.4 再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J13 試験 [5]）では再発の初期症状の発現後 6 時間以内に、再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J14 試験 [4]）では再発の初期症状の発現後 6 時間以内かつ皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現前に、本剤 1200 mg を食後に単回投与し、有効性が検証されたため、設定した。

7.5 次回の再発分の処方に関する注意事項として設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

国内臨床試験の一覧（承認された効能・効果以外を含む）

試験の種類・相	試験番号（資料区分）	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
安全性 薬物動態 I	15L-CL-001 （評価）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 単回投与	健康成人男性：40 例 アメナメビル：各群 6 例 プラセボ：10 例	アメナメビルカプセル 5 mg、25 mg、100 mg、 300 mg、600 mg プラセボ 前日の夕食以降絶食、単回経口
安全性 薬物動態 I	15L-CL-003 （評価）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 反復投与	健康非高齢男性（20 歳以上 45 歳未満）、健康高齢男性（65 歳以上 80 歳未満）：各年齢区分 18 例 アメナメビル：各群 6 例 プラセボ：各年齢層 6 例	アメナメビルカプセル 300 mg、600 mg プラセボ 朝食後、7 日間、経口
安全性 薬物動態 I	M522101-J21 （参考）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 単回投与	健康成人男性：18 例 アメナメビル：各群 6 例 プラセボ：6 例	アメナメビル錠 1200 mg、2400 mg プラセボ 朝食後、単回経口
TQT 試験 I	M522101-J22 （参考）	プラセボ・実薬対照 ランダム化（アメナメビル錠、プラセボ） 二重盲検 5 期クロスオーバー 非盲検下投与（モキシフロキサシン錠）	健康成人：46 例	アメナメビル錠 400 mg、1200 mg、2400 mg プラセボ モキシフロキサシン錠（実薬対照） 400 mg 朝食後、単回経口
有効性 安全性 II	15L-CL-221 （参考）	実薬対照 ランダム化 ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較	帯状疱疹患者：403 例 アメナメビル 100 mg：102 例 200 mg：102 例 400 mg： 97 例 VACV：102 例	アメナメビル錠：1 日 1 回朝食後 100 mg、200 mg、400 mg VACV 錠（カプセル充填品）： 1 日 3 回毎食後 1000 mg 7 日間、経口
有効性 安全性 III	M522101-J01 （評価）	実薬対照 ランダム化（層別割付） ダブルダミー 二重盲検 並行群間比較 非劣性検証	帯状疱疹患者：751 例 アメナメビル 200 mg：252 例 400 mg：250 例 VACV：249 例	アメナメビル錠：1 日 1 回朝食後 200 mg、400 mg VACV 錠： 1 日 3 回毎食後 1000 mg 7 日間、経口
有効性 安全性 III	M522101-J11 （参考）	プラセボ対照 ランダム化（層別割付） 二重盲検 並行群間比較 優越性検証	単純疱疹患者（口唇・顔面ヘルペス、再発性の性器ヘルペス）：468 例 アメナメビル：311 例 プラセボ：157 例	アメナメビル錠 200 mg プラセボ 朝食後、1 日 1 回 5 日間、経口
有効性 安全性 III	M522101-J12 （参考）	非対照	再発性の単純疱疹患者（口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス）：234 例 （再発した患者：96 例） カポジ水痘様発疹症患者：35 例	アメナメビル錠 200 mg 1 日 1 回 5 日間、朝食後、経口 治験薬投与により単純疱疹治癒後、再発した場合、その都度 1 日 1 回 5 日間、朝食後、経口
有効性 安全性 III	M522101-J14 （評価）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	再発性の口唇ヘルペス患者：1804 例 アメナメビル：890 例 プラセボ：914 例	アメナメビル錠 1200 mg プラセボ 再発の初期症状発現後 6 時間以内かつ皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現前に、治験薬を食後に単回経口

試験の種類・相	試験番号（資料区分）	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
有効性 安全性 Ⅲ	M522101-J13 （評価）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	再発性の性器ヘルペス患者：578 例 アメナメビル：292 例 プラセボ：286 例	アメナメビル錠 1200 mg プラセボ 再発の初期症状発現後 6 時間以内に、治験薬を食後に単回経口

本剤の承認された効能・効果は「帯状疱疹」及び「再発性の単純疱疹」である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「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。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200mgを食後に単回経口投与する。」である。

外国臨床試験の一覧

試験の種類・相	試験番号 実施国 （区分）	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
安全性 薬物動態 Ⅰ	15L-CL-002 フランス （参考）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 単回投与	健康成人男性：64 例 アメナメビル：各群 6 例 プラセボ：16 例	アメナメビルカプセル 5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg、1200 mg、1800 mg、2400 mg プラセボ 前日夕食後以降絶食、単回経口
		ランダム化 非盲検 2 期（空腹/食後） クロスオーバー	健康成人男性：各群 4 例	アメナメビルカプセル 300 mg 1 期（空腹時）→2 期（朝食後） 1 期（朝食後）→2 期（空腹時） 単回経口
バイオアベイラビリティ Ⅰ	15L-CL-006 米国 （評価）	ランダム化 非盲検 3 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男女：各 12 例	アメナメビルカプセル（空腹時） アメナメビル錠（空腹時） アメナメビル錠（朝食後） 800 mg、単回経口 空腹時：投与前 10 時間以上絶食 朝食後：投与前 10 時間以上絶食の後、朝食を摂取後
マスバランス Ⅰ	15L-CL-007 オランダ （参考）	非盲検 単回投与	健康成人男性：6 例	^{14}C 標識アメナメビル液 200 ml（アメナメビル 200 mg）前日 23 時以降絶食、単回経口
安全性 薬物動態 Ⅰ	15L-CL-019 米国 （参考）	実薬・プラセボ対照 ランダム化 ダブルダミー法 二重盲検 並行群間比較 反復投与	健康成人男女：442 例 アメナメビル：220 例 プラセボ：111 例 VACV：111 例	アメナメビル錠 400 mg プラセボ VACV カプレット（カプセル充填品）1000 mg 朝食後 1 日 1 回 28 日間、反復経口
安全性 薬物動態 Ⅰ	15L-CL-004 フランス （参考）	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 反復投与	健康成人男女：各 24 例 アメナメビル： 各用量、男女各 4 例 プラセボ：男女各 8 例	アメナメビルカプセル 200 mg、400 mg、800 mg、1200 mg プラセボ 朝食後、1 日 1 回 14 日間、反復経口
安全性 薬物動態 Ⅰ	15L-CL-013 米国 （参考）	非盲検 並行群間比較 単回投与	肝機能正常者：8 例 中等度肝機能障害患者：8 例	アメナメビル錠 400 mg 8 時間以上絶食、単回経口
安全性 薬物動態 Ⅰ	15L-CL-014 米国 （参考）	非盲検 並行群間比較 単回投与	腎機能正常者：9 例 軽度腎機能障害患者：8 例 中等度腎機能障害患者：8 例 高度腎機能障害患者：8 例	アメナメビル錠 400 mg 8 時間以上絶食、単回経口
薬物相互作用 Ⅰ	15L-CL-008 フランス （参考）	非盲検 上乗せクロスオーバー	健康成人男性：22 例	アメナメビル錠 400 mg 投与開始日、10 日目、朝食後、経口 ケトコナゾール錠 400mg 3～13 日目、朝食後、経口

試験の種類・相	試験番号 実施国 （区分）	デザイン	対象被験者 症例数	用法・用量 投与期間
薬物相互作用 I	15L-CL-009 フランス （参考）	非盲検 上乗せクロスオーバー	健康成人男性：22 例	アメナメビル錠 400 mg 投与開始日、10 日目、朝食後、経口 リファンピシンカプセル 600 mg 3～11 日目、絶食後、経口
薬物相互作用 I	15L-CL-010 フランス （参考）	ランダム化 二重盲検 2 用量並行 上乗せクロスオーバー	健康成人男性：44 例 アメナメビル 200 mg ＋ミダゾラム：22 例 アメナメビル 400 mg ＋ミダゾラム：22 例	アメナメビル錠 200 mg、400 mg 3～12 日目、朝食後経口 ミダゾラム錠 7.5 mg 投与開始日、12 日目、朝食後、 経口
薬物相互作用 I	15L-CL-018 フランス （参考）	二重盲検 2 用量並行 上乗せクロスオーバー	健康成人男性：37 例 アメナメビル 200 mg ＋ワルファリン：18 例 アメナメビル 400 mg ＋ワルファリン：19 例	アメナメビル錠 200 mg、400 mg 2 期 1～17 日目、朝食後、経口 ワルファリン錠 25 mg 1 期投与開始日、2 期 10 日目、朝食後、経口
薬物相互作用 I	M522101-EU21 英国 （参考）	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人男性：26 例 各 Group 13 例 Group1：Session1→Session2 Group2：Session2→Session1	Session1：アメナメビル錠 400 mg ＋シクロスポリン軟カプセル 100 mg Session2：アメナメビル錠 1200 mg ＋シクロスポリン軟カプセル 100 mg アメナメビル：1、7 日目、朝食後経口 シクロスポリン：3～9 日目に 1 日 2 回及び 10 日目朝に 1 回、食後、経口
薬物相互作用 I	M522101-EU22 英国 （参考）	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人男性：48 例 アメナメビル各用量 24 例	アメナメビル錠 400 mg、1200 mg リトナビル錠 600 mg Group1：アメナメビル単独→ リトナビル併用 Group2：リトナビル併用→ アメナメビル単独 朝食後、経口
薬物相互作用 I	M522101-EU23 英国 （参考）	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人男性：24 例 各 Group：12 例	アメナメビル錠 400 mg モンテルカスト錠 10 mg Group1：モンテルカスト単独→ アメナメビル併用 Group2：アメナメビル併用→ モンテカルスト単独 朝食後、経口
薬物相互作用 I	M522101-EU24 英国 （参考）	非盲検	健康成人男性：18 例	アメナメビル錠 400 mg 3～12 日目、朝食後、経口 ミダゾラム 2 mg/ml 経口液 7.5 mg 1、12、19、26 日目、朝食後、経口
薬物相互作用 I	M522101-EU25 英国 （参考）	非盲検	健康成人男性：24 例	アメナメビル錠 400 mg 6～15 日目、朝食後、経口 ブプロピオン徐放錠 150 mg 1、15、22、29 日目、朝食後、経口
有効性 安全性 II	15L-CL-101 米国 （参考）	実薬・プラセボ対照 ランダム化 ダブルダミー法 二重盲検 並行群間比較	再発性の性器ヘルペス患者：695 例 アメナメビル 100 mg：116 例 200 mg：120 例 400 mg：118 例 1200 mg：115 例 VACV：111 例 プラセボ：115 例	再発の徴候・症状を最初に認めてから 6 時間以内に被験者の判断で服用開始 アメナメビル錠 100、200、 400 mg、1 日 1 回 3 日間、食後反復経口 アメナメビル錠 1200 mg、単回経口 VACV カプレット（カプセル充填品） 500 mg、1 日 2 回 3 日間、食後反復経口 プラセボ 1 日 2 回 3 日間、食後反復経口

本剤の承認された効能・効果は「帯状疱疹」及び「再発性の単純疱疹」である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「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。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200mgを食後に単回経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（15L-CL-001 試験 [11]）

アメナメビル単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的に、健康成人男性 40 例を対象に空腹時にアメナメビル（5、25、100、300、600 mg）カプセル（各 6 例）又はプラセボカプセル（10 例）を単回経口投与した。

その結果、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加（300 mg 群）が 1 例で認められた。また、バイタルサインでは臨床上問題となる所見は認められず、標準 12 誘導心電図では臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。

2) 反復投与試験（15L-CL-003 試験 [11]）

アメナメビル反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的に、健康成人男性 36 例（非高齢者 : 20 歳以上 45 歳未満、高齢者 : 65 歳以上 80 歳未満）を対象にアメナメビル（300、600 mg）カプセル又はプラセボカプセルを 7 日間反復経口投与した。

その結果、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、非高齢者の 600 mg 群で頭痛（2/6 例）、高齢者の 600 mg 群で血中アミラーゼ増加（1/6 例）、高齢者のプラセボ群で頭痛（1/6 例）、血中コレステロール増加（1/6 例）が認められた。投与群ごとに投与前から最終検査時の臨床検査値の変化を検討した結果、いずれの項目も臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、バイタルサインでは、臨床上問題となる所見は認められず、標準 12 誘導心電図では、臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。QT 評価では、QTc の実測値が 500 msec を超えた被験者及びベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は見られなかった。投与群ごとに算出した各心電図パラメータの変化量の要約統計量及びその推移でも問題となるような変動は見られず、ベースラインからの QTc の変化量に用量依存性は認められなかった。

3) 反復投与試験（15L-CL-004 試験 [60]）（外国人データ）

アメナメビル反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的に、健康成人男女 48 例を対象にアメナメビル（200、400、800、1200 mg）カプセル又はプラセボカプセルを食後に単回経口投与した後に 1 日休薬し、続いて食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

その結果、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アメナメビル 200 mg 群で食欲不振（1/8 例）、400 mg 群で下痢（1/8 例）、鼓腸（1/8 例）、四肢痛（1/8 例）、浮動性めまい（1/8 例）、頭痛（1/8 例）、ざ瘡（1/8 例）、800 mg 群で腹痛（2/8 例）、嘔吐（1/8 例）、1200 mg 群で腹痛（1/8 例）、重感（1/8 例）、骨盤痛（1/8 例）が認められた。プラセボ群では悪心（1/16 例）、トランスアミナーゼ上昇（1/16 例）、四肢痛（1/16 例）、頭痛（2/16 例）が認められた。臨床検査、心電図検査及びバイタルサインの結果、ベースライン（治験薬投与開始日）からの臨床的に重要な変動は認められなかった。

4) 反復投与試験（15L-CL-019 試験 [12]）（外国人データ）

アメナメビル反復経口投与時の安全性の検討を目的に、健康成人男女 440 例を対象にアメナメビル錠 400 mg、VACV カプレット（カプセル充填品）1000 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した。

試験中に、アメナメビル群の 1 例で、重篤な血小板減少症が発現したため、安全性の観点から試験を中止した。大部分の被験者は 28 日間の投与を完了せずに試験を終了したため、試験薬を少なくとも 1 回服用した 440 例（アメナメビル群 : 219 例、VACV 群 : 110 例、プラセボ群 : 111 例）を安全性解析対象とした。

その結果、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アメナメビル群で 21.5%（47/219 例）、VACV 群で 17.3%（19/110 例）、プラセボ群で 19.8%（22/111 例）認められた。アメナメビル群で、発現割合が 2% 以上の因果関係を否定できない有害事象は、頭痛 6.4%（14/219 例）、疲労 3.7%（8/219 例）、下痢 3.2%（7/219 例）、悪心 2.3%（5/219 例）であった。また、アメナメビル群で認められた重篤な有害事象は、心膜炎、発疹、血小板減少症の各 1 例 1 件であった。これらのうち、血小板減少症は治験薬の投与中止に至った。心膜炎及び発疹は投与中止後（有害事象の集計対象期間内）に発現した。治験責任医師による治験薬との因果関係は、発疹及び血小板減少症は「多分（おそらく）関連あり」、心膜炎は「否定できる」であった。これらの重篤な有害事象はすべて回復した。

5) QT/QTc 試験（M522101-J22 試験 [9]）

QT/QTc 間隔に対するアメナメビルの影響の評価を目的に、健康成人男女 46 例を対象とした QT/QTc 試験（5 期クロスオーバー）を実施した。標準的な低脂肪食による朝食後、アメナメビル錠（400、1200、2400 mg）、プラセボ錠又はモキシフロキサシン錠（400 mg）を単回経口投与した（各用量のアメナメビル

錠及びプラセボ錠は二重盲検下で投与、モキシフロキサシン錠は非盲検下で投与)。
その結果、本剤の承認用量（400 mg）又は本剤の承認用量を超えた用量（2400 mg）の投与期とプラセボ投与期のQTcFの差の平均の片側95%信頼区間の上限値は、すべての測定時点で10msecを下回っており、QT 間隔の延長は認められなかった。また、心電図波形の形態変化の分析でも問題となる影響は認められなかった。
治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、400 mg 投与群 11.6%（5/43 例）、1200 mg 投与群 6.7%（3/45 例）、2400 mg 投与群 0%（0/40 例）、プラセボ投与群 6.7%（3/45 例）及びモキシフロキサシン投与群 7.5%（3/40 例）で認められ、投与期間で著明な違いは認められなかった。一つの投与期で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアメナメビル 400 mg 投与群で軟便 4.7%（2/43 例）、プラセボ投与群で下痢 6.7%（3/45 例）であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

①用量設定試験（15L-CL-221 試験 [6]）

試験名	帯状疱疹患者を対象とした用量設定試験
目的	帯状疱疹患者を対象として、アメナメビル錠の 3 用量（100、200、400 mg）の有効性及び安全性をバラシクロビル塩酸塩（VACV）と比較し、臨床推奨用量を選択する
試験デザイン	実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験
対象	帯状疱疹患者
選択基準	帯状疱疹による皮疹を認め、皮疹発現後 72 時間以内に治験薬の服用が可能な 20 歳以上 80 歳未満の患者
主な除外基準	(1) 経口抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者 (2) 基礎疾患、薬物療法又は放射線療法が原因で免疫機能が極度に低下している患者 (3) 重篤な基礎疾患を有する患者 (4) 同意取得前 2 週間以内の臨床検査で、AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが 100 IU/L 以上又は血清 CRE が 1.5mg/dL 以上の患者 (5) 悪性腫瘍を合併している患者又は同意取得前 5 年以内に既往のある患者 (6) 同意取得前 2 週間以内に他の抗ウイルス薬又は免疫グロブリン製剤を使用した患者 (7) 帯状疱疹の主病変部位に明らかな痂皮形成が観察される患者 (8) 帯状疱疹の病変部位に他の皮膚病変を認め、被験部位の評価を適切に行うことができない患者 (9) 帯状疱疹の既往のある患者 (10) 過去 20 年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者 (11) エイズ（AIDS）患者又は HIV に感染している患者 (12) 重篤な過敏症の既往又はアシクロビル（以下、ACV）、VACV に対する過敏症の既往のある患者 (13) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者 (14) 他の治験等に参加している又は同意取得前 12 週間以内に他の治験等に参加した患者 (15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者
試験方法	アメナメビル投与群：1 回 3 錠（100、200 又は 400 mg）を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与 ＶＡＣＶ 投 与 群：VACV 錠（カプセル充填品）1 回 2 カプセル（1000 mg）を 1 日 3 回毎食後に 7 日間経口投与
評価項目	主要評価項目：投与開始 4 日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合 副次評価項目：50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、皮疹数（丘疹、小水疱、膿疱）、びらん・潰瘍の形成有無及びその程度、ウイルス消失、疼痛消失、PHN 発症率、効果不十分による中止 安 全 性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
解析方法	【主要評価項目（主解析）】

	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及びアメナメビル群と VACV 群間の割合の差の両側 95%信頼区間を算出した。算出には、層別因子で調整した Mantel-Haenszel 型の推定量を用いた。VACV 群に対するアメナメビル群の非劣性又は優越性を閉手順で検証した。アメナメビル群と VACV 群の差の 95%信頼区間下限が－20%を上回った場合は、アメナメビル群の VACV 群に対する非劣性が、0%を上回った場合は優越性が認められたと判断することとした。 調整因子は、皮疹発現から投与開始までの時間及び年齢とした。 サブグループ解析は、性別、年齢、皮疹発現から投与開始までの時間で実施した。 【主要評価項目（副次解析）】及び【副次評価項目】 新皮疹形成停止又は各項目をイベントとして、累積発現率を Kaplan-Meier 法で推定した。また Log-rank 検定を用いて、4 投与群間の累積発現率並びにアメナメビル群及び VACV 群の累積発現率を比較した。

＜有効性＞

主要評価項目

《主解析》

治験薬投与開始 4 日目の新皮疹形成停止率（投与開始 4 日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合）を下表に示した。投与開始 4 日目の新皮疹形成停止率は、100 mg 群で 87.7%、200 mg 群で 85.5%、400 mg 群で 90.9%であった。

治験薬投与開始 4 日目の新皮疹形成停止率（FAS）

投与群	新皮疹形成停止例数/解析対象例数（停止率）	新皮疹形成停止率の［95%信頼区間］(%)	VACV群との差の［95%信頼区間］(%) [a]	非劣性	優越性
400 mg群	60/66 (90.9%)	［81.26 - 96.59］	［−5.85 - 14.51］	有	無
200 mg群	65/76 (85.5%)	［75.58 - 92.55］	［−13.16 - 9.39］	有	無
100 mg群	64/73 (87.7%)	［77.88 - 94.20］	［−10.86 - 10.70］	有	無
VACV群	62/71 (87.3%)	［77.30 - 94.04］	-	-	-

-：該当せず、a：Mantel-Haenszel法で調整（調整因子：皮疹発現から治験薬投与開始までの時間、年齢）

《副次解析》

新皮疹形成停止をイベントとして、各評価日の新皮疹形成停止率を下表に示した。

いずれの投与群でも、治験薬投与開始 4 日目までに 80%以上、投与開始 5 日目までに 90%以上の被験者で新皮疹形成停止が認められた。Log-rank 検定を用いて、4 投与群の累積停止率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（*P*=0.9033）。また、アメナメビル各用量群と VACV 群を比較した場合も、累積停止率に有意差は認められなかった（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群で *P*=0.5196、*P*=0.5587、*P*=0.6466）。

各評価日の新皮疹形成停止率（FAS）

評価日	400mg群		200mg群		100mg群		VACV群	
	n	例数（%）	n	例数（%）	n	例数（%）	N	例数（%）
投与開始日	66	0	76	0	73	0	71	0
2日目	66	12 (18.18)	76	15 (19.74)	73	12 (16.44)	71	14 (19.72)
3日目	66	21 (31.82)	73	24 (32.88)	73	26 (35.62)	70	31 (44.29)
4日目	66	60 (90.91)	72	63 (87.50)	73	64 (87.67)	70	62 (88.57)
5日目	64	61 (95.31)	72	67 (93.06)	72	65 (90.28)	69	65 (94.20)
6日目	63	62 (98.41)	71	67 (94.37)	71	67 (94.37)	69	65 (94.20)
7日目	63	63 (100.00)	71	70 (98.59)	71	70 (98.59)	69	68 (98.55)
8日目	63	63 (100.00)	71	71 (100.00)	70	70 (100.00)	69	68 (98.55)
11日目	62	62 (100.00)	71	71 (100.00)	69	69 (100.00)	69	69 (100.00)
15日目	62	62 (100.00)	70	70 (100.00)	68	68 (100.00)	68	68 (100.00)
22日目	62	62 (100.00)	70	70 (100.00)	65	65 (100.00)	68	68 (100.00)

副次評価項目

《完全痂皮化》

治験薬投与開始 15 日目までの累積完全痂皮化率（完全痂皮化を認めた被験者の割合）は、400 mg 群で 96.77%（60/62 例）、200 mg 群で 94.29%（66/70 例）、100 mg 群で 95.59%（65/68 例）、VACV 群で 97.06%（66/68 例）であり、いずれの投与群も 90%以上の被験者で完全痂皮化が認められた。

Log-rank 検定を用いて 4 投与群の累積完全痂皮化率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（*P*=0.4844）。また、アメナメビル各用量群と VACV 群を比較した場合も、累積完全痂皮化率に有意差は認められなかった（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群で *P*=0.5340、*P*=0.0955、*P*=0.3165）。

《治癒》

治験薬投与開始 22 日目までの累積治癒率（治癒を認めた被験者の割合）は、400 mg 群で 88.71%（55/62 例）、200 mg 群で 94.29%（66/70 例）、100 mg 群で 83.08%（54/65 例）、VACV 群で 95.59%（65/68 例）であり、200 mg 群及び VACV 群では投与開始 22 日目までに 90%以上の被験者で治癒が認められた。Log-rank 検定を用いて 4 投与群の累積治癒率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（*P*=0.2340）。また、アメナメビル各用量群と VACV 群を比較した場合も、累積治癒率に有意差は認められなかった（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群で *P*=0.1055、*P*=0.3817、*P*=0.0844）。

《疼痛消失》

累積疼痛消失率（疼痛消失を認めた被験者の割合）は、いずれの投与群も、治験薬投与開始 22 日目までに 80%以上となった。Log-rank 検定を用いて 4 投与群の累積疼痛消失率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（*P*=0.9394）。また、アメナメビル各用量群と VACV 群を比較した場合も、累積疼痛消失率に有意差は認められなかった（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群で *P*=0.8130、*P*=0.4433、*P*=0.9247）。

《ウイルス消失》

累積ウイルス消失率（ウイルス消失を認めた被験者の割合）は、いずれの投与群も治験薬投与開始日から投与開始 4 日目にかけて上昇した。投与開始 4 日目までの累積ウイルス消失率は、400 mg 群で 65.15%（43/66 例）、200 mg 群で 65.28%（47/72 例）、100 mg 群で 64.38%（47/73 例）、VACV 群で 67.14%（47/70 例）であった。Log-rank 検定を用いて 4 投与群の累積ウイルス消失率を比較した結果、群間に有意差は認められなかった（*P*=0.9552）。また、アメナメビル各用量群と VACV 群を比較した場合も、累積ウイルス消失率に有意差は認められなかった（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群で *P*=0.8095、*P*=0.8766、*P*=0.7627）。

＜安全性＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、400 mg 群で 30.9%（21/68 例）、200 mg 群で 25.0%（20/80 例）、100 mg 群で 29.3%（22/75 例）、VACV 群で 21.9%（16/73 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

本剤のいずれかの用量群で発現割合が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象は、倦怠感、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び尿中 α1 ミクログロブリン増加であった。倦怠感の発現割合は、400 mg 群で 0%（0/68 例）、200 mg 群で 0%（0/80 例）、100 mg 群で 2.7%（2/75 例）、VACV 群で 0%（0/73 例）であった。β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加の発現割合は、それぞれ 8.8%（6/68 例）、3.8%（3/80 例）、1.3%（1/75 例）、2.7%（2/73 例）であった。血中アミラーゼ増加の発現割合は、それぞれ 0%（0/68 例）、2.5%（2/80 例）、2.7%（2/75 例）、1.4%（1/73 例）であった。血中カリウム増加の発現割合は、それぞれ 0%（0/68 例）、1.3%（1/80 例）、2.7%（2/75 例）、0%（0/73 例）であった。血中尿素増加の発現割合は、それぞれ 2.9%（2/68 例）、2.5%（2/80 例）、1.3%（1/75 例）0%（0/73 例）であった。血中尿酸増加の発現割合は、それぞれ 2.9%（2/68 例）、1.3%（1/80 例）、2.7%（2/75 例）、0%（0/73 例）であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合は、それぞれ 0%（0/68 例）、2.5%（2/80 例）、1.3%（1/75 例）、1.4%（1/73 例）であった。血小板数増加の発現割合は、それぞれ 1.5%（1/68 例）、2.5%（2/80 例）、1.3%（1/75 例）、0%（0/73 例）であった。血中アルカリホスファターゼ増加の発現割合は、それぞれ 4.4%（3/68 例）、0%（0/80 例）、5.3%（4/75 例）、0%（0/73 例）であった。また、尿中 α1 ミクログロブリン増加の発現割合は、それぞれ 4.4%（3/68 例）、3.8%（3/80 例）、1.3%（1/75 例）、2.7%（2/73 例）であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

②用量設定試験（15L-CL-101 試験 [7]）（外国人データ）

試験名	再発性の性器ヘルペス患者を対象とした用量設定試験
目的	HSV 感染による再発性の性器ヘルペスの急性期治療を対象として、アメナメビル錠の 4 つの異なる用法・用量の有効性及び安全性をバラシクロビル塩酸塩（VACV）及びプラセボと比較する。
試験デザイン	実薬・プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験
対象	再発性の性器ヘルペス患者
主な選択基準	・年齢 18 歳以上の男女 ・臨床検査の結果（血清抗体検査、ウイルス培養、又は PCR 法で陽性）から、性器への HSV 感染の既往が確認できる患者、又はスクリーニング時の血清抗体検査で HSV が陽性の患者 ・過去 12 カ月間に 4 回以上、性器ヘルペスを認めた患者 治験開始前 12 カ月以内に長期間の再発抑制療法を受けていた患者は、抑制療法中止後 3 カ月以内に少なくとも 1 回の再発を認め、再発時期が治験開始前 3 カ月以内であれば、組入れ可能とした。
除外基準	(1) 血清抗体検査で HIV が陽性の患者又はその他の免疫不全状態にある患者 (2) 治験開始前 7 日以内にコルチコステロイドの全身投与（吸入及び局所投与を除く）を受けた患者、又は他の免疫抑制薬による治療経験のある患者（治験期間中、陰部へのステロイドの局所投与は禁止した） (3) 妊婦又は授乳婦 (4) ランダム化前 7 日以内に HSV に対する治療又は抗ウイルス療法を受けた患者 (5) アメナメビル、VACV 又はプラセボ（マンニトールを含有）の成分に対する過敏症の既往のある患者 (6) ワルファリン又はフェニトインを使用している患者 (7) 治験薬を使用している患者又はランダム化前 30 日以内に使用した患者 (8) 本治験で過去にランダム化された患者 (9) 治験実施計画書で規定した来院スケジュールを遵守することが困難な患者 (10)明らかな腎機能障害［血清 CRE が 120 μmol/L（1.3 mg/dL）を超える場合］を有する患者 (11)肝酵素異常［ALT、AST 又は ALP が ULN を超える場合］を有する患者 (12) 肝炎患者、又は HBs 抗原もしくは HCV 抗体陽性の患者 (13) （過去 6 カ月間に）薬物乱用の既往のある患者 (14) 臨床的に意義のある疾病（神経系障害、精神障害、胃腸障害、心血管系障害、肺障害、代謝障害、内分泌障害、血液系障害、肝障害等）の既往、医学的状態又は臨床検査値異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、本治験への参加が不適当な患者 (15) HSV 以外の微生物に感染している患者
試験方法	アメナメビル投与群：100、200 及び 400 mg の 1 日 1 回、3 日間経口投与並びに 1200 mg の 1 日 1 回、1 日間（単回）経口投与 VACV 投与群：500 mg の 1 日 2 回、3 日間経口投与 プラセボ投与群：プラセボの 1 日 2 回、3 日間経口投与 なお、盲検性を維持するためダブルダミー法を採用し、被験薬及び対照薬に対応するプラセボを用いて、いずれの群も治験薬を 1 日 2 回、3 日間経口投与した。 患者は再発の徴候・症状を最初に認めてから 6 時間以内に、初回の治験薬を食事後に服用した。以後の服用間隔は約 12 時間とし、朝食後又は夕食後に服用した。
評価項目	主要評価項目：治験責任医師又は治験分担医師が判定した病変が治癒するまでの時間 副次評価項目：疼痛持続時間、症状持続時間、症状の程度、ウイルス消失までの時間、性器ヘルペスの持続時間、無症候性病変[注)] を発現した患者の割合 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見 注）疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感等の初期症状を認めるものの、病変が紅斑・丘疹の段階を超えて進展していない病変
解析方法	【主要評価項目（主解析）】 治療、性別、ランダム化前 12 カ月以内の再発回数（1～8 回、9 回以上）を独立変数と

	する比例ハザードモデルを用いて、アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比、その両側 90%及び 95%信頼区間、並びに Wald 検定による *P* 値を求めた。また、アメナメビル各用量群の VACV 群に対するハザード比についても、同様に両側 90%信頼区間及び *P* 値を求めた。 【主要評価項目（副次解析）】 Kaplan-Meier 法を用いて、病変が治癒するまでの時間の中央値及び両側 90%信頼区間を推定した。また、用量（連続変数として）、性別、ランダム化前 12 カ月以内の再発回数（1～8 回、9 回以上）を独立変数とする比例ハザードモデルを用いて、アメナメビルを 3 日間投与した 3 群（100、200 及び 400 mg 群）間の用量反応性を検討した。 【副次評価項目】 疼痛持続時間、症状持続時間、ウイルス消失までの時間、性器ヘルペスの持続時間について、主要評価項目の主解析及び副次解析と同様の解析を行った。症状の程度では、各カテゴリー（なし、軽度、中等度、高度）の患者数（%）を来院日ごとに集計した。無症候性病変を発現した患者の割合は、性別及びランダム化前 12 カ月以内の再発回数で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜有効性＞

主要評価項目

病変が治癒するまでの時間の中央値並びにアメナメビル各用量群のプラセボ群及び VACV 群に対するハザード比を下表に示した。アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg 群で 1.40、200 mg 群で 1.40、400 mg 群で 1.25、1200 mg 群で 1.72 であり、VACV 群のプラセボ群に対するハザード比は、1.42 であった。400 mg 群を除くアメナメビルの各用量群及び VACV 群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、1200 mg 群、VACV 群で *P*=0.065、*P*=0.081、*P*=0.007、*P*=0.077）。アメナメビル 100～400 mg の範囲で用量反応性は認められなかった（*P*=0.527）。

病変が治癒するまでの時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比［90%信頼区間］［95%信頼区間］	*P* 値 [a]	VACV 群に対するハザード比［90%信頼区間］	*P* 値 [a]
プラセボ群	61	139.8	-	-	-	-
100 mg 群	66	119.6	1.40［1.04 - 1.89］［0.98 - 2.00］	0.065	0.99［0.72 - 1.36］	0.940
200 mg 群	54	106.2	1.40［1.02 - 1.91］［0.96 - 2.03］	0.081	0.98［0.70 - 1.37］	0.927
400 mg 群	50	115.9	1.25［0.91 - 1.73］［0.86 - 1.84］	0.246	0.88［0.63 - 1.24］	0.548
1200 mg 群	47	102.1	1.72［1.23 - 2.39］［1.16 - 2.55］	0.007	1.21［0.85 - 1.71］	0.373
VACV 群	50	113.9	1.42［1.02 - 1.97］［0.96 - 2.10］	0.077	-	-

-：該当せず　a：Wald 検定（α=0.10）

副次評価項目

《疼痛持続時間》

疼痛持続時間の中央値並びにアメナメビル各用量群のプラセボ群及び VACV 群に対するハザード比を下表に示した。アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比は 0.86～1.11 であり、有意な改善は認められなかった。

疼痛持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比［90%信頼区間］［95%信頼区間］	*P* 値 [a]	VACV 群に対するハザード比［90%信頼区間］	*P* 値 [a]
プラセボ群	55	65.3	-	-	-	-
100 mg 群	68	59.2	1.11［0.82 - 1.51］［0.77 - 1.60］	0.564	0.92［0.67 - 1.25］	0.654
200 mg 群	61	55.8	1.00［0.73 - 1.37］［0.69 - 1.45］	0.996	0.82［0.60 - 1.13］	0.315
400 mg 群	60	54.4	1.10［0.81 - 1.51］［0.76 - 1.60］	0.602	0.91［0.67 - 1.25］	0.629
1200 mg 群	59	71.9	0.86［0.62 - 1.18］［0.58 - 1.25］	0.424	0.71［0.51 - 0.97］	0.075
VACV 群	53	58.1	1.21［0.88 - 1.67］［0.82 - 1.78］	0.329	-	-

-：該当せず　a：Wald 検定（α=0.10）

《症状持続時間》

症状持続時間の中央値並びにアメナメビル各用量群のプラセボ群及び VACV 群に対するハザード比を下表に示した。アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg 群で 1.53、200 mg 群で 1.30、400 mg 群で 1.57、1200 mg 群で 1.06、VACV 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.41 であり、アメナメビル 100 mg 群、400 mg 群及び VACV 群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。（アメナメビル 100 mg 群、400 mg 群、VACV 群で *P*=0.013、*P*=0.010、*P*=0.056）アメナメビル 100～400 mg の範囲で用量反応性は認められなかった（*P*=0.720）。

症状持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比［90%信頼区間］［95%信頼区間］	*P* 値 [a]	VACV 群に対するハザード比［90%信頼区間］	*P* 値 [a]
プラセボ群	68	109.0	-	-	-	-
100 mg 群	80	64.7	1.53［1.15 - 2.02］［1.09 - 2.13］	0.013	1.08［0.81 - 1.44］	0.654
200 mg 群	72	68.1	1.30［0.97 - 1.74］［0.92 - 1.84］	0.138	0.92［0.69 - 1.23］	0.644
400 mg 群	75	78.3	1.57［1.18 - 2.08］［1.11 - 2.20］	0.010	1.11［0.83 - 1.48］	0.554
1200 mg 群	63	99.7	1.06［0.78 - 1.44］［0.74 - 1.53］	0.756	0.75［0.55 - 1.02］	0.125
VACV 群	66	72.1	1.41［1.05 - 1.90］［0.99 - 2.02］	0.056	-	-

-：該当せず　a：Wald 検定（α=0.10）

《症状の程度》

ベースライン時に疼痛が軽度であった患者は各用量群で 38.6～45.3%、中等度であった患者は 11.3～31.8%であり、高度の患者も 1.6～5.5%認められた。治験薬投与開始後、疼痛はいずれの投与群でも経時的に軽減し、6 日目には疼痛なしの患者がプラセボ群で 80.9%、アメナメビル各用量群で 80.0～93.0%、VACV 群で 88.0%となった。疼痛の程度の推移に、投与群間で明らかな違いは見られなかった。

そう痒感、灼熱感、ピリピリ感の程度も、疼痛の程度と同様に推移した。

疼痛の程度の経時推移（FAS）

評価時期		プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群	1200 mg 群	VACV 群
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
ベースライン [a]	n	59	61	55	58	44	53
	なし	20 (33.9)	17 (27.9)	17 (30.9)	24 (41.4)	12 (27.3)	21 (39.6)
	軽度	25 (42.4)	27 (44.3)	24 (43.6)	23 (39.7)	17 (38.6)	24 (45.3)
	中等度	13 (22.0)	16 (26.2)	11 (20.0)	10 (17.2)	14 (31.8)	6 (11.3)
	高度	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (5.5)	1 (1.7)	1 (2.3)	2 (3.8)
3 日目	n	67	80	70	74	61	64
	なし	44 (65.7)	58 (72.5)	47 (67.1)	55 (74.3)	37 (60.7)	48 (75.0)
	軽度	16 (23.9)	17 (21.3)	18 (25.7)	13 (17.6)	18 (29.5)	14 (21.9)
	中等度	6 (9.0)	4 (5.0)	5 (7.1)	6 (8.1)	5 (8.2)	1 (1.6)
	高度	1 (1.5)	1 (1.3)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
6 日目	n	47	64	55	57	50	50
	なし	38 (80.9)	59 (92.2)	44 (80.0)	53 (93.0)	41 (82.0)	44 (88.0)
	軽度	7 (14.9)	4 (6.3)	10 (18.2)	4 (7.0)	8 (16.0)	6 (12.0)
	中等度	1 (2.1)	0	1 (1.8)	0	1 (2.0)	0
	高度	1 (2.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
17 日目	n	59	70	64	62	49	58
	なし	57 (96.6)	69 (98.6)	61 (95.3)	61 (98.4)	45 (91.8)	58 (100.0)
	軽度	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	2 (4.1)	0
	中等度	2 (3.4)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (4.1)	0
	高度	0	0	0	0	0	0

a：初回投与前 12 時間以内

《ウイルス消失までの時間》

ウイルス消失までの時間の中央値並びにアメナメビル各用量群のプラセボ群及び VACV 群に対するハザード比を下表に示した。アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比は 2.01～2.88、VACV 群のプラセボ群に対するハザード比は 3.93 であり、アメナメビルの各用量群及び VACV 群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。（アメナメビル 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群、1200 mg 群、VACV 群で *P*=0.001、*P*=0.000、*P*=0.000、*P*=0.009、*P*=0.000）アメナメビル 100～400 mg の範囲で用量反応性は認められなかった（*P*=0.585）。

ウイルス消失までの時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比［90%信頼区間］［95%信頼区間］	*P* 値 [a]	VACV 群に対するハザード比［90%信頼区間］	*P* 値 [a]
プラセボ群	39	86.5	-	-	-	-
100 mg 群	37	26.0	2.34［1.55 - 3.55］［1.43 - 3.84］	0.001	0.60［0.38 - 0.93］	0.053
200 mg 群	36	34.6	2.61［1.74 - 3.91］［1.61 - 4.22］	0.000	0.66［0.43 - 1.01］	0.112
400 mg 群	35	25.7	2.88［1.90 - 4.37］［1.76 - 4.73］	0.000	0.73［0.48 - 1.13］	0.237
1200 mg 群	30	35.2	2.01［1.30 - 3.13］［1.19 - 3.40］	0.009	0.51［0.32 - 0.81］	0.017
VACV 群	28	24.1	3.93［2.51 - 6.15］［2.31 - 6.69］	0.000	-	-

-：該当せず　a：Wald 検定（α=0.10）

《性器ヘルペスの持続時間》

性器ヘルペスの持続時間の中央値並びにアメナメビル各用量群のプラセボ群及び VACV 群に対するハザード比を下表に示した。アメナメビル各用量群のプラセボ群に対するハザード比は、100 mg 群で 1.61、200 mg 群で 1.36、400 mg 群で 1.52、1200 mg 群で 1.62 であり、VACV 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.71 であった。200 mg 群を除くアメナメビルの各用量群及び VACV 群で、プラセボ群と比較して有意に改善（短縮）していた。（アメナメビル 100 mg 群、400 mg 群、1200 mg 群、VACV 群で *P*=0.011、*P*=0.035、*P*=0.023、*P*=0.010）アメナメビル 100～400 mg の範囲で用量反応性は認められなかった（*P* = 0.907）。

性器ヘルペスの持続時間（FAS）

投与群	n	中央値（時間）	プラセボ群に対するハザード比［90%信頼区間］［95%信頼区間］	*P* 値 [a]	VACV 群に対するハザード比［90%信頼区間］	*P* 値 [a]
プラセボ群	61	181.7	-	-	-	-
100 mg 群	65	128.5	1.61［1.19 - 2.20］［1.12 - 2.33］	0.011	0.94［0.68 - 1.31］	0.768
200 mg 群	53	128.3	1.36［0.98 - 1.90］［0.92 - 2.02］	0.127	0.79［0.56 - 1.13］	0.279
400 mg 群	50	121.9	1.52［1.10 - 2.12］［1.03 - 2.26］	0.035	0.89［0.63 - 1.26］	0.582
1200 mg 群	47	121.7	1.62［1.14 - 2.30］［1.07 - 2.46］	0.023	0.95［0.66 - 1.36］	0.805
VACV 群	49	129.0	1.71［1.22 - 2.41］［1.14 - 2.57］	0.010	-	-

-：該当せず　a：Wald 検定（α=0.10）

《無症候性病変を発現した患者の割合》

無症候性病変を発現した患者は 425 例中 97 例であり、各用量群別の発現割合はプラセボ群の 11.6%に対して、アメナメビル 100 mg 群で 16.5%、200 mg 群で 26.0%、400 mg 群で 33.3%、1200 mg 群で 25.4%、VACV 群で 24.2%であった。各用量群の該当する患者の割合を比較した結果、アメナメビル 400 mg 群で最も高く、また、100 mg 群を除くアメナメビルの各用量群及び VACV 群で、プラセボ群を有意に上回った。（アメナメビル 200 mg 群、400 mg 群、1200 mg 群、VACV 群で *P*=0.036、*P*=0.002、*P*=0.054、*P*=0.033）

無症候性病変を発現した被験者の割合（FAS）

投与群	n	無症候性病変発現例数（%）	*P* 値[a] プラセボ群との比較	*P* 値[a] VACV 群との比較
プラセボ群	69	8 (11.6)	-	-
100 mg 群	79	13 (16.5)	0.446	0.209
200 mg 群	73	19 (26.0)	0.036	0.896
400 mg 群	75	25 (33.3)	0.002	0.258
1200 mg 群	63	16 (25.4)	0.054	0.772
VACV 群	66	16 (24.2)	0.033	-

-：該当せず　a：Cochran-Mantel-Haenszel 検定（α=0.10）

＜安全性＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群で 16.9%（12/71 例）、100 mg 群で 20.2%（17/84 例）、200 mg 群で 8.0%（6/75 例）、400 mg 群で 19.7%（15/76 例）、1200 mg 群で 15.6%（10/64 例）、VACV 群で 14.9%（10/67 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められたのは 400 mg 群の 1 例（3 件、発熱、振戦、頻脈）のみであった。

本剤のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、嘔吐、発熱であり、これら有害事象の投与群別発現割合を下表に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）

	プラセボ群 (n=71)	100 mg 群 (n=84)	200 mg 群 (n=75)	400 mg 群 (n=76)	1200 mg 群 (n=64)	VACV 群 (n=67)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
頭痛	3(4.2)	4(4.8)	1(1.3)	1(1.3)	1(1.6)	3(4.5)
悪心	5(7.0)	4(4.8)	2(2.7)	0	1(1.6)	2(3.0)
下痢	0	5(6.0)	1(1.3)	3(3.9)	0	2(3.0)
浮動性めまい	0	1(1.2)	0	0	2(3.1)	1(1.5)
口内乾燥	0	1(1.2)	0	2(2.6)	0	0
嘔吐	0	2(2.4)	0	1(1.3)	0	0
発熱	0	0	0	2(2.6)	0	0

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして 1200 mg を食後に単回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①二重盲検並行群間比較試験（M522101-J01試験[3) 13)]）

試験名	帯状疱疹患者を対象とした第Ⅲ相試験
目的	帯状疱疹患者を対象として、アメナメビル錠（200 mg 及び 400 mg）の有効性及び安全性をバラシクロビル塩酸塩（VACV）錠 3000 mg を対照とした二重盲検並行群間比較試験にて検討する
試験デザイン	実薬対照、ランダム化（層別*割付）、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、非劣性、検証、多施設共同試験 *層別因子：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、皮疹発現から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）
対象	帯状疱疹患者
選択基準	帯状疱疹による皮疹を認め、皮疹発現後 72 時間以内に治験薬の投与開始が可能な 20 歳以上 80 歳未満の患者
主な除外基準	(1) 経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者 (2) 免疫機能の極度な低下が認められる患者（薬物療法又は放射線療法による免疫低下が認められる患者等） (3) 重篤な合併症を有する患者 (4) 同意取得前 14 日以内の臨床検査で AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上、血小板数が基準値未満、血清 CRE が 1.5mg/dL 以上、Ccr が 50mL/min 未満の患者 (5) 悪性腫瘍の合併又は同意取得前 5 年以内に既往のある患者 (6) 自己免疫疾患の診断を受けている患者 (7) 骨髄機能抑制が認められる患者 (8) 徐脈（脈拍数が 40 回/分未満）の患者 (9) QT 延長症候群の患者 (10) 450ms 以上の QT 間隔が繰り返し認められる患者 (11) 代謝障害（甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症）の患者 (12) 器質的心疾患のある患者 (13) うっ血性心不全の患者 (14) 電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症）の患者 (15) QT 延長をきたす恐れのある薬剤を服用中の患者 (16) Torsades de pointes、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作の合併又は既往のある患者 (17) 同意取得前 14 日以内に抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者 (18) 帯状疱疹の主病変に明らかな痂皮形成が観察される患者 (19) 病変部位の評価を適切に行うことができないと考えられる患者 (20) 帯状疱疹の既往のある患者 (21) 過去 20 年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者、又は帯状疱疹ワクチンの治験に参加した経験がある患者 (22) エイズ（AIDS）患者又は HIV に感染している患者 (23) ACV、VACV に対する薬物過敏症の既往又は重篤な薬物過敏症の既往のある患者 (24) 妊娠している又は妊娠の可能性がある、授乳中、治験期間中に妊娠を希望する又は避妊する意思のない患者 (25) 過去に本剤の治験に参加した患者、又は現在参加している患者 (26) 同意取得日前 12 週（84 日）以内に、他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者、又は現在参加している患者 (27) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者
試験方法	本剤投与群：本剤（200 mg 又は 400 mg）を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与 VACV 投与群：VACV 錠（1000 mg）を 1 日 3 回毎食後に 7 日間経口投与 なお、盲検性を維持するためダブルダミー法を採用し、被験薬及び対照薬に対応するプラセボを用いて、いずれの群も治験薬を 1 日 3 回、7 日間経口投与した。
評価項目	主要評価項目：治験薬投与開始 4 日目の新皮疹形成停止率（新皮疹形成停止が認められた被験者の割合）

	副次評価項目：新皮疹形成停止までの日数、完全痂皮化までの日数、治癒までの日数、疼痛消失までの日数、ウイルス消失までの日数 安　全　性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図
解析方法	【主要評価項目】 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）及び各群間の割合の差とその両側 95%信頼区間を算出した。算出には層別因子により調整した Mantel-Haenszel 型の推定量を用いた。VACV 群に対するアメナメビル 400 mg 群及び 200 mg 群の非劣性は、Farrington-Manning 法を Mantel-Haenszel 型の調整に拡張した検定を用いて閉手順で検証した。なお、片側 *P* 値 0.025 より小さい場合に非劣性と判断することとした。層別因子は年齢（65 歳未満・65 歳以上）及び皮疹発現から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）、非劣性マージンは 10%と設定した。 サブグループ解析は、性別、年齢、皮疹発現から投与開始までの時間、年齢×皮疹発現から投与開始までの時間で実施した。 【副次評価項目】 各項目をイベントとし、Kaplan-Meier 法によりデータを要約するとともに、皮疹発現から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）を因子とした層別 Cox 比例ハザード回帰分析により、群間のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。

＜解析対象集団＞

ランダム化された 751 例のうち、735 例（400 mg 群 : 243 例、200 mg 群 : 247 例、VACV 群 : 245 例）を最大の解析対象集団（FAS）と設定し、有効性の解析対象とした。

＜有効性＞

主要評価項目

治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、400 mg群で81.1%（197/243例）、200 mg群で69.6%（172/247例）、VACV群で75.1%（184/245例）であった。400 mg群とVACV群の差の推定値［両側95%信頼区間］は7.1%［−0.2 - 14.4%］であり、本剤400 mg群のVACV群に対する非劣性が検証された（*P*＜0.0001）。

治験薬投与開始 4 日目の新皮疹形成停止率（FAS）

治療群	新皮疹形成停止率	VACV群との差（%）[a] ［95%信頼区間］	*P*値[b]
400 mg群	81.1%（197/243例）	7.1 ［−0.2 - 14.4］	＜0.0001
200 mg群	69.6%（172/247例）	−4.3 ［−12.0 - 3.4］	0.0688
VACV群	75.1%（184/245例）	-	-

a：層別因子で調整した Mantel-Haenszel 型の信頼区間

b：Farrington-Manning 法を Mantel-Haenzel 型の調整に拡張した非劣性検定

副次評価項目

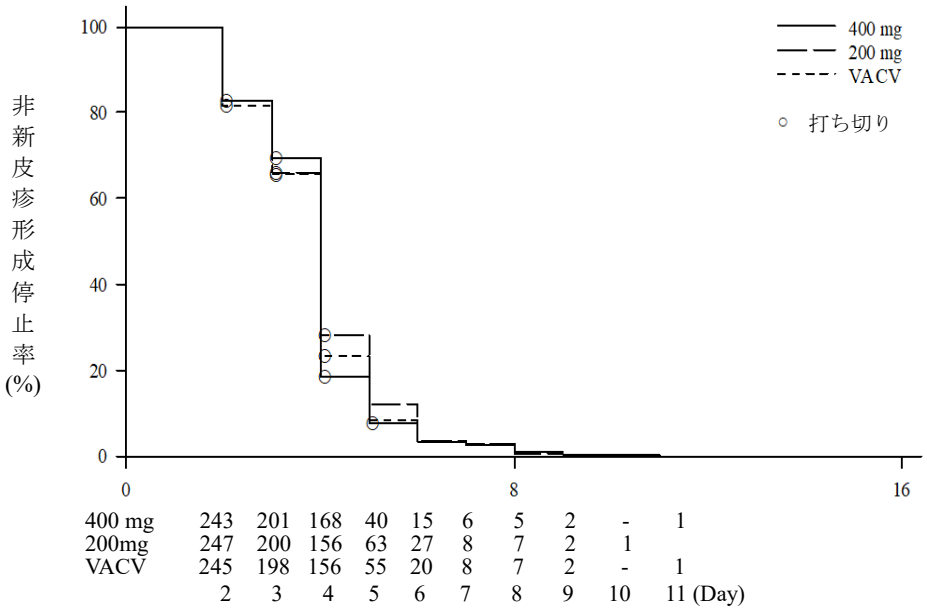
《新皮疹形成停止までの日数》

新皮疹形成停止をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた新皮疹形成停止までの日数の中央値は、いずれの投与群も4日目であった。層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する本剤400 mg群のハザード比の推定値［両側95%信頼区間］は1.06［0.88 - 1.28］であった。

新皮疹形成停止までの日数（FAS）

治療群	評価例数	打ち切り例数	新皮疹形成停止までの日数（日目）			ハザード比 ［95%信頼区間］
			25%点	50%点	75%点	
400 mg 群	243	8	3	4	4	1.06 ［0.88 - 1.28］
200 mg 群	247	12	3	4	5	0.92 ［0.76 - 1.11］
VACV 群	245	6	3	4	4	-

層別 Cox 比例ハザード回帰分析



新皮疹形成停止をイベントとしたKaplan-Meier曲線図

《完全痂皮化までの日数》

完全痂皮化をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた完全痂皮化までの日数の中央値は、400 mg群で9日目、200 mg群とVACV群のいずれも8日目であった。また、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比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値［両側95%信頼区間］は、0.99［0.82 - 1.20］であった。

完全痂皮化までの日数（FAS）

治療群	評価例数	打ち切り例数	完全痂皮化までの日数（日目）			ハザード比［95%信頼区間］
			25%点	50%点	75%点	
400 mg群	243	25	7	9	11	0.99［0.82 - 1.20］
200 mg群	247	29	6	8	11	1.08［0.89 - 1.30］
VACV 群	245	20	7	8	11	-

層別Cox比例ハザード回帰分析

《治癒までの日数》

治癒をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた治癒までの日数の中央値は、400 mg群、200 mg群、VACV群のいずれも11日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値［両側95%信頼区間］は、1.02［0.84 - 1.23］であった。

治癒までの日数（FAS）

治療群	評価例数	打ち切り例数	治癒までの日数（日目）			ハザード比［95%信頼区間］
			25%点	50%点	75%点	
400 mg群	243	33	8	11	15	1.02［0.84 - 1.23］
200 mg群	247	32	8	11	15	0.99［0.82 - 1.20］
VACV 群	245	21	8	11	16	-

層別Cox比例ハザード回帰分析

《疼痛消失までの日数》

疼痛消失をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めた疼痛消失までの日数の中央値は、400 mg群で10日目、200 mg群で9日目、VACV群で10日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値［両側95%信頼区間］は、1.07［0.87 - 1.30］であった。

疼痛消失までの日数（FAS）

治療群	評価例数	打ち切り例数	疼痛消失までの日数（日目）			ハザード比［95%信頼区間］
			25%点	50%点	75%点	
400 mg群	243	26	5	10	19	1.07［0.87 - 1.30］
200 mg群	247	31	5	9	19	1.05［0.86 - 1.29］
VACV 群	245	19	5	10	19	-

層別Cox比例ハザード回帰分析

《ウイルス消失までの日数》

ウイルス消失をイベントとしたKaplan-Meier曲線図から求めたウイルス消失までの日数の中央値は、400 mg群で5日目、200 mg群とVACV群のいずれも4日目であった。また、層別Cox比例ハザード回帰分析によるVACV群に対する400 mg群のハザード比の推定値［両側95%信頼区間］は、0.92［0.69 - 1.23］であった。

ウイルス消失までの日数（FAS）

治療群	評価例数	打ち切り例数	ウイルス消失までの日数（日目）			ハザード比［95%信頼区間］
			25%点	50%点	75%点	
400 mg群	243	5	4	5	10	0.92［0.69 - 1.23］
200 mg群	247	6	4	4	8	1.14［0.85 - 1.52］
VACV群	245	3	3	4	9	-

層別Cox比例ハザード回帰分析

＜安全性＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の割合は、400 mg群で10.0%（25/249例）、200 mg群で10.7%（27/252例）、VACV群で12.0%（30/249例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

本剤のいずれかの投与群で発現割合が2%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、フィブリン分解産物増加、α1ミクログロブリン増加であった。フィブリン分解産物増加の発現割合は、400 mg群で2.0%（5/249例）、200 mg群で1.6%（4/252例）、VACV群で2.4%（6/249例）、α1ミクログロブリン増加の発現割合は、それぞれ1.2%（3/249例）、2.4%（6/252例）及び1.6%（4/249例）であった。その他、本剤400 mg群で認められた主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、心電図QT延長1.6%（4/249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。

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

②二重盲検並行群間比較試験（M522101-J14試験[4)]）

試験名	再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした第Ⅲ相試験
目的	再発性の口唇ヘルペス患者を対象として、アメナメビル錠 1200 mg を早期短期治療により 1 回服用した際の有効性を検証し、安全性を評価する
試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	再発性の口唇ヘルペス患者
選択基準	再発性の口唇ヘルペスを経験しており、再発の初期症状を正確に判断できると治験責任医師又は治験分担医師が認めた、抗 HSV 抗体陽性の 18 歳以上 80 歳未満の患者
主な除外基準	(1) 免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等） (2) 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ 5 年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療を施行した患者は治験の組入れを可とする。 (3) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を有する患者 (4) CYP3A を誘導する薬剤（局所投与医薬品を除く）又は飲食物、CYP3A を阻害する薬剤（局所投与医薬品を除く）、抗ウイルス薬（抗インフルエンザウイルス薬は併用可）、ステロイド薬、免疫抑制薬、インターフェロン、γ－グロブリン製剤［口唇ヘルペスの病変部位（好発部位）以外に対する局所投与医薬品は除く］をランダム化以降も継続して使用する可能性のある患者 (5) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）、アメナメビルに対する過敏症の既往又は合併がある患者 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者 (7) 他の治験、製造販売後臨床試験及び臨床研究への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）から登録日まで 120 日経過していない患者、あるいは他の治験、製造販売後臨床試験及び臨床研究に参加中の患者 (8) 本治験に参加したことがある患者 (9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者
試験方法	口唇ヘルペス再発の初期症状発現後 6 時間以内かつ皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現前に、本剤 1200mg 又はプラセボを食後に 1 回服用
評価項目	主要評価項目：再発性の口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間 副次評価項目：口唇ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間、口唇ヘルペスに伴う疼痛消失までの時間、Aborted lesion 症例[注)] の割合、口唇ヘルペスに伴う自覚症状消失までの時間 安　全　性：有害事象、臨床検査値 注）治験薬服用後初回来院日～完了/中止来院日 1 の期間を通して、口唇ヘルペスの病変が紅斑・丘疹より進行しなかった（再発の初期症状のみで、皮疹が発現しなかった場合も含む）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例
解析方法	口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間、すべての病変部位が痂皮化するまでの時間、疼痛が消失するまでの時間及び自覚症状が消失するまでの時間は、投与群ごとに Kaplan-Meier 推定法によりデータを要約し、Brookmeyer and Crowley method により中央値の 95%信頼区間を算出した。また、群間比較は、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析を用いて、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその両側 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。Aborted lesion 症例の割合の群間比較は、割合の群間差及びその 95%信頼区間（正規近似による信頼区間）、Fisher の正確検定による *P* 値を算出した。

＜解析対象集団＞

口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間及びすべての病変部位が痂皮化するまでの時間の解析は、ITT から以下のいずれかに該当する症例を除いた mITT を対象とした。

－Aborted lesion 症例
－ 治験薬服用後の有効性に関するデータが全く得られていない症例
－ 治験薬服用後に性器ヘルペス又は口唇ヘルペスでないことが確認された症例

また、口唇ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間及び Aborted lesion 症例の割合の解析は ITT を、口唇ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間の解析は、Aborted lesion 症例を対象とした。

＜有効性＞

主要評価項目

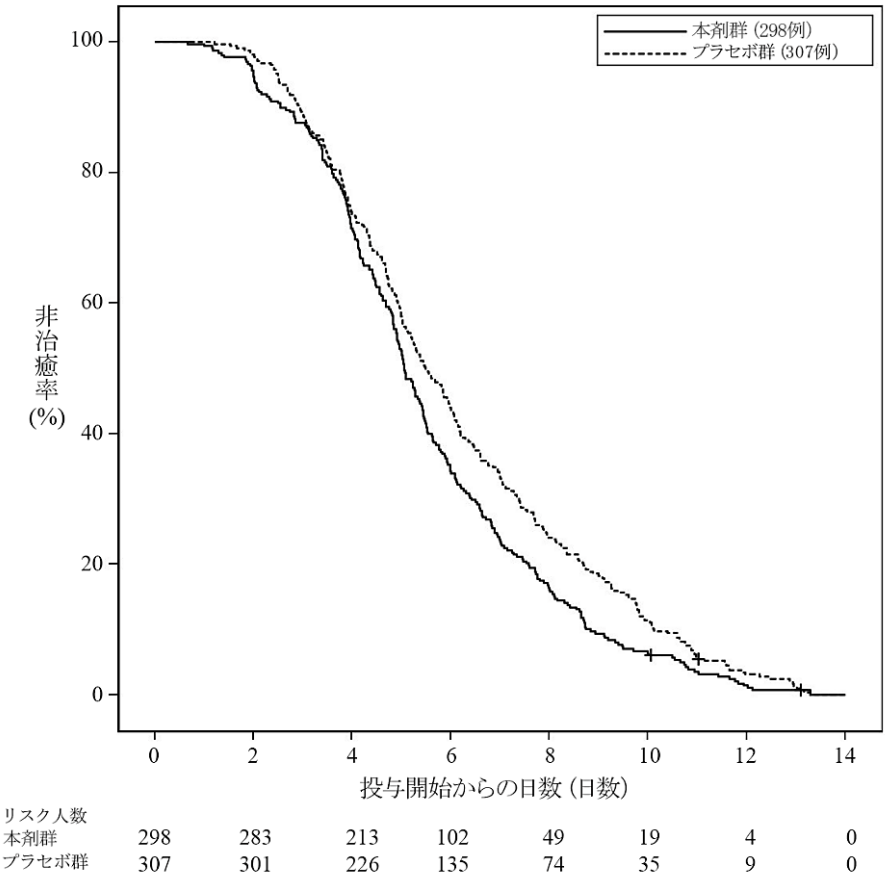
口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値（mITT）は、本剤群が 5.1 日、プラセボ群が 5.5 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.43 日［−0.92 - 0.06 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.24［1.06 - 1.46］であり、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ（*P*=0.0085）、プラセボ群に対する優越性が検証された。

口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間（mITT）

治療群	評価例数	治癒するまでの時間（日） 中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差 ［95%信頼区間］	ハザード比［b］ ［95%信頼区間］	*P* 値 ［b］
本剤群	298	5.1 ［4.9 - 5.4］	−0.43 ［−0.92 - 0.06］	1.24 ［1.06 - 1.46］	0.0085
プラセボ群	307	5.5 ［5.1 - 6.0］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method

［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析



口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線（mITT）

副次評価項目

《口唇ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間》

口唇ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間の中央値（mITT）は、本剤群が 4.4 日、プラセボ群が 4.7 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.38 日［−0.90 - −0.14 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.25［1.06 - 1.47］で統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.0065）。

口唇ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間（mITT）

治療群	評価例数	すべての病変部位が痂皮化するまでの時間（日）中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差［95%信頼区間］	ハザード比［b］［95%信頼区間］	*P* 値［b］
本剤群	298	4.4［4.0 - 4.8］	−0.38［−0.90 - 0.14］	1.25［1.06 - 1.47］	0.0065
プラセボ群	307	4.7［4.4 - 5.0］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

《口唇ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間》

口唇ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間の中央値（ITT）は、本剤群が 2.0 日、プラセボ群が 2.1 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.14 日［−0.66 - 0.38 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.12［0.95 - 1.32］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（*P*=0.1689）。

口唇ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間（ITT）

治療群	評価例数	疼痛が消失するまでの時間（日）中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差［95%信頼区間］	ハザード比［b］［95%信頼区間］	*P* 値［b］
本剤群	421	2.0［1.7 - 2.3］	−0.14［−0.66 - 0.38］	1.12［0.95 - 1.32］	0.1689
プラセボ群	434	2.1［1.7 - 2.5］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

《**Aborted lesion 症例の割合**》

Aborted lesion 症例の割合［95%信頼区間］（ITT）は、本剤群が 28.7%［24.4% - 33.1%］、プラセボ群が 27.9%［23.7% - 32.1%］であった。割合の差［95%信頼区間］は 0.9%［−5.2% - 6.9%］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、*P*=0.4193）。

Aborted lesion 症例の割合（ITT）

治療群	評価例数	Aborted lesion 症例 n（%）［95%信頼区間］［a］	割合の差［95%信頼区間］［a］	*P* 値［b］
本剤群	421	121（28.7）［24.4 - 33.1］	0.9［−5.2 - 6.9］	0.4193
プラセボ群	434	121（27.9）［23.7 - 32.1］	-	-

［a］Wald 信頼区間
［b］Fisher の正確検定

《口唇ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間》
口唇ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間の中央値（Aborted lesion 症例）は、本剤群が 2.5 日、プラセボ群が 2.6 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.10 日［−0.97 - 0.76 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 0.97［0.72 - 1.31］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（*P*=0.8304）。

口唇ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間（Aborted lesion 症例）

治療群	評価例数	自覚症状が消失するまでの時間（日）中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差［95%信頼区間］	ハザード比［b］［95%信頼区間］	*P* 値［b］
本剤群	121	2.5［1.9 - 2.9］	−0.10［−0.97 - 0.76］	0.97［0.72 - 1.31］	0.8304
プラセボ群	121	2.6［1.8 - 3.1］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

＜安全性＞
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群で 8.1%（34/421 例）、プラセボ群で 7.1%（31/434 例）であり、重症度はすべて軽度であった。
治験薬との因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、α1 ミクログロブリン増加であり、その発現割合は本剤群で 1.9%（8/421 例）、プラセボ群で 1.8%（8/434 例）であった。

③二重盲検並行群間比較試験（M522101-J13試験[5)]）

試験名	再発性の性器ヘルペス患者を対象とした第Ⅲ相試験
目的	再発性の性器ヘルペス患者を対象として、アメナメビル錠 1200 mg を早期短期治療により 1 回服用した際の有効性を検証し、安全性を評価する
試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	再発性の性器ヘルペス患者
選択基準	再発性の性器ヘルペスを経験しており、再発の初期症状を正確に判断できると治験責任医師又は治験分担医師が認めた、抗 HSV 抗体陽性の 18 歳以上 80 歳未満の患者
主な除外基準	(1) 免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等） (2) 悪性腫瘍の既往を有する又は合併している患者。なお、悪性腫瘍の既往があるが、同意取得時点で無治療かつ 5 年以上再発していない患者、又は同意取得時点で子宮頸部上皮内癌の根治的治療を施行した患者は治験の組入れを可とする。 (3) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を有する患者 (4) CYP3A を誘導する薬剤（局所投与医薬品を除く）又は飲食物、CYP3A を阻害する薬剤（局所投与医薬品を除く）、抗ウイルス薬（抗インフルエンザウイルス薬は併用可）、ステロイド薬、免疫抑制薬、インターフェロン、γ−グロブリン製剤［性器ヘルペスの病変部位（好発部位）以外に対する局所投与医薬品は除く］をランダム化以降も継続して使用する可能性のある患者 (5) 重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）、アメナメビルに対する過敏症の既往又は合併がある患者 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者 (7) 他の治験、製造販売後臨床試験及び臨床研究への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）から登録日まで 120 日経過していない患者、あるいは他の治験、製造販売後臨床試験及び臨床研究に参加中の患者 (8) 本治験に参加したことがある患者 (9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者

試験方法	性器ヘルペス再発の初期症状発現後 6 時間以内に、本剤 1200mg 又はプラセボを食後に 1 回服用
評価項目	主要評価項目：再発性の性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間 副次評価項目：性器ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間、性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間、Aborted lesion 症例[注)] の割合、性器ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間 安　全　性：有害事象、臨床検査値 注）治験薬服用後初回来院日～完了/中止来院日 1 の期間を通して、性器ヘルペスの病変が紅斑・丘疹より進行しなかった（再発の初期症状のみで、皮疹が発現しなかった場合も含む）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例
解析方法	性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間、すべての病変部位が痂皮化するまでの時間、疼痛が消失するまでの時間及び自覚症状が消失するまでの時間は、投与群ごとに Kaplan-Meier 推定法によりデータを要約し、Brookmeyer and Crowley method により中央値の 95%信頼区間を算出した。また、群間比較は、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析を用いて、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその両側 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。Aborted lesion 症例の割合の群間比較は、割合の群間差及びその 95%信頼区間（正規近似による信頼区間）、Fisher の正確検定による *P* 値を算出した。

＜解析対象集団＞

性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間及びすべての病変部位が痂皮化するまでの時間の解析は、Intention to Treat（以下、ITT）から以下のいずれかに該当する症例を除いた modified Intention to Treat（以下、mITT）を対象とした。

－Aborted lesion 症例
－ 治験薬服用後の有効性に関するデータが全く得られていない症例
－ 治験薬服用後に性器ヘルペス又は口唇ヘルペスでないことが確認された症例

また､性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間及び Aborted lesion 症例の割合の解析は ITT を、性器ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間の解析は、Aborted lesion 症例を対象とした。

＜有効性＞

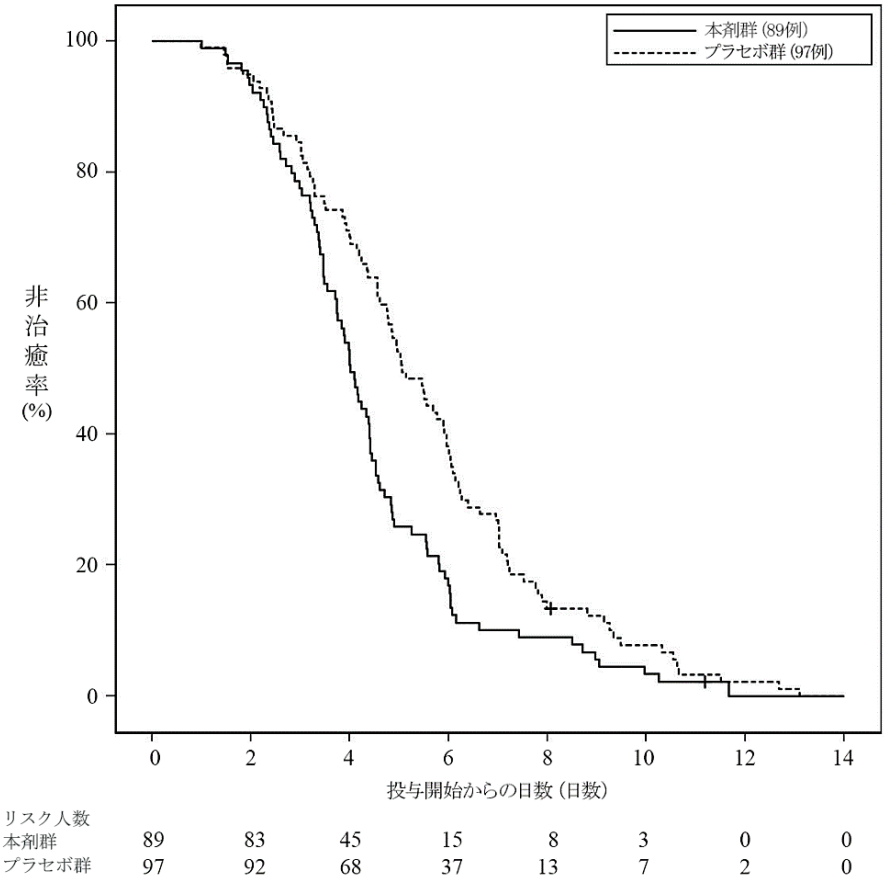
主要評価項目

性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値（mITT）は、本剤群が 4.0 日、プラセボ群が 5.1 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−1.05 日［−1.74 - −0.36 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.60［1.19 - 2.15］であり、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められ（*P*=0.0018）、プラセボ群に対する優越性が検証された。

性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間（mITT）

治療群	評価例数	治癒するまでの時間 中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差 ［95%信頼区間］	ハザード比［b］ ［95%信頼区間］	*P* 値 ［b］
本剤群	89	4.0 ［3.7 - 4.4］	−1.05 ［−1.74 - −0.36］	1.60 ［1.19 - 2.15］	0.0018
プラセボ群	97	5.1 ［4.6 - 5.9］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析



性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間に関するKaplan-Meier曲線（mITT）

副次評価項目

《性器ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間》

性器ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間の中央値（mITT）は、本剤群が 3.7 日、プラセボ群が 4.8 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−1.04 日［−1.71 - −0.37 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.59［1.18 - 2.13］で統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.0021）。

性器ヘルペスのすべての病変部位が痂皮化するまでの時間（mITT）

治療群	評価例数	すべての病変部位が痂皮化するまでの時間（日）中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差［95%信頼区間］	ハザード比［b］［95%信頼区間］	*P* 値［b］
本剤群	89	3.7［3.4 - 4.2］	−1.04［−1.71 - −0.37］	1.59［1.18 - 2.13］	0.0021
プラセボ群	97	4.8［4.1 - 5.4］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

《性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間》

性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間の中央値（ITT）は、本剤群が 2.8 日、プラセボ群が 3.1 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は−0.33 日［−1.08 - 0.42 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 1.24［0.93 - 1.66］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（*P*=0.1447）。

性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間（ITT）

治療群	評価例数	疼痛が消失するまでの時間（日） 中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差 ［95%信頼区間］	ハザード比［b］ ［95%信頼区間］	*P* 値 ［b］
本剤群	124	2.8 ［2.2 - 3.2］	−0.33 ［−1.08 - 0.42］	1.24 ［0.93 - 1.66］	0.1447
プラセボ群	140	3.1 ［2.4 - 3.8］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

《Aborted lesion 症例の割合》

Aborted lesion 症例の割合［95%信頼区間］（ITT）は、本剤群が 28.2%［20.3% - 36.1%］、プラセボ群が 30.0%［22.4% - 37.6%］で、割合の差は−1.8%［−12.7% - 9.2%］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の正確検定、*P*=0.6740）。

Aborted lesion 症例の割合（ITT）

治療群	評価例数	Aborted lesion 症例 n（%） ［95%信頼区間］［a］	割合の差 ［95%信頼区間］［a］	*P* 値［b］
本剤群	124	35（28.2） ［20.3 - 36.1］	−1.8 ［−12.7 - 9.2］	0.6740
プラセボ群	140	42（30.0） ［22.4 - 37.6］	-	-

［a］Wald 信頼区間
［b］Fisher の正確検定

《性器ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間》

性器ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間の中央値（Aborted lesion 症例）は、本剤群が 5.0 日、プラセボ群が 3.6 日であり、中央値の差［95%信頼区間］は 1.38 日［−0.05 - 2.81 日］であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は 0.70［0.39 - 1.28］であり、統計学的に有意な差は認められなかった（*P*=0.2489）。

性器ヘルペスに伴う自覚症状が消失するまでの時間（Aborted lesion 症例）

治療群	評価例数	自覚症状が消失するまでの時間（日） 中央値［95%信頼区間］［a］	中央値の差 ［95%信頼区間］	ハザード比［b］ ［95%信頼区間］	*P* 値 ［b］
本剤群	35	5.0 ［3.3 - 9.8］	1.38 ［−0.05 - 2.81］	0.70 ［0.39 - 1.28］	0.2489
プラセボ群	42	3.6 ［2.7 - 5.2］	-	-	-

［a］Brookmeyer and Crowley method
［b］投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

＜安全性＞

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群で 8.1%（10/124 例）、プラセボ群で 9.3%（13/140 例）であり、重症度はすべて軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加及び α1 ミクログロブリン増加であった。β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加の発現割合は本剤群で 2.4%（3/124 例）、プラセボ群で 1.4%（2/140 例）、α1 ミクログロブリン増加の発現割合は本剤群で 1.6%（2/124 例）、プラセボ群で 2.1%（3/140 例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

帯状疱疹患者における特定使用成績調査（終了）

目的	帯状疱疹に対してアメナリーフ®錠 200 mg（以下、本剤）を使用した患者での使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。なお、疼痛状況を追跡調査し、帯状疱疹後神経痛について検討する。
症例数	3000 例
調査対象患者	選択基準：帯状疱疹に対して本剤を使用した患者 除外基準：本剤の使用経験のある患者
調査方式	中央登録方式
観察期間	1 ヵ月間（疼痛については最長 6 ヵ月間） ただし、皮膚症状、疼痛がともに治癒・消失した場合は観察終了とする。
実施期間	調査期間：2018 年 3 月～2021 年 5 月
登録期間	登録期間：2018 年 3 月～2020 年 3 月
調査結果	3453 例が登録され、調査票（1 ヵ月票）回収症例は 3431 例であった。そのうち、使用開始後の観察がない症例及び調査票入手後に登録違反が判明した症例を除外した 3110 例を安全性解析対象症例とした。 0.77%（24/3110 例）に副作用が認められた。副作用一覧を以下に示す。重篤な副作用は 4 例 4 件であり、その内訳は「低ナトリウム血症」「血小板数減少」「発疹」「横紋筋融解症」であった。

副作用の発現状況一覧

安全性解析対象症例数	3110 例
副作用発現症例数	24 例
副作用発現件数	33 件
副作用発現割合	0.77%

（ ）：発現割合%

副作用の種類	副作用発現症例数		副作用の種類	副作用発現症例数	
血液およびリンパ系障害	1	(0.03)	**代謝および栄養障害**	2	(0.06)
血小板減少症	1	(0.03)	低ナトリウム血症	1	(0.03)
神経系障害	4	(0.13)	食欲減退	1	(0.03)
浮動性めまい	2	(0.06)	**皮膚および皮下組織障害**	3	(0.10)
頭痛	1	(0.03)	薬疹	1	(0.03)
味覚障害	1	(0.03)	多汗症	1	(0.03)
心臓障害	1	(0.03)	発疹	1	(0.03)
動悸	1	(0.03)	**筋骨格系および結合組織障害**	1	(0.03)
胃腸障害	11	(0.35)	横紋筋融解症	1	(0.03)
上腹部痛	2	(0.06)	**一般・全身障害および投与部位の状態**	3	(0.10)
便秘	1	(0.03)	異常感	1	(0.03)
下痢	2	(0.06)	倦怠感	1	(0.03)
胃炎	2	(0.06)	発熱	2	(0.06)
胃食道逆流性疾患	1	(0.03)	**臨床検査**	3	(0.10)
歯肉出血	1	(0.03)	血中クレアチニン増加	1	(0.03)
悪心	2	(0.06)	ヘモグロビン減少	1	(0.03)
肝胆道系障害	2	(0.06)	血小板数減少	1	(0.03)
肝機能異常	2	(0.06)	赤血球数減少	1	(0.03)

[MedDRA/J version 24.0]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ファムシクロビル、ビダラビン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

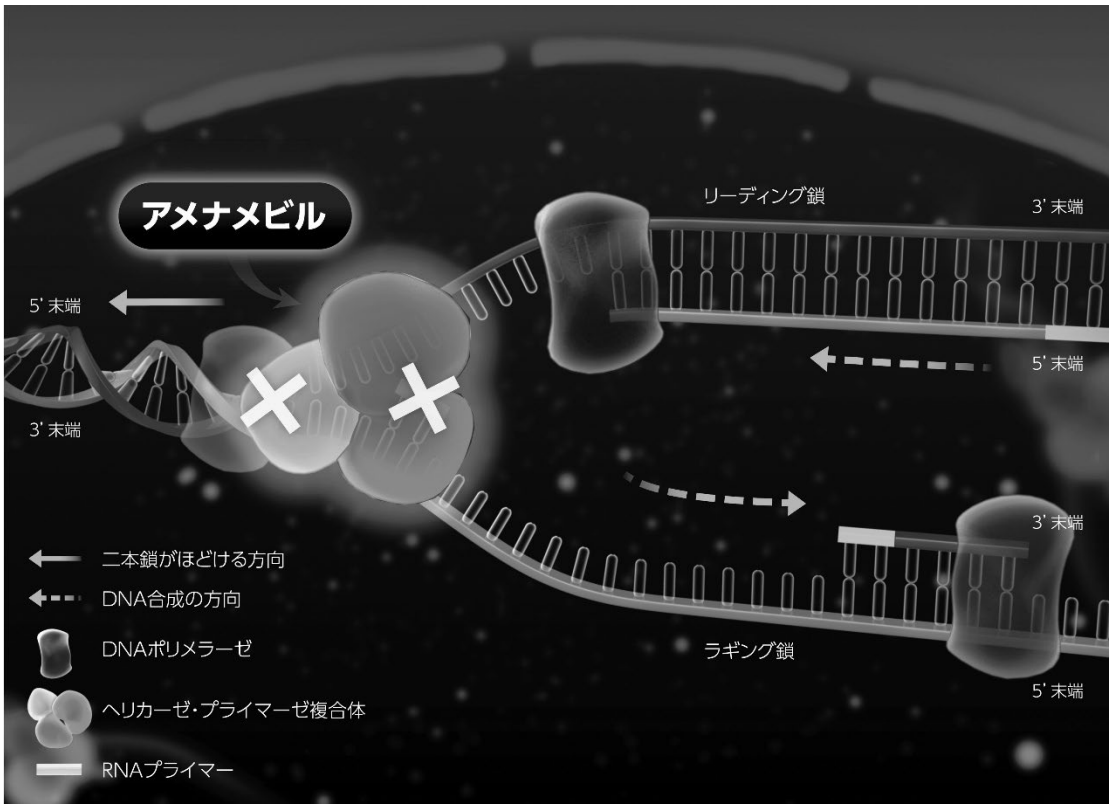
2. 薬理作用

(1) 作用部位・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[1) 14)]。

HSV-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）、0.1 μmol/L 及び 0.03 μmol/L 以上の濃度で阻害した。また、VZV、HSV-1 及び HSV-2 の DNA 複製を 0.03 μmol/L 以上の濃度で阻害した[1)]。

※　DNAヘリカーゼ、DNAプライマーゼ及びDNA依存的ATPaseの活性を有する酵素複合体



DNA合成阻害の機序

(2)薬効を裏付ける試験成績

1）抗ウイルス活性

・VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対する抗ウイルス活性（*in vitro*）[1) 15)]

VZV、HSV-1 及び HSV-2 のアシクロビル感受性の実験室株、本邦臨床分離株及び米国臨床分離株を感染させた HEF 細胞[※1] 及び Vero 細胞[※2] に、アメナメビル又はアシクロビルを添加し、VZV では感染 3 日後、HSV-1 及び HSV-2 では感染 2 又は 3 日後にプラーク数を計測し、EC_{50}[※3] を算出した。

VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対するアメナメビルの抗ウイルス活性

対象株			宿主細胞	EC_{50}（μmol/L）		EC_{50} の比
				アメナメビル	アシクロビル	アシクロビル/アメナメビル
VZV	実験室株	CaQu 株	HEF 細胞	0.10	4.1	41
	本邦臨床分離株	Saitou 株	HEF 細胞	0.065	4.4	68
		Takahashi 株		0.078	5.9	76
		Housen 株		0.10	5.2	52
		Tokumaru 株		0.055	3.0	55
	米国臨床分離株	Hunter 株	HEF 細胞	0.042	1.3	31
		Klein 株		0.050	1.6	32
		Mazzola 株		0.038	1.8	47
		Negg 株		0.043	1.7	40
HSV-1	実験室株	KOS 株	HEF 細胞	0.037	0.16	4
		KOS 株	Vero 細胞	0.027	2.1	78
		Miyama 株		0.022	1.7	77
	本邦臨床分離株	WT-51 株	HEF 細胞	0.042	0.15	4
		WT-51 株	Vero 細胞	0.030	0.73	24
		H-5 株		0.028	1.4	50
		Miyoshi 株		0.036	1.5	42
		Fujito 株		0.029	1.0	34
		Endo 株		0.023	1.2	52
	米国臨床分離株	CI-25 株	HEF 細胞	0.030	0.17	6
		CI-114 株		0.018	0.092	5
		CI-116 株		0.016	0.080	5
HSV-2	実験室株	G 株	HEF 細胞	0.056	0.41	7
		Lyon 株		0.12	0.35	3
		G 株	Vero 細胞	0.025	1.6	64
		Lyon 株		0.034	2.6	76
	本邦臨床分離株	Kondo 株	HEF 細胞	0.064	0.20	3
		Kondo 株	Vero 細胞	0.023	1.4	61
	米国臨床分離株	CI-27 株	HEF 細胞	0.036	0.42	12
		CI-5243 株		0.032	0.20	6

・アシクロビル低感受性 VZV 及び HSV-1 に対する抗ウイルス活性（*in vitro*）[1) 15)]

アシクロビル低感受性の VZV、又は HSV-1 の実験室株を感染させた HEF 細胞[※1] 又は Vero 細胞[※2] に、アメナメビル又はアシクロビルを添加し、VZV では感染 3 日後、HSV-1 では感染 2 又は 3 日後にプラーク数を計測し、EC_{50}[※3] を算出した。アシクロビル低感受性 VZV 及び HSV-1 に対してアメナメビル抗ウイルス活性を維持し、交差耐性は認められなかった。

アシクロビル低感受性 VZV 及び HSV-1 に対する抗ウイルス活性

対象株			宿主細胞	EC_{50}（μmol/L）	
				アメナメビル	アシクロビル
VZV	実験室株	Kanno-Br 株	HEF 細胞	0.082	27
HSV-1	実験室株	A4-3 株	HEF 細胞	0.068	120
HSV-1	実験室株	A4-3 株	Vero 細胞	0.026	49

2）宿主細胞に対する作用（*in vitro*）[1) 16)]

HEF 細胞※1 及び Vero 細胞※2 にアメナメビル又はアシクロビルを添加し、ニュートラルレッド法により生細胞数を測定し、IC_{50}※4 を算出した。

HEF 細胞及び Vero 細胞の生細胞数に対する作用

宿主細胞	IC_{50}（μmol/L）	
	アメナメビル	アシクロビル
HEF 細胞	＞200	＞200
Vero 細胞	＞200	＞200

n=3

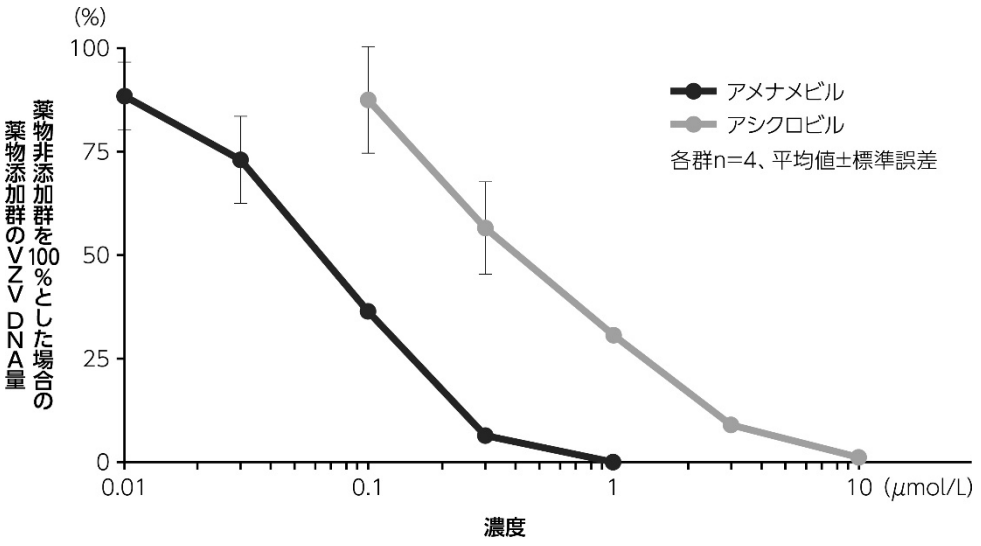
※1　Human embryonic fibroblast（ヒト胎児線維芽細胞株）
※2　アフリカミドリザル腎臓細胞株
※3　50% effective concentration（50%有効濃度、最大効果の 50%を示す濃度）
※4　50% inhibitory concentration（生細胞数を 50%減少させる濃度）

3）DNA 複製阻害作用 [1) 17)]

VZV、HSV-1 及び HSV-2 を感染させた HEF 細胞に、アメナメビル（0.003～1 μmol/L）を添加し、陰性対照である薬剤非添加群で明らかなプラークが発現するまでインキュベートした。各ウイルスを感染させた細胞より DNA を抽出し、各ウイルス特異的なプライマーを用いて PCR 法によりウイルス特異的 DNA 領域を増幅させ、電気泳動法により評価した。アメナメビルは 0.03 μmol/L 以上の濃度で VZV、HSV-1 及び HSV-2 の DNA 複製を阻害した。

また、アメナメビルとアシクロビルの VZV DNA 複製阻害作用を比較するため、HEF 細胞に VZV を感染させアメナメビル（0.01～1 μmol/L）又はアシクロビル（0.1～10 μmol/L）を添加し、細胞内 VZV の DNA 量をリアルタイム PCR 法により測定した。各薬物添加群の DNA 量は薬物非添加群を 100%としてアメナメビル及びアシクロビルの IC_{50}※を算出した。アメナメビル及びアシクロビルは HEF 細胞内 VZV の DNA 量を濃度依存的に減少させ、その IC_{50}※はそれぞれ 0.057 μmol/L 及び 0.44 μmol/L であった。

※50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）



添加薬物濃度：アメナメビル 0.01～1μmol/L、アシクロビル 0.1～10μmol/L

アメナメビル添加による VZV DNA 量の推移

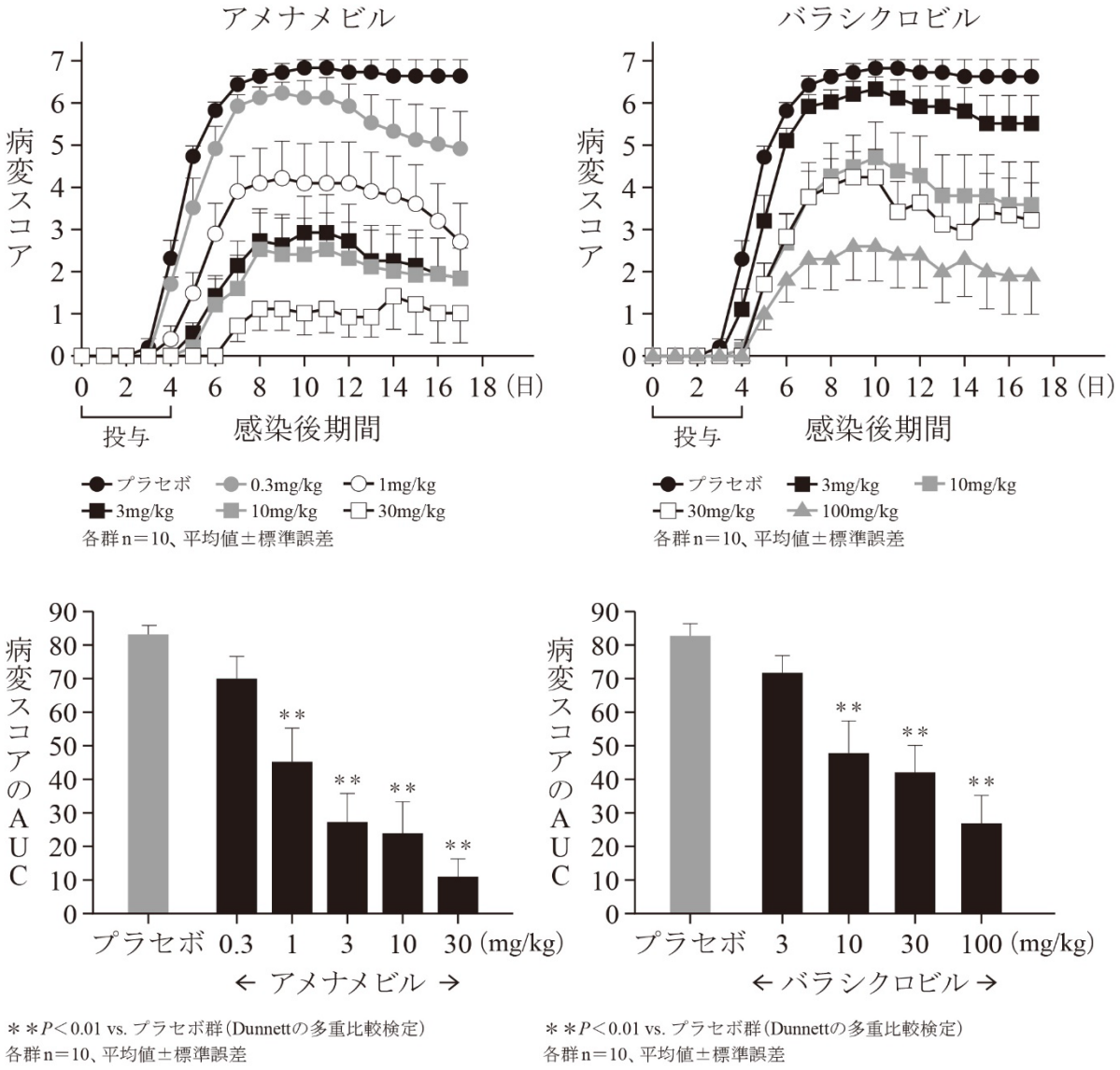
4）マウス HSV-1 皮膚感染モデルにおける予防効果[18)]

雌性ヘアレスマウス（HR-1、7 週齢）の背皮部に HSV-1 の本邦臨床分離株（WT-51 株、1.2 × 10^4 pfu/15μL）を感染させた 3 時間後から、アメナメビル溶液（0.3、1、3、10 又は 30 mg/kg）、バラシクロビル溶液（3、10、30 又は 100 mg/kg）又はプラセボ（0.5%メチルセルロース水溶液）を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与した。HSV-1 感染により発症した皮膚病変の程度及び一般状態を感染 17 日後まで毎日スコア判定（0～7 の 8 段階）し、スコアの AUC を算出した。また、得られた AUC から ED_{50}※を直線回帰法により算出した。

マウス HSV-1 皮膚感染モデルにおいて、アメナメビル及びバラシクロビルは皮膚病変スコアの上昇を用量依存的に抑制した。アメナメビルは 1 mg/kg 以上及びバラシクロビルは 10mg/kg 以上の投与群の AUC はプラセボ群の AUC よりも有意に低かった（P<0.05、Dunnett の多重比較検定）。

アメナメビル及びバラシクロビルの ED_{50}※（95%信頼区間）は、それぞれ 1.9（0.9～3.4）mg/kg 及び 27（14～74）mg/kg であり、アメナメビルの ED_{50}※はバラシクロビルの ED_{50}※の 1/14 であった。

※50% effective dose（50%有効用量）



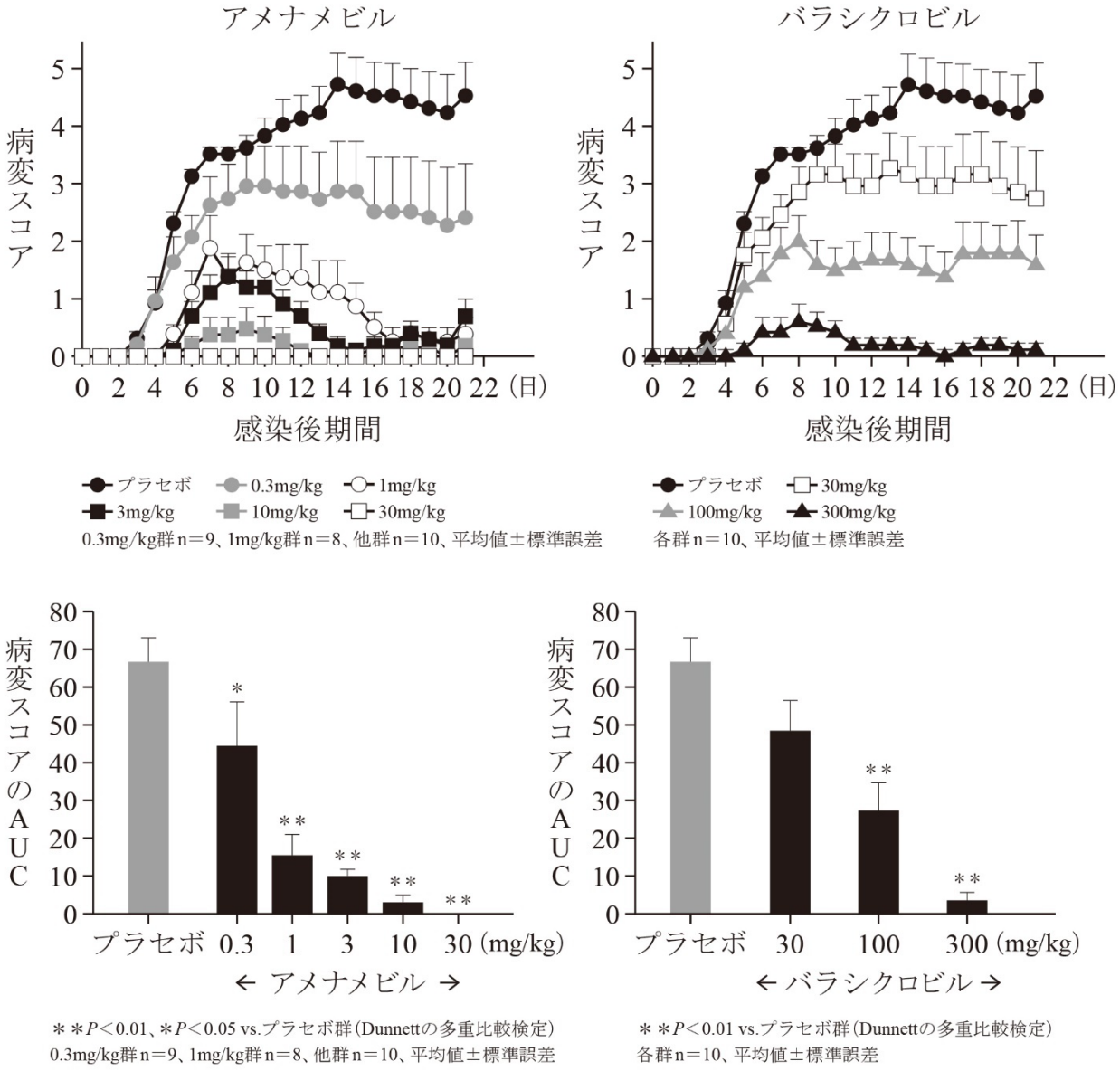
5）モルモット HSV-2 腟感染モデルにおける予防効果[19)]

雌性モルモット（Hartley、4 週齢）の腟に HSV-2 の実験室株（G 株、1.25 × 10^5 pfu/mL）を感染させた 3 時間後から、アメナメビル溶液（0.3、1、3、10 又は 30 mg/kg）、バラシクロビル溶液（30、100 又は 300 mg/kg）又はプラセボ（0.5%メチルセルロース水溶液）を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与した。HSV-2 感染により発症した腟病変の程度及び一般状態を感染 21 日後まで毎日スコア判定（0～6 の 7 段階）し、その AUC を算出した。得られた AUC から ED_{50}※を直線回帰法により算出した。

モルモット HSV-2 腟感染モデルにおいて、アメナメビル及びバラシクロビルは腟病変スコアの上昇

を用量依存的に抑制した。アメナメビルは 0.3 mg/kg 以上の投与群及びバラシクロビルは 100 mg/kg 以上の投与群の AUC はプラセボ群の AUC と比較して有意に低かった（P<0.05、Dunnett の多重比較検定）。また、アメナメビル及びバラシクロビルの ED_{50}※（95%信頼区間）は、それぞれ 0.37（0.082～0.82）mg/kg 及び 68（40～100）mg/kg であり、アメナメビルの ED_{50}※はバラシクロビルの ED_{50}※の約 1/184 であった。

※50% effective dose（50%有効用量）



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

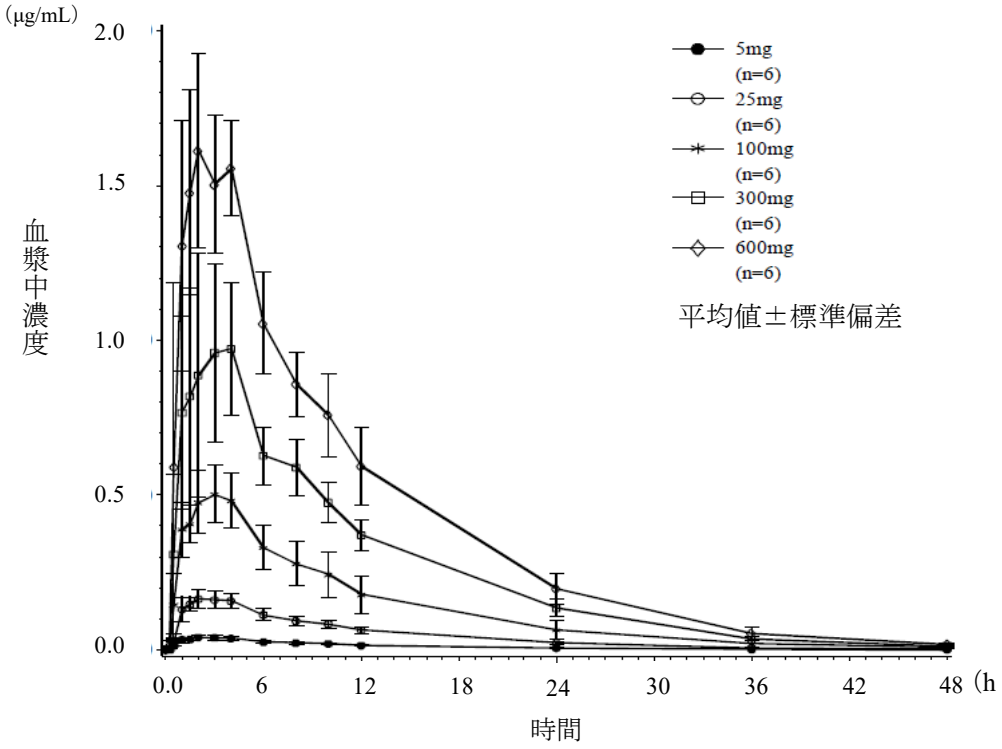
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験（空腹時）（15L-CL-001試験[11) 20)]）

健康成人男性 40 例を対象にプラセボ又はアメナメビルカプセル（5～600 mg）を空腹時に単回経口投与した[注)]。用量別の血漿中アメナメビル濃度の推移及び薬物動態パラメータの主要な要約統計量を以下に示した。

C_{max} の平均は 0.043～1.68 μg/mL、AUC_{inf} の平均は 0.47～18.71 μg·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であり、t_{max} は 1.92～3.17 時間、$t_{1/2}$ は 6.86～7.75 時間であった。



血漿中アメナメビル濃度推移

血漿中アメナメビルの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(h)	AUC_{inf}(μg·h/mL)	$t_{1/2}$(h)	CL/F(L/h)
5	0.043 (0.004)	1.92 (0.92)	0.47 (0.11)	7.75 (1.58)	11.12 (2.88)
25	0.18 (0.02)	2.67 (1.21)	1.98 (0.30)	7.42 (0.59)	12.85 (2.04)
100	0.53 (0.08)	2.17 (0.75)	5.87 (1.67)	7.09 (1.40)	18.36 (5.71)
300	1.04 (0.26)	3.17 (0.75)	11.72 (1.92)	6.88 (0.56)	26.20 (4.49)
600	1.68 (0.22)	3.00 (1.10)	18.71 (2.96)	6.86 (0.62)	32.69 (4.78)

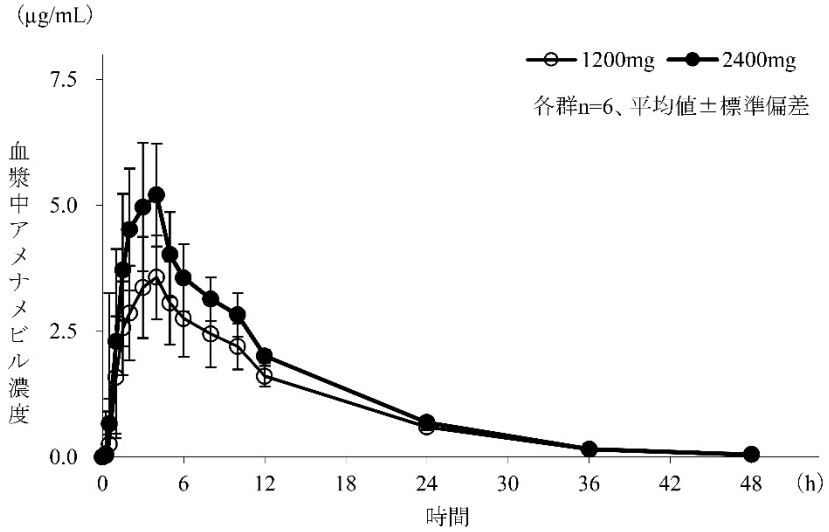
各群n=6、平均（標準偏差）

注）本剤の剤形は、錠剤である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

2）単回投与試験（食後）（M522101- J21試験[8)]）

健康成人男性 18 例を対象に、プラセボ又はアメナメビル錠（1200 mg、2400 mg）を食後に単回経口投与した[注)]。血漿中アメナメビル濃度推移及び薬物動態パラメータの主要な要約統計量を以下に示した。

C_{max}及びAUCは用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低かった。高用量群でのC_{max}及びAUCの値から、1200 mgに比べて2400 mgの吸収率が低いことが示唆された。t_{max}及び$t_{1/2}$には両群間で顕著な差は認められなかった。



血漿中アメナメビル濃度推移

血漿中アメナメビルの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(h)	$t_{1/2}$(h)	$AUC_{0\text{-}inf}$(μg･h/mL)	CL/F(L/h)
1200	3.57 (1.00)	3.83 (0.41)	7.06 (0.29)	48.77 (14.83)	26.92 (9.46)
2400	5.27 (1.39)	3.33 (1.21)	6.58 (0.52)	62.89 (12.91)	39.49 (7.88)

各群n=6、平均（標準偏差）

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

3）単回投与試験（QT/QTc試験）（M522101-J22試験[9)]）

健康成人男女 46 例を対象とした QT/QTc 試験では、標準的低脂肪食による朝食後、アメナメビル錠（400、1200、2400 mg）を単回経口投与した。投与群別の血漿中アメナメビル濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を以下に示した。

C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低かった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は各投与群間で顕著な差は認められなかった。

血漿中アメナメビルの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(h)	$t_{1/2}$(h)	$AUC_{0\text{-}inf}$(μg･h/mL)	CL/F(L/h)
400	43	1.49 (0.33)	4.58 (1.31)	7.74 (1.35)	20.14 (5.24)	21.47 (6.84)
1200	45	3.24 (0.80)	4.56 (1.04)	7.80 (1.43)	46.36 (12.98)	28.03 (8.46)
2400	41	4.46 (1.07)	4.44 (1.12)	7.85 (1.77)	65.44 (18.70)	40.37 (14.36)

平均（標準偏差）

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

4）反復投与試験（15L-CL-003試験[20]）
健康成人（各 6 例）に朝食後アメナメビル 300、600 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したとき[注)]、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。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	日数	AUC_{inf}（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（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）

5）反復投与試験（15L-CL-004試験[60]）
＜参考＞外国人データ
健康成人男女48例を対象に、プラセボ又はアメナメビルカプセル（200、400、800、1200 mg）を食後に単回経口投与した後に1日休薬し、続いて食後に1日1回14日間反復経口投与した後の薬物動態を検討した。1日目（単回投与時）、9日目及び16日目（反復投与7日目及び14日目）のアメナメビルの薬物動態学的パラメータは次のとおりであった。

単回投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg）	日数	AUC_{inf}（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
200	1 日目	12.55 (2.75)	0.93 (0.27)	4.50 (1.41)	7.81 (1.16)
400	1 日目	25.94 (7.94)	2.06 (0.57)[a]	2.93 (1.10)[a]	8.00 (1.71)
800	1 日目	38.36 (7.57)	2.82 (0.56)	3.31 (0.88)	7.13 (1.29)
1200	1 日目	50.09 (14.21)	4.45 (1.08)	2.56 (1.24)	6.31 (0.62)

各群 n=8（a：n=7）、平均（標準偏差）

反復投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg）	日数	AUC_{tau}（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
200	9 日目	12.61 (3.58)	1.21 (0.37)	3.88 (1.71)	ND
	16 日目	11.06 (1.96)	1.00 (0.18)	3.94 (1.52)	7.63 (1.21)
400	9 日目	19.02 (6.77)	1.88 (0.53)	3.38 (0.52)	ND
	16 日目	19.08 (6.02)	1.88 (0.57)	2.81 (1.41)	7.11 (1.04)
800	9 日目	27.83 (9.35)	2.52 (0.75)	3.00 (1.41)	ND
	16 日目	25.84 (7.51)	2.50 (0.77)	2.63 (1.16)	6.50 (1.01)
1200	9 日目	27.70 (7.18)	2.89 (0.52)	3.50 (0.93)	ND
	16 日目	28.27 (7.61)	3.14 (0.99)	2.56 (1.37)	6.09 (0.73)

ND：算出せず、各群 n=8、平均（標準偏差）

6）母集団薬物動態解析（帯状疱疹患者）（15L-CL-221試験[21]）
帯状疱疹患者 223 例にアメナメビル 100、200、400 mg を 1 日 1 回食後に 7 日間反復経口投与し、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を行ったところ、アメナメビル 400 mg 投与時の定常状態における薬物動態パラメータの推定値は、C_{max} が 1.94 μg/mL、AUC が 22.94 μg・h/mL であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）食事の影響（15L-CL-006試験[11]）

＜参考＞外国人データ

健康成人男女（24 例）に本剤 800 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し[注)] 食事の影響を検討した結果、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 155.44%［133.58% - 180.89%］及び 192.38%［167.04% - 221.57%］であった。t_{max} の中央値は、空腹時投与が 2 時間、食後投与が 4 時間と食事によって延長した。

アメナメビル（錠剤）空腹時投与及び食後投与時の薬物動態学的パラメータ

	幾何平均値※1		幾何平均比（食後/空腹時）［90%信頼区間］※2	*P*値※3
	食後	空腹時		
C_{max} (μg/mL)	3.12	2.01	155.44%［133.58 - 180.89%］	NA
t_{max} (h)	4.00	2.00	NA	0.0002
AUC_{inf} (μg·h/mL)	46.28	24.05	192.38%［167.04 - 221.57%］	NA

NA：該当せず、n=22

幾何平均値：対数変換値の最小二乗平均値を逆対数変換して算出した

幾何平均比［90%信頼区間］：対数変換値のデータを逆対数変換し、百分率で示した

※1　t_{max} は中央値

※2　幾何平均比の 90%信頼区間は、2 つの片側 t 検定により求めた

※3　Wilcoxon の符号付き順位検定

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

2）併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

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[22) 23) 24)]（外国人データ）。

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[a)]［90%信頼区間］	
			C_{max}	AUC_{inf}
ミダゾラム 7.5 mg 単回経口投与	400 mg1 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 10 mg 単回経口投与	400 mg 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 150 mg 単回経口投与	400 mg1 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 25 mg 単回経口投与	400 mg1 日 1 回 17 日間経口投与	15[b)]	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

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[a)]［90%信頼区間］	
			C_{max}	AUC_{inf}
シクロスポリン 100 mg 1 日 2 回 8 日間（8 日目は 1 日 1 回）経口投与	400 mg 単回経口投与	24	0.66［0.59 - 0.74］	0.82［0.73 - 0.91］
リトナビル 600 mg 単回経口投与	400 mg 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 600 mg 1 日 1 回 9 日間経口投与	400 mg 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 400 mg 1 日 1 回 11 日間経口投与	400 mg 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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積[8)]

日本人成人男性にアメナメビル（1200 mg 又は 2400 mg）を食後単回投与したときの見かけの分布容積（Vz/F）は、下表のとおりであった。

	投与群	例数	平均値	標準偏差
Vz/F (L)	1200 mg	6	271.05	84.02
	2400 mg	6	377.43	92.95

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

PPK モデルは非線形混合効果モデル法を用いて構築し、解析プログラムとして NONMEM®VI を使用した。薬物動態モデルとしてラグタイムのある 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを用い、用量増加に伴いバイオアベイラビリティが低下するモデルを設定した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析（15L-CL-221 試験 [21)]）

帯状疱疹患者 223 例にアメナメビル 100、200、400 mg を 1 日 1 回食後に 7 日間反復経口投与し、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を行ったところ、得られた最終モデルからクリアランスは体重増加に伴って増加し、加齢に伴って減少した。また、分布容積は体重増加に伴って増加することが示された。また、母集団平均値を用いた定常状態におけるアメナメビルの血漿中薬物濃度推移をシミュレートした結果、C_{max} 及び AUC は、いずれも高齢者（65 歳以上）で高く、用量増加に伴い、アメナメビルの曝露量は増大した。（「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
母集団薬物動態解析によって得られた薬物動態パラメータと新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒及びウイルス消褪期間との関連性の有無について解析を行った。その結果、いずれの薬物動態パラメータも薬力学パラメータとの間に相関は認められなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考＞

マウスに消化管ループを作製して ^{14}C 標識アメナメビルを 0.03 mg/loop の割合で投与したとき、注入後 1 時間の胃、小腸上部、小腸中部及び小腸下部での消化管吸収率はそれぞれ 4.36、32.05、21.29 及び 16.48%であり、大腸からは吸収されなかった（n=3）。この結果から、アメナメビルは主に小腸から吸収されると考えられた [25)]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞

・単回経口投与 [26)]

雄性マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は次のとおりであった。

単回経口投与時の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g or mL）			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	305.17（ 98.92）	365.02（37.80）	164.88（46.49）	7.08（2.61）
血漿	349.43（105.73）	422.06（51.11）	186.01（56.44）	ND
脳	25.89（5.95）	32.55（3.19）	18.05（5.21）	ND
脊髄	33.26（7.86）	41.57（7.75）	20.02（3.05）	ND
下垂体	864.95（437.15）	921.15（67.76）	590.34（251.72）	ND

n=3、平均（標準偏差）、 ND：未検出

・反復経口投与[27)]

雄性マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度は次のとおりであった。

反復経口投与時の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	1 日目		7 日目	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	103.00（24.00）	0.00（0.00）	335.00（48.00）	13.00（2.90）
血漿	139.00（32.00）	0.00（0.00）	459.00（62.00）	3.05（0.68）
脳	10.50（2.80）	0.00（0.00）	34.70（4.30）	0.00（0.00）
脊髄	7.80（1.84）	0.00（0.00）	26.20（5.30）	0.00（0.00）
下垂体	548.00（498.00）	0.00（0.00）	917.00（99.00）	0.00（0.00）

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	14 日目		21 日目	
	1 時間	24 時間	1 時間	24 時間
血液	365.00（30.00）	16.90（5.30）	427.00（59.00）	34.60（16.50）
血漿	489.00（36.00）	3.14（0.32）	548.00（88.00）	5.44（0.57）
脳	36.20（4.60）	0.00（0.00）	40.10（2.60）	0.00（0.00）
脊髄	22.60（4.40）	0.00（0.00）	24.50（1.90）	0.00（0.00）
下垂体	974.00（251.00）	0.00（0.00）	933.00（103.00）	0.00（0.00）

n=3、平均（標準偏差）

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞

・妊娠マウス単回経口投与における組織内放射能濃度[28)]

妊娠 12 日目の雌性マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。胎盤及び胎児において母体の血漿中濃度と同等以上の放射能が検出され、薬物由来放射能が胎盤関門を通過して胎児に移行することが示された。

妊娠マウス単回経口投与時の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（ng eq./g）			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	235.00（43.00）	291.00（43.00）	98.10（22.90）	4.07（1.04）
血漿	292.00（58.00）	349.00（45.00）	108.00（28.00）	0.00（0.00）
卵巣	462.00（141.00）	624.00（80.00）	153.00（42.00）	0.00（0.00）
子宮	342.00（97.00）	554.00（77.00）	256.00（67.00）	17.50（6.60）
羊水	30.20（8.50）	68.60（12.70）	41.40（15.20）	1.34（0.27）
胎盤	489.00（150.00）	945.00（262.00）	755.00（365.00）	72.70（23.70）
乳腺	355.00（93.00）	456.00（43.00）	133.00（38.00）	0.00（0.00）
胎児	165.00（44.00）	331.00（79.00）	151.00（39.00）	3.93（0.21）

n=3、平均（標準偏差）

・妊娠マウス単回経口投与における全身オートラジオグラフィー

妊娠 16 日目の雌性マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより分布を調べた結果、母体及び胎児の組織に広く分布し、多くの組織で投与後 1 時間に最大濃度に達し、その後経時的に減少した。

(3) 乳汁への移行性[28)]

＜参考＞

分娩後 10 日目の雌性マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与し、乳汁、血液及び血漿中放射能濃度を測定して乳汁、血液及び血漿への移行性及び経時的変化について検討した。乳汁、血液及び血漿中放射能濃度を表に示した。

乳汁及び血漿中の放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度に達し、その後放射能濃度は減少し、投与後 24 時間までに低いレベルまで減少した。乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少し、乳汁中に蓄積しなかった。乳汁中放射能濃度の血漿に対する割合は 0.712～1.18 の範囲であった。

単回経口投与時の乳汁、血液及び血漿中放射能濃度

時間 (h)	放射能濃度 (ng eq./g)		
	乳汁	血液	血漿
0.5	319.00（18.00）［0.712］	347.00（36.00）	464.00（100.00）
1	573.00 (22.00)［1.18］	383.00（30.00）	486.00（25.00）
4	96.80（14.30）［1.16］	68.30（7.50）	83.10（6.80）
24	1.34（0.19）［NA］	4.37（0.42）	0.00（0.00）

n=3、平均（標準偏差）、［ ］は対血漿比の平均値を示す、NA：非適用

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球移行性 [29)]

ヒト血液に ^{14}C 標識アメナメビルを 50～5000 ng/mL の濃度範囲で添加したところ、血球移行率は 46.7～49.5%であり、薬物濃度に依存した変化は認められなかった（*in vitro*）。

＜参考＞

組織分布（マウス [26) 27)]、有色マウス [30)]、イヌ [31)]）

マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は多くの組織において投与後 1 時間で C_{max} に達した。投与後 1 時間における組織内濃度は、肝臓、小腸、ハーダー腺、腎臓、大腸の順で高かった。その後消失し、投与後 24 時間までにすべての組織において C_{max} の 2%以下まで低下した。また、全身オートラジオルミノグラフィーからも投与後 24 時間において放射能は体内からほぼ消失することが示された。

有色マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与したとき、眼球中放射能の消失は他臓器に比べて緩徐であったことから、アメナメビルのメラニン親和性が考えられたが、有色マウスの皮膚組織中放射能濃度は白色マウスのそれと大きな差はなかった。

マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パターンは、薬物由来の放射能が各組織内へ長期間滞留することがないことを示した。

イヌに ^{14}C 標識アメナメビル 1mg/kg を単回経口投与したとき、検討したすべての組織において放射能濃度は投与後 4 時間で最高値に達し、大腸、小腸、肝臓、腎臓、膵臓の順で高い濃度を示した。投与後 24 及び 72 時間の放射能の分布パターンは、投与後 4 時間と同様であり、多くの組織で血漿中濃度と同様に減少した。

(6) 血漿蛋白結合率[32)]

ヒトの血漿蛋白結合率は、50～5000 ng/mL の濃度範囲で 75.0～75.3%であった。また、各種ヒト血清蛋白を用いた検討から、アメナメビルの主な結合蛋白はアルブミンと推定された（*in vitro*）。

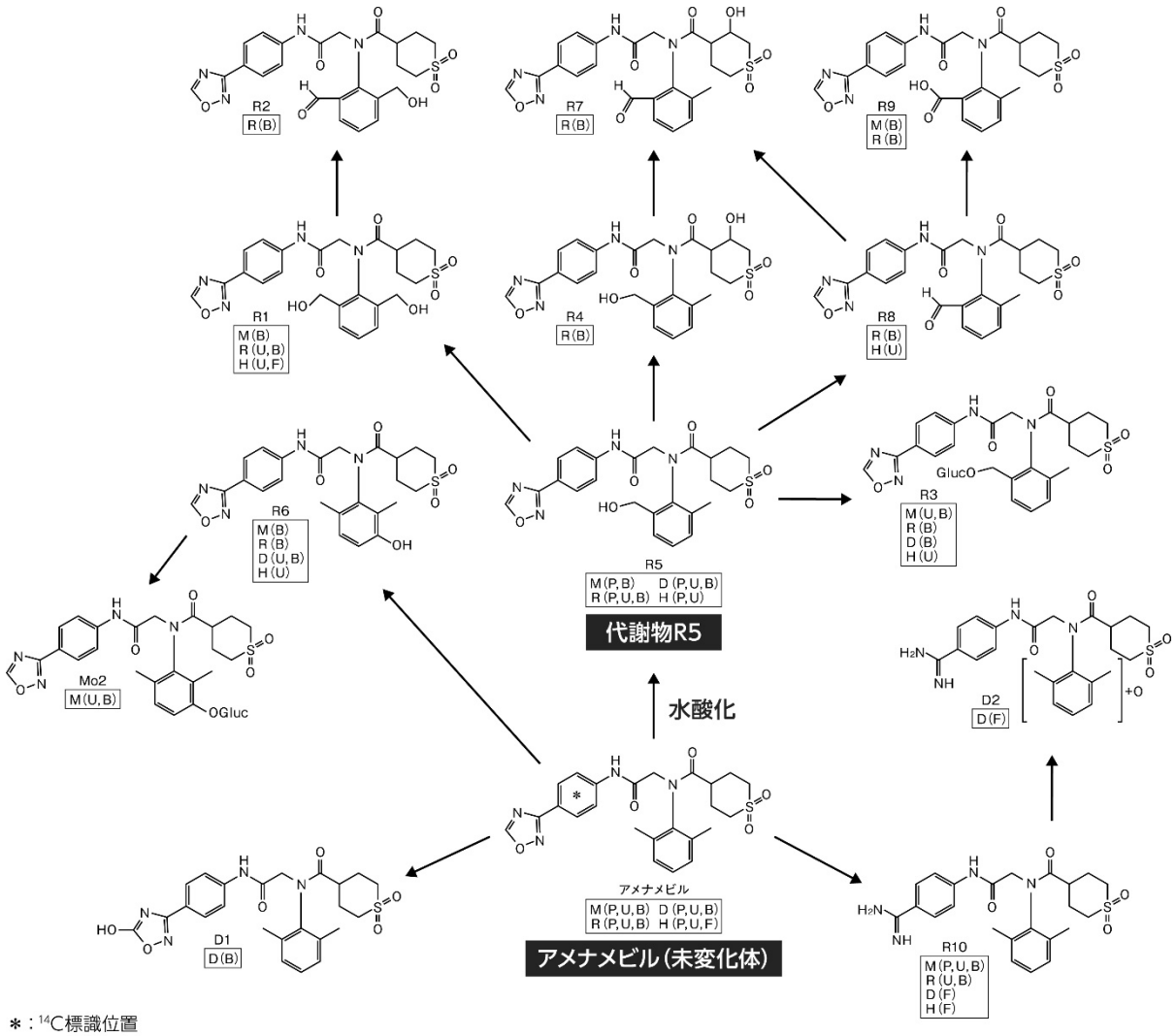
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[33)]

＜外国人データ＞

外国の健康成人男性 6 例を対象に、^{14}C 標識アメナメビル 200 mg を液剤として単回経口投与したとき[注)]、血漿中にはアメナメビル（未変化体）及び未変化体のジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化された R5 が存在した。尿には主に未変化体及び R5 が存在し、その他未変化体のジメチルベンゼン基のメチル基が 2 つ水酸化された R1、R5 のグルクロン酸抱合体である R3、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化された R6、R5 の水酸基がホルミル化した R8 が認められた。また糞中には主に未変化体のオキサジアゾール基がアミジノ化した R10 及び酸化部位が異なる R10 の一酸化物の混合物が主に存在した。

注）本剤の剤形は、錠剤である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。



＊：^{14}C標識位置
M：マウス、R：ラット、D：イヌ、H：ヒト
(P：血漿、U：尿、F：糞、B：胆汁)

アメナメビルの推定代謝経路（マウス、ラット、イヌ及びヒト）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[33)]

ヒト肝ミクロソームを用いてアメナメビルの代謝に関与する CYP 分子種を検討した。

その結果、アメナメビルの代謝には CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4/5 が関与していることが示唆された。その中でも、テストステロン 6β-水酸化活性と最も強い相関を示したことから、主として CYP3A4/5 がアメナメビルの代謝に関与していると推定された。また、アメナメビルは CYP2C8 に対して直接阻害作用を示し、50%阻害濃度は 69 μmol/L であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
代謝物の抗ウイルス活性（*in vitro*）[34)]

VZV、HSV-1 及び HSV-2 に対するアメナメビル及び主要代謝物（R5）の抗ウイルス活性

対象株		宿主細胞	EC_{50}※（μmol/L）		EC_{50} の比
			アメナメビル	R5	R5/アメナメビル
VZV	Webster 株	MRC-5 細胞	0.175	0.762	4
HSV-1	F 株	MRC-5 細胞	0.021	0.258	12
HSV-2	MS 株	MRC-5 細胞	0.040	0.300	8

※50% effective concentration（50% 有効濃度）

7. 排泄
外国の健康成人男性（6 例）に ^{14}C 標識アメナメビル 200 mg を空腹時に単回経口投与した[注)]。アメナメビルの主要な排泄経路は糞中であり、投与 168 時間後までの累積放射能排泄率の平均は、糞便中が 74.6%、尿中が 20.6%であった [35)]（外国人データ）。

国内健康成人（各 6 例）に本剤 1200 mg 及び 2400 mg を単回経口投与したとき[注)] のアメナメビルの未変化体の 48 時間累積尿中排泄率は 4.57%及び 5.77%であり、代謝物（R5）の 48 時間累積尿中代謝物は 4.77%及び 6.52%であった [8)]。

注）本剤の剤形は、錠剤である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報
アメナメビルは P-糖たん白質（Pgp）の基質であったが、200 μmol/L まで Pgp に対する阻害作用を示さなかった。アメナメビルは BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示されたが、BCRP、MATE1、MATE2-K 及び URAT1 に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 94.6、39.1、47.0 及び>100μmol/L であった [36)]。

9. 透析等による除去率
腹膜透析：該当資料なし

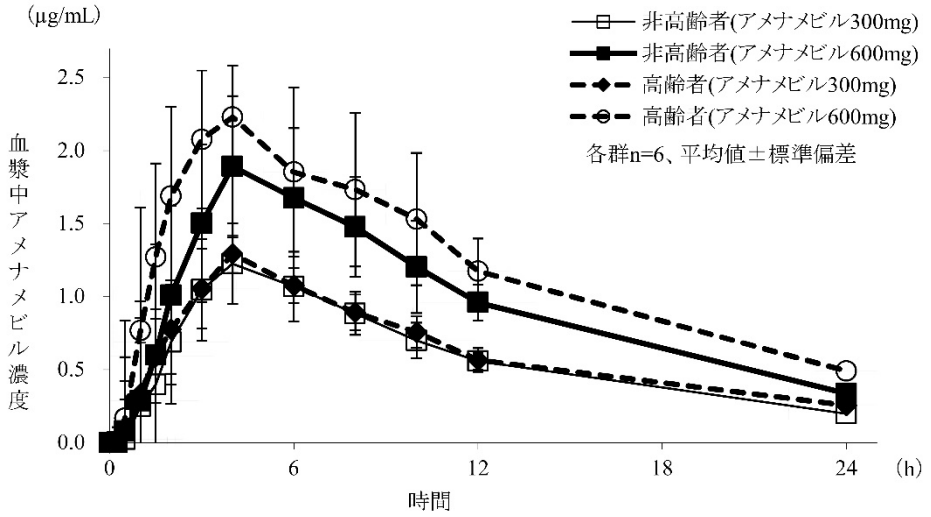
血液透析：週 3 回血液透析（ダイアライザ膜としてポリスルフォン（PS）膜を使用）を受けている慢性腎臓病の血液透析患者 9 名（年齢：65.0±9.0 歳、クレアチニンクリアランス中央値 5.9 mL/min、最小値~最大値 3.7~9.2 mL/min）に朝食後アメナリーフ錠を 400 mg 単回経口投与し、投与後 24 時間から 4 時間の血液透析を 1 回実施したとき、ダイアライザによるアメナメビルの除去率（平均値±標準偏差）は 30.7±4.8%であった [37) 38)]。（「Ⅶ.10.（4）血液透析患者における単回投与試験」の項参照）

直接血液灌流：該当資料なし

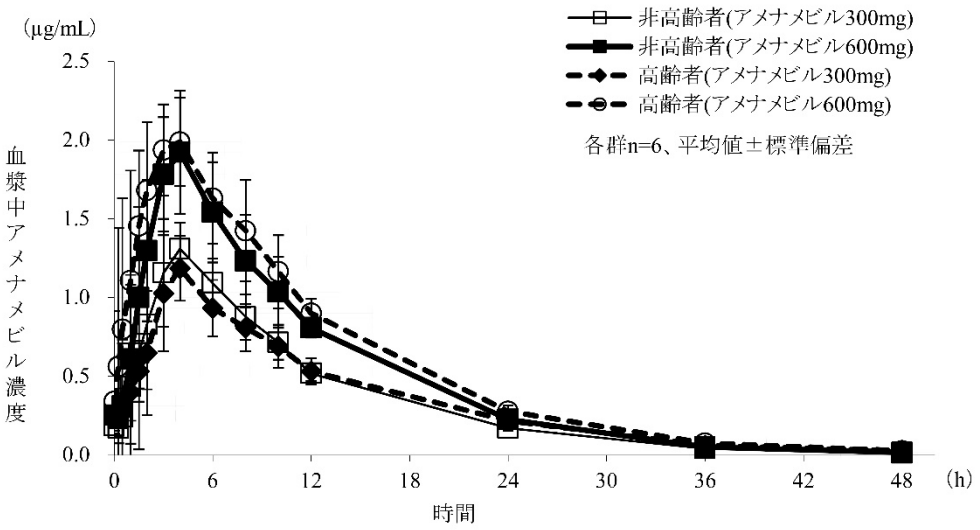
10. 特定の背景を有する患者
(1) 反復投与試験（高齢者、非高齢者）（15L-CL-003試験[11)]）
健康非高齢（20～44 歳）男性 18 例及び健康高齢（65～79 歳）男性 18 例に、アメナメビル 300 mg 又は 600 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間、反復経口投与した[注)]。投与群別の血漿中アメナメビル濃度の推移、薬物動態パラメータの主要な要約統計量及び高齢者の非高齢者に対する薬物動態学的パラメータ比を以下に示した。

投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{inf} は、非高齢男性及び高齢男性ともに用量の増加に伴って上昇したが、その割合は用量増加の割合に対して低く、頭打ちの傾向が見られた。投与 1 日目に対する 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24} は、非高齢男性 300 mg 群を除き、反復投与によってやや低下する傾向を示し、反復投与によ

る蓄積性は認められなかった。AUC_{24} の低下は高用量で大きく、非高齢男性よりも高齢男性で顕著であった。また、$t_{1/2}$ は各群ともに 1 日目よりも 7 日目で短くなった。
600 mg 群では、300 mg 群に比べて、非高齢男性よりも高齢男性で血漿中濃度が 1 日目及び 7 日目でそれぞれ 18%、10%高く、腎クリアランス（CL_R）はそれぞれ 21%ずつ低い傾向が認められた。



投与1日目の血漿中アメナメビル濃度推移



投与7日目の血漿中アメナメビル濃度推移

反復投与時の血漿中アメナメビルの薬物動態パラメータ

投与群	投与日	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{24} (μg·h/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	CL/F (L/h)
非高齢男性 300 mg	1日目	1.26 (0.36)	3.92 (1.43)	7.67 (0.66)	13.73 (3.65)	15.93 (4.42)	19.98 (5.02)
	7日目	1.32 (0.38)	3.67 (0.82)	6.58 (0.55)	14.05 (3.74)	15.57 (4.29)	22.37 (4.72)
非高齢男性 600 mg	1日目	1.98 (0.46)	4.67 (1.04)	7.63 (0.65)	22.32 (7.08)	26.08 (8.57)	24.98 (7.31)
	7日目	1.93 (0.37)	3.83 (0.41)	6.37 (0.32)	20.51 (5.48)	22.45 (6.03)	30.96 (7.76)
高齢男性 300 mg	1日目	1.30 (0.25)	4.33 (0.82)	9.26 (1.67)	14.72 (2.55)	18.27 (3.96)	17.31 (4.96)
	7日目	1.19 (0.37)	4.33 (0.82)	7.67 (1.31)	13.53 (3.23)	15.79 (4.05)	23.37 (6.11)
高齢男性 600 mg	1日目	2.34 (0.53)	4.50 (1.76)	8.68 (2.00)	28.49 (7.86)	34.97 (11.00)	19.25 (8.37)
	7日目	2.13 (0.42)	3.17 (1.17)	6.88 (0.96)	23.57 (4.55)	26.30 (5.62)	26.46 (6.28)

各群n=6、平均（標準偏差）

高齢者の非高齢者に対する薬物動態学的パラメータ比

投与量	投与日	幾何平均比（高齢者/非高齢者） ［95%信頼区間］			
		C_{max}	C_{24}	AUC_{24}	CL_R
300 mg	1日目	1.045 ［0.761 - 1.435］	1.274 ［0.842 - 1.929］	1.086 ［0.808 - 1.460］	0.857 ［0.633 - 1.159］
	7日目	0.894 ［0.630 - 1.270］	1.224 ［0.781 - 1.918］	0.962 ［0.703 - 1.318］	0.982 ［0.696 - 1.386］
600 mg	1日目	1.178 ［0.878 - 1.580］	1.367 ［0.737 - 2.536］	1.279 ［0.858 - 1.906］	0.789 ［0.638 - 0.975］
	7日目	1.102 ［0.855 - 1.421］	1.201 ［0.783 - 1.841］	1.162 ［0.854 - 1.581］	0.795 ［0.528 - 1.199］

各群n=6

注）本剤の剤形は、錠剤である。本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

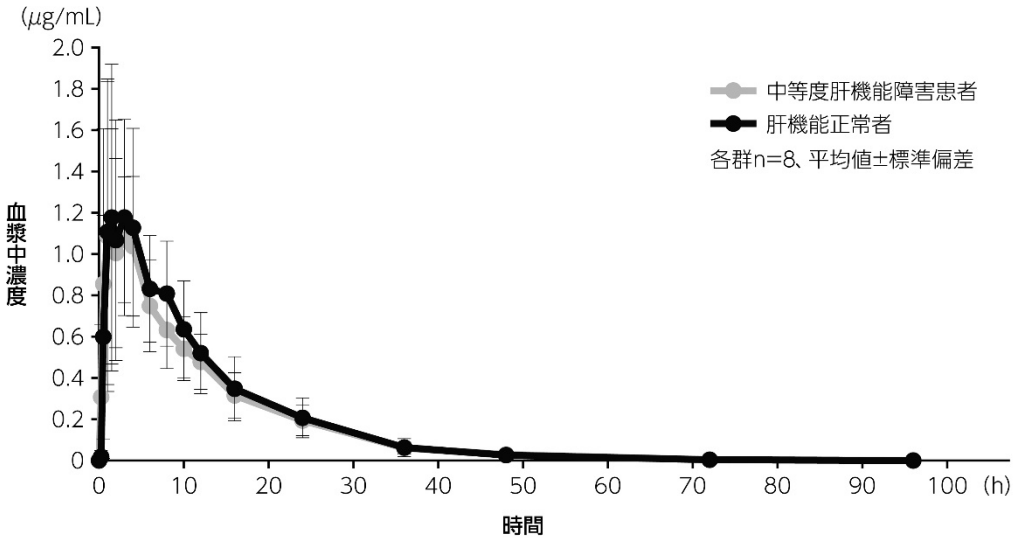
(2) 肝機能障害患者における単回投与試験（15L-CL-013 試験[39]）

＜参考＞外国人データ

男女 16 例（肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害患者 8 例）を対象に、アメナメビル 400 mg を空腹時に単回経口投与後のアメナメビルの薬物動態を検討した。中等度肝機能障害患者は、Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9 点）に該当する者を選択した。

中等度肝機能障害患者は、健康成人に比べて、アメナメビルの C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 91.0%、95.7%であった。

投与群別の薬物動態パラメータの主要な要約統計量を以下に示した。



肝機能障害患者並びに肝機能正常者に単回投与したときの血漿中アメナメビル濃度推移

肝機能障害患者及び肝機能正常者の 400mg 単回投与時の血漿中アメナメビルの薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	CL/F (L/h)
肝機能正常者	1.44 (0.61)	2.25 (1.0 - 8.0)	7.7 (1.91)	16.21 (5.89)	28.6 (13.51)
中等度肝機能障害患者	1.32 (0.59)	3.00 (1.0 - 4.0)	8.9 (2.64)	14.97 (3.99)	28.4 (7.44)

各群n=8、平均（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値、最大値）

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

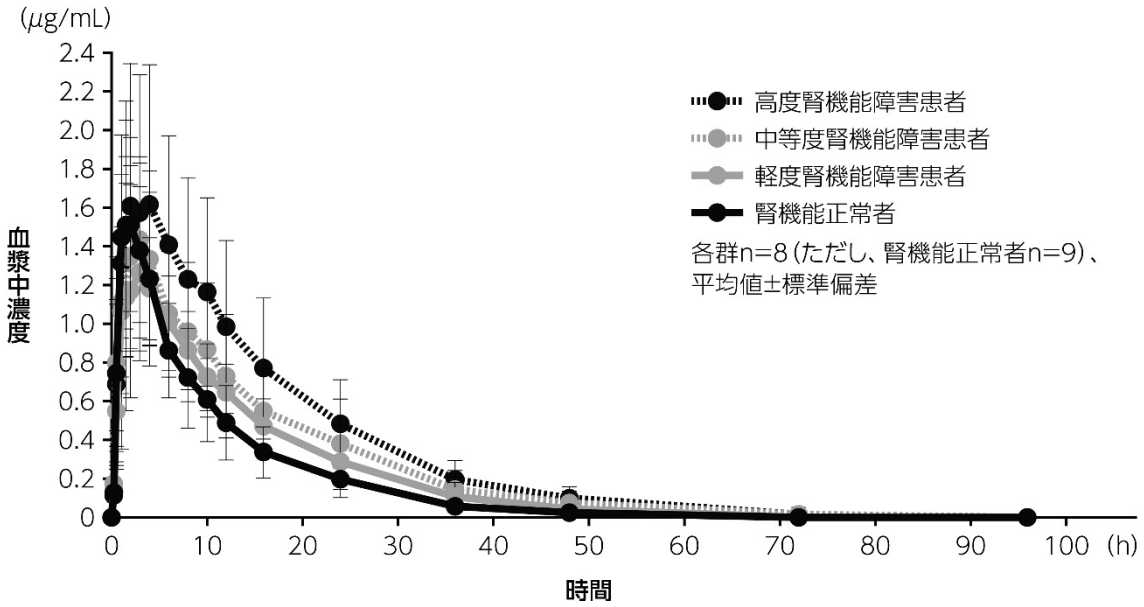
(3) 腎機能障害患者における単回投与試験（15L-CL-014 試験[39]）

＜参考＞外国人データ

男女 33 例（腎機能正常者 9 例、腎機能障害患者 24 例）を対象に、アメナメビル 400 mg を空腹時に単回経口投与した後の薬物動態を検討した。腎機能障害患者は Cockcroft-Gault 式に基づき推定したクレアチニンクリアランスにより、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の軽度腎機能障害患者（8 例）、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の中等度腎機能障害患者（8 例）、30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者（8 例）に分類した。

投与群別の血漿中アメナメビル濃度推移及び薬物動態パラメータの主要な要約統計量を以下に示した。アメナメビルの腎クリアランス（CL_R）の平均は、腎機能障害の程度が高いほど低下した。この結果と一致して、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者群の AUC_{inf} は、腎機能正常者群と比較してアメナメビルでそれぞれ約 20%、約 35%、約 78%上昇した。また、アメナメビルの CL/F はそれぞれ約 18%、約 19%及び約 43%低下した。

高度腎機能障害患者群における AUC_{inf}（28.6 μg･h/mL）は、海外第 I 相試験（15L-CL-004 試験[60]）で健康成人に対しアメナメビル 1,200 mg を 14 日間反復投与した時の AUC_{tau}（28.3 μg･h/mL）と同程度であり、海外第 I 相試験（15L-CL-004 試験[60]）で安全性が確認されているため、アメナメビルは腎機能に応じた用量調節は設定していない。（「Ⅴ.5.（2）3）反復投与試験（15L-CL-004 試験）（外国人データ）」、「Ⅶ.1.（2）5）反復投与試験（15L-CL-004 試験）」の項参照）



腎機能障害患者並びに腎機能正常者に単回投与したときの血漿中アメナメビル濃度推移

腎機能障害患者並びに腎機能正常者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	CL/F (L/h)	CL_R(L/h)
腎機能正常者		1.61(0.54)	1.7 (0.6)	8.1 (1.6)	16.87(5.58)	26.1 (8.3)	2.8(0.4)
腎機能障害患者	軽度	1.46 (0.46)	3.3 (2.0)	8.4 (2.1)	19.77(4.87)	21.3 (5.2)	1.8(0.7)
	中等度	1.55(0.43)	3.0 (2.3)	9.5 (2.8)	24.04 (10.65)	21.1 (13.4)	1.0(0.2) *
	高度	1.89 (0.68)	2.9 (2.3)	9.8 (1.4)	30.62(12.50)	14.9 (5.5)	0.8(0.1)

各群 n=8（ただし、腎機能正常者 n=9、*n=7）平均（標準偏差）

腎機能障害患者並びに腎機能正常者に単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響の検討結果

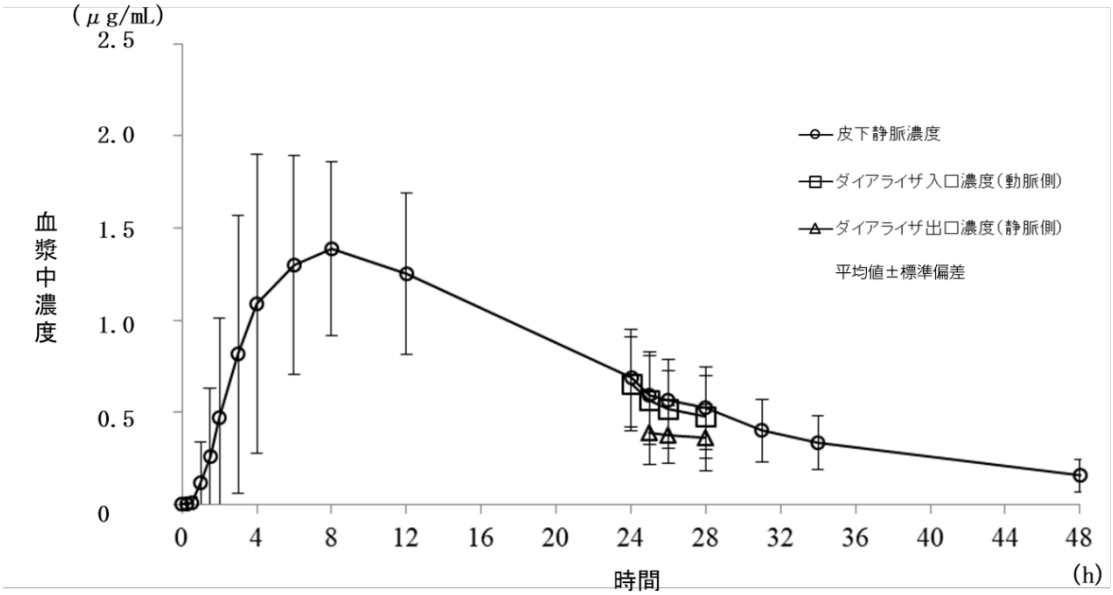
項目	腎機能正常者		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		高度腎機能障害	
	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]	最小二乗平均値[a]	比（90%信頼区間）[b]
AUC_{inf}	16.08	ND	19.26	119.8 (87.3,164.2)	21.65	134.7 (98.2,184.7)	28.63	178.1 (129.9,244.2)
C_{max}	1.52	ND	1.40	91.9 (69.2,122.0)	1.50	98.3 (74.1,130.6)	1.78	117.3 (88.4,155.8)

ND：算出せず、各群 n=8（ただし、腎機能正常者 n=9）
a：対数変換から算出した最小二乗平均値を逆対数変換した値を示した
b：逆対数変換し、百分率で示した

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1回400 mgを1日1回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして1200 mgを食後に単回経口投与する。」である。

(4) 血液透析患者における単回投与試験[37) 38)]

週 3 回血液透析（ダイアライザ膜としてポリスルフォン（PS）膜を使用）を受けている慢性腎臓病の血液透析患者 9 例（年齢：65.0±9.0 歳、クレアチニンクリアランス中央値 5.9 mL/min、最小値~最大値 3.7~9.2 mL/min）に朝食後アメナリーフ錠を 400 mg 単回経口投与し、投与後 24 時間から 4 時間の血液透析を 1 回実施したとき、アメナメビルの C_{max}、AUC_{24h} 及び AUC_{inf}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 1.59 ± 0.44 μg/mL、23.89 ± 8.40 μg· h/mL 及び 38.12±17.18 μg· h/mL であった。ダイアライザによるアメナメビルの除去率（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ので、血液透析による薬物動態への影響は限定的であると考えられた。
本試験で認められた有害事象は、腹部膨満（1 例）であり、治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与後に臨床上問題となる臨床検査値又はバイタルサインの変動は見られなかった。



血液透析患者に単回投与したときの血漿中アメナメビル濃度推移

血液透析患者に単回投与したときの血漿中アメナメビルの薬物動態学的パラメータ

	例数	平均（標準偏差）	中央値（最小値-最大値）
C_{max} (μg/mL)	9	1.59 (0.44)	1.66 (0.89-2.41)
t_{max} (h)	9	6.2 (2.5)	6 (4-12)
AUC_{24h} (μg·h/mL)	9	23.89 (8.40)	22.31 (12.37-40.28)
AUC_{inf}^{*} (μg·h/mL)	7	38.12 (17.18)	34.10 (16.21-65.97)
$t_{1/2pre}$ (h)	7	13.9 (2.6)	14.7 (9.9-17.0)
$t_{1/2HD}$ (h)	9	32.7 (47.7)	15.2 (7.5-158.3)
$t_{1/2post}$ (h)	9	12.0 (2.5)	12.4 (8.4-15.7)
fb_{4h} (%)	8	64.2 (3.3)	63.6 (61.3-72.0)
fb_{24h} (%)	9	62.7 (4.0)	62.2 (58.5-72.5)

*：外挿部分が 20%以上

$t_{1/2pre}$：透析前の消失半減期、$t_{1/2HD}$：透析中の消失半減期、$t_{1/2post}$：透析後の消失半減期

fb_{4h}：投与後 4 時間の蛋白結合率

fb_{24h}：投与後 24 時間の蛋白結合率

アメナメビルの透析パラメータ

	平均（標準偏差）	中央値	最小値−最大値
CL_{HD}(mL/min/m^2)	24.9 (5.9)	24.9	17.0-35.0
透析除去率 (%)	30.7 (4.8)	29.3	25.5-38.6

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1 医薬品の一般的注意である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を投与しないこと。

なお、帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（15L-CL-221 試験[6]）及び国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験[3]）において、本剤 400 mg を投与された患者群では、薬物過敏症が 317 例中 1 件（0.3%）報告されている。当該症例では、紅斑、湿疹、発疹等の薬疹が認められた（「Ⅷ.8.（2）その他の副作用」の項参照）。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	アメナメビル
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

2.2 アメナメビル及びリファンピシンの CYP3A 誘導作用により相互に代謝が促進され、血中濃度が低下し、両剤の作用が減弱するおそれがあるため、リファンピシンを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

アメナメビルは主に CYP3A で代謝されるが、海外の臨床試験（15L-CL-009 試験[40]）において CYP3A を誘導するリファンピシンを併用したときの影響を検討した結果、リファンピシンはアメナメビルの代謝を促進することが示唆された。本臨床試験において、本剤 400 mg とリファンピシン 600 mg を併用した際のアメナメビルの AUC_{inf} は有効性が示されていないアメナメビル 100 mg 投与時の AUC_{inf} よりもさらに低値であることが示されている（下表参照）。

また、アメナメビルは CYP3A 及び 2B6 を誘導するため、リファンピシンの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある。

以上より、リファンピシンと本剤は併用しないことが適切と考え、禁忌に設定した。

リファンピシンとの併用によるアメナメビル 400 mg 投与時の曝露量と アメナメビル 100、300 及び 600 mg 単独投与時の曝露量

	アメナメビル単独				リファンピシン 600 mg 併用
アメナメビル投与量	100 mg※	300 mg※	400 mg	600 mg※	400 mg
AUC_{inf}（μg･h/mL）	6.08	12.08	19.26	21.77	3.23
C_{max}（μg/mL）	0.53	1.09	1.35	1.80	0.60

※100、300、600 mg 投与時は海外の臨床試験（15L-CL-002 試験[41]）、400 mg 投与時は海外の臨床試験（15L-CL-009 試験[40]）から抜粋

注）本剤の承認された用法・用量は、帯状疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」であり、再発性の単純疱疹には「通常、成人にはアメナメビルとして 1200 mg を食後に単回経口投与する。」である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈再発性の単純疱疹〉

次回再発分として処方する場合は、次のことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認すること。[7.4 参照]

・初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）出現後 6 時間以内に服用すること。また、口唇ヘルペスでは皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現前に服用すること。

・妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性は、服用せずに医療機関を受診すること。

（解説）

8. 次回再発分として処方する場合は、以下の内容について患者に十分説明し、患者が理解したことを確認することとして設定した。

○服用のタイミングに関する注意事項

初期症状発現後速やかに本剤を服用することが望ましいことから、性器ヘルペス患者では再発の初期症状発現後 6 時間以内に、再発性の口唇ヘルペスでは再発の初期症状発現後 6 時間以内かつ皮疹発現前に本剤を服用すること

再発性の口唇ヘルペス患者又は再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J14 試験及び M522101-J13 試験）において 1 回 1200 ㎎を上記のタイミングで服用することにより、すべての病変部位が治癒するまでの時間が短縮したという結果が得られている。

○妊婦又は妊娠している可能性がある場合の注意事項

国内外の臨床試験において、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性がある場合には、患者が自己判断により本剤を服用せずに医療機関を受診すること

○授乳婦への注意事項

動物実験（マウス）においてにおいて乳汁中に移行することが報告されている[28]ことから、授乳中に患者が自己判断により本剤を服用せずに医療機関を受診すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

9.1.1 承認時までの臨床試験では、免疫機能正常者のみを対象としており、免疫機能が極度に低下した患者は試験の対象から除外している。そのため、悪性腫瘍や自己免疫性疾患など免疫機能低下患者に対する使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していない。悪性腫瘍や自己免疫性疾患など免疫機能が極度に低下した患者に対しては、治療上のリスク･ベネフィットを考慮し、本剤投与の必要性を判断すること。

なお、悪性腫瘍や膠原病等の治療のため、免疫抑制作用を有する薬剤※を投与中に帯状疱疹を発症した患者 24 例を対象に、本剤の有効性及び安全性が探索的に検討された[42]。本剤は 1 日 1 回 400 mg を 7 日間食後に経口投与とし、症状に応じて、医師の判断で本剤をさらに最大 7 日間追加投与できるものとした。有効性の主要評価項目である治療開始後 7 日での皮膚症状の全般改善度は、「著明改善」が 58.3%（24 例中 14 例）、「改善」が 20.8%（24 例中 5 例）、「悪化」が 20.8%（24 例中 5 例）であり、「著明改善」と「改善」を合算した改善率は、79.2%（95%信頼区間：[57.8, 92.9]）であった。副次評価項目である治療開始後 14 日（評価対象：23 例）での皮膚症状の全般改善度は、「著明改善」が 95.7%（22 例）、「やや改善」が 4.3%（1 例）であった。治療開始後 28 日での皮膚症状の全般改善度は、全例で「著明改善」であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 5 件（皮膚細菌感染、貧血、低ナトリウム血症、頭痛、肝機能異常）認められ、皮膚細菌感染は重篤であった。いずれも回復又は軽快した。臨床検査値に

ついては、臨床上問題となる変動等は認められなかった。免疫機能の低下を伴う患者に本剤を投与する場合は、経過を注意深く観察し、症状が悪化した場合には、できるだけ早く他の治療法（アシクロビル点滴静注など）への切り替えを検討する必要がある。
※免疫抑制作用を有する薬剤：化学療法、内服又は点滴ステロイド、免疫抑制剤、JAK 阻害剤等

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(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（マウス）において胎盤に移行することが報告されている[28]。

（解説）
国内外の臨床試験において、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は、治療上の有益性が明確な場合のみ投与すること。
動物実験では、ウサギにアメナメビル 250 mg/kg を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで 1 日 1 回反復経口投与したところ、一般状態の悪化に起因すると考えられる早産及び流産が認められたが、受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能への影響は見られていない[43]（「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。一方、動物実験において、妊娠 12 日目のマウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与したところ、母体の血漿中濃度と同等以上の放射能が胎盤及び胎児に検出され、薬物由来放射能が胎盤関門を通過して胎児に移行することが示されている[28]（「Ⅶ.5.（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照）。

(6) 授乳婦
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）において乳汁中に移行することが報告されている[28]。

（解説）
ヒトでの乳汁移行に関する情報はないが、授乳婦に対しては、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。
なお、動物実験にて、分娩後 10 日目の授乳中マウスに ^{14}C 標識アメナメビル 3 mg/kg を単回経口投与したところ、乳汁及び血漿中の放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度に達し、乳汁中放射能濃度の血漿に対する割合は 0.712～1.18 の範囲であった[28]。その後、投与後 24 時間までに低いレベルまで減少したことより、乳汁中には蓄積しないことが示されている。また、乳児の肝臓、腎臓、心臓、肺、脳及び胃内の乳塊に放射能が検出され、薬物由来物質が乳汁を介して乳児の組織に分布することが示されている。（「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等
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。

（解説）
本剤の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者
9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下している。［16.6.4 参照］

（解説）
国内の臨床試験（15L-CL-003 試験[11]）において、非高齢者（20 歳以上 45 歳未満）及び高齢者（65 歳以上 80 歳未満）にアメナメビル 300 mg 及び 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、アメナメビル 300 mg 群では年齢によらず薬物動態パラメータは類似していたが、アメナメビル 600 mg 群では高齢者で非高齢者よりも血漿中濃度が高く、腎クリアランスが低値であった。
高齢者に対しては、個々の患者の状態を注意深く観察し、投与すること。（「Ⅶ.10.（1）反復投与試験（高齢者、非高齢者）（15L-CL-003 試験）」の項参照）

7. 相互作用

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[33]。［16.4参照］

（解説）

アメナメビルは主に肝臓で代謝され、糞中に排泄されると考えられている[35]。

in vitro 代謝試験の結果、本剤は CYP3A で代謝され、また CYP3A 及び 2B6 の代謝酵素を誘導することが示されている[33]。また、これらの代謝酵素の基質、誘導又は阻害する薬剤との相互作用を検討した臨床試験の結果、アメナメビル又は併用薬の血中薬物濃度に影響することが示されている。

(1) 併用禁忌とその理由

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。

（解説）

アメナメビル及びリファンピシンの CYP3A 誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられ、相互に血中濃度が低下し、アメナメビル及びリファンピシンの作用が減弱するおそれがあるため、リファンピシンを投与中の患者には本剤を投与しないこと。（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

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、ブロチゾラム、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を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］ グレープフルーツジュース	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。
シクロスポリン ［16.7.1 参照］	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、フェノバルビタール等 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。

（解説）

1) CYP3A の基質となる薬剤

CYP3A の基質となるミダゾラムと本剤を併用したところ、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} は低値を示しており、本剤の CYP3A 誘導作用によって代謝が促進されることが示唆された（15L-CL-010 試験[22)44)]及び M522101-EU24 試験[45)46)]）。CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度が低下し、これらの薬剤の作用を減弱するおそれがあるため、併用に注意すること。

なお、本剤により誘導された CYP3A 活性は、休薬後 7 日目までに通常のレベルまで回復するものと考えられる。

アメナメビルがミダゾラムの血中濃度に及ぼす影響

併用薬		アメナメビル	例数	ミダゾラム血中濃度のパラメータ比※1［90%信頼区間］	
薬剤名	用法・用量	用法・用量		C_{max}	AUC_{inf}
ミダゾラム	7.5 mg 単回経口投与	400 mg 1日1回10日間反復経口投与	22	0.63［0.50 - 0.80］	0.53［0.47 - 0.61］
			18	0.68［0.59 - 0.78］	0.51［0.47 - 0.56］
		休薬後7日目		1.13［0.96 - 1.32］※2	1.10［0.98 - 1.24］※2

※1 アメナメビル及びミダゾラム投与時/ミダゾラム単独投与時の最小二乗幾何平均比
※2 1日目（アメナメビル投与開始前）に対する最小二乗幾何平均比の95%信頼区間

2) CYP3Aを阻害する薬剤
CYP3Aを阻害するリトナビルを併用したところ、アメナメビルのC_{max}及びAUC_{inf}は高値を示しており、CYP3Aを阻害する薬剤は本剤の代謝を阻害することが示唆された（海外臨床試験M522101-EU22試験[45]）。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがあるため、併用に注意すること。

リトナビルがアメナメビルの血中濃度に及ぼす影響

併用薬		アメナメビル	例数	アメナメビル血中濃度のパラメータ比※［90%信頼区間］	
薬剤名	用法・用量	用法・用量		C_{max}	AUC_{inf}
リトナビル	600 mg 単回経口投与	400 mg 単回経口投与	24	1.36［1.24 - 1.51］	2.60［2.34 - 2.89］

※アメナメビル及びリトナビル投与時/アメナメビル単独投与時の最小二乗幾何平均比

3) シクロスポリン
シクロスポリンはCYP3Aを阻害することが知られているが、シクロスポリンを併用したところ、アメナメビルのC_{max}及びAUC_{inf}は低値を示した（海外臨床試験M522101-EU21試験[45]）。機序は不明であるが、シクロスポリン併用により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ため、併用に注意すること。

シクロスポリンがアメナメビルの血中濃度に及ぼす影響

併用薬		アメナメビル	例数	アメナメビル血中濃度のパラメータ比※［90%信頼区間］	
薬剤名	用法・用量	用法・用量		C_{max}	AUC_{inf}
シクロスポリン	100 mg 1日2回8日間（8日目は1日1回）反復経口投与	400 mg 単回経口投与	24	0.66［0.59 - 0.74］	0.82［0.73 - 0.91］

※アメナメビル及びシクロスポリン投与時/アメナメビル単独投与時の最小二乗幾何平均比

4) CYP3Aを誘導する薬剤
CYP3Aを誘導するリファンピシンを併用したところ、アメナメビルのC_{max}及びAUC_{inf}は低値を示しており、CYP3Aを誘導する薬剤は本剤の代謝を促進することが示唆された（海外臨床試験15L-CL-009試験[22,40]）。相互に血中濃度が低下し、本剤及びリファンピシンの作用が減弱するおそれがあるため、リファンピシンを除くCYP3Aを誘導する薬剤の併用に注意すること。なお、リファンピシンは併用禁忌に設定している。

リファンピシンがアメナメビルの血中濃度に及ぼす影響

併用薬		アメナメビル	例数	アメナメビル血中濃度のパラメータ比※［90%信頼区間］	
薬剤名	用法・用量	用法・用量		C_{max}	AUC_{inf}
リファンピシン	600 mg 1 日 1 回 9 日間 反復経口投与	400 mg 単回経口投与	22	0.42 ［0.37 - 0.49］	0.17 ［0.15 - 0.19］

※アメナメビル及びリファンピシン投与時/アメナメビル単独投与時の最小二乗幾何平均比

5) CYP2B6 の基質となる薬剤

CYP2B6 の基質となるブプロピオン（本邦未承認）を併用したところ、ブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{inf} は低値を示しており、本剤の CYP2B6 誘導作用によって代謝が促進されることが示唆された（海外臨床試験 M522101-EU25 試験 [23) 24)]）。CYP2B6 の基質となる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ため、併用に注意すること。

なお、本剤により誘導された CYP2B6 活性は、休薬後 7 日目までに通常のレベルまで回復するものと考えられる。

アメナメビルがブプロピオンの血中濃度に及ぼす影響

併用薬		アメナメビル	例数	ブプロピオン血中濃度のパラメータ比※1［90%信頼区間］	
薬剤名	用法・用量	用法・用量		C_{max}	AUC_{inf}
ブプロピオン※2	150 mg 単回経口投与	400 mg 1 日 1 回 10 日間 反復経口投与	24	0.84 ［0.78 - 0.91］	0.84 ［0.79 - 0.90］
		休薬後 7 日目		1.01 ［0.92 - 1.11］※3	1.01 ［0.94 - 1.09］※3

※1　アメナメビル及びブプロピオン投与時/ブプロピオン単独投与時の最小二乗幾何平均比

※2　本邦未承認

※3　1 日目（アメナメビル投与開始前）に対する最小二乗幾何平均比の 95%信頼区間

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **多形紅斑**（頻度不明）

（解説）

本剤販売開始（2017 年 9 月 7 日）から 2019 年 11 月末迄に、本剤投与後に重篤な多形紅斑が認められた症例が 10 例報告されており、いずれの症例においても本剤の投与終了後に多形紅斑を発現しているという特徴がある。

重篤な多形紅斑の症例

No	年齢	性別	本剤投与日数	報告症状名	本剤投与開始から発現までの日数（本剤投与終了からの日数）	転帰
1	80 歳代	女	7 日	滲出性紅斑型中毒疹	12 日（5 日）	回復
2	80 歳代	女	7 日	多形紅斑	13 日（6 日）	回復
3	70 歳代	女	7 日	薬疹（多形紅斑）	7 日（0 日）	回復
4	60 歳代	女	7 日	多形紅斑	9 日（2 日）	回復
5	60 歳代	女	8 日	重症薬疹※	10 日（2 日）	回復
6	80 歳代	女	8 日	多型紅斑型薬疹	14 日（6 日）	軽快
7	60 歳代	女	7 日	多形性紅斑	9 日（2 日）	回復
8	40 歳代	女	7 日	多形紅斑型薬疹	12 日（5 日）	回復
9	60 歳代	女	7 日	多形滲出性紅斑薬疹	10 日（3 日）	回復
10	70 歳代	女	7 日	重症多型紅斑	10 日（3 日）	回復

※症状等から多形紅斑に該当すると判断された症例

多形紅斑の原因については薬剤のほか、細菌やウイルスによる感染症が知られており、特に単純ヘルペスウイルスが原因とされるものは単純疱疹後多形紅斑と呼ばれ、単純疱疹発症後 1～3 週間経過後に多形紅斑を生じるとされている[47]。帯状疱疹後に多形紅斑が認められ、水痘・帯状疱疹ウイルスの関与が疑われた症例も少ないながら報告されており、これらの報告によれば、帯状疱疹から多形紅斑発症までの日数は 4～30 日（平均 13.9 日）であったとされている[48)49)]。本剤で報告された 10 例においても、本剤投与開始後 7～14 日（平均 10.6 日）で多形紅斑が発現しており、帯状疱疹発症から本剤の投与開始までに時間差があることを考慮すると、帯状疱疹から多形紅斑発症までの日数はほぼ同じであることから、これらの報告例における多形紅斑は原疾患である帯状疱疹に伴うものであった可能性が考えられる。
一方、本剤と多形紅斑との関連については、パッチテストや DLST により本剤との関連を示唆する所見が得られている症例は 1 例も報告されていないが、多形紅斑の診断において薬剤性とウイルス性との鑑別は容易ではなく、得られた情報からは本剤との関連を否定できない症例も含まれていることから、使用上の注意に多形紅斑の発現について記載し、注意を喚起することとした。

(2)その他の副作用

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）	蕁麻疹、そう痒
精神神経系		頭痛、頭重、めまい、しびれ感	味覚異常、傾眠
腎臓	NAG 増加、α1 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
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、好中球減少症、単球数増加	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、軟便、胃炎、悪心、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、嘔吐、口の錯感覚、口内炎	便秘、放屁、口渇、食欲減退
循環器		QT 延長、高血圧、血圧上昇、ST 上昇、動悸	心拍数増加
その他		血中尿酸増加、尿糖陽性、歯周炎、歯膿瘍、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加、血中クロール減少、血中カリウム増加、倦怠感、悪寒、発熱、四肢痛、息苦しさ、視力障害、色覚異常、羞明	浮腫、鼻咽頭炎、総蛋白減少

（解説）

帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（15L-CL-221 試験 [6]）及び国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）を統合した集計結果のうち、本剤 400 mg 群にて発現した副作用に基づき記載した。なお、これら臨床試験の本剤 400 mg 群で認められず、本剤 100 mg 群又は 200 mg 群で認められた副作用については、すべて頻度不明として記載した。

市販後自発報告において、「めまい」「ふらつき」「浮動性めまい」等のめまい関連の副作用が報告されていることから「その他の副作用」に「めまい」を追記した。また、「顔面浮腫」「浮腫」「眼瞼浮腫」等が報告されていることから「その他の副作用」の頻度不明の項の「末梢性浮腫」の記載を「浮腫」に改めた。（2018 年 9 月改訂）

再発性の口唇ヘルペス患者又は再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J14 試験及び M522101-J13 試験）の成績を統合し、再集計した。（2023 年 2 月改訂）

◆副作用発現頻度一覧（承認時）

＜帯状疱疹＞

承認時までの臨床試験において、317 例中 46 例（14.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 9 例（2.8%）、α1 ミクログロブリン増加 6 例（1.9%）フィブリン分解産物増加 5 例（1.6%）、心電図 QT 延長 4 例（1.3%）であった。

（解説）

帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（15L-CL-221 試験 [6]）及び国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）を統合した集計結果のうち、本剤 400 mg 群にて発現した副作用に基づき記載した。

主な副作用として記載されている 4 つの臨床検査値異常の発現症例では、いずれも臨床上問題となる所見は認められなかった。また、心電図 QT 延長については、国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J01 試験 [3]）と並行して QT/QTc 評価試験（M522101-J22 試験 [9]）が実施されたが、催不整脈作用は認められなかった。

なお、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ、α1 ミクログロブリンは、近位尿細管障害の指標であり、第 I 相臨床試験（15L-CL-001 試験 [11]及び 15L-CL-002 試験 [41]）において、アメナメビルの尿中濃度が水に対する溶解度を超える尿検体、更には、尿検体中に薬物様結晶が認められたケースがあったため、通常の腎機能パラメータに加え、腎及び尿細管障害を反映する尿中マーカー[50) 51) 52)]として測定された。フィブリン分解産物は、血栓性の血小板減少の指標であり、米国にて実施した 28 日間反復投与の第 I 相臨床試験（15L-CL-019 試験 [12]）において、関連性が明確ではない重篤な血小板減少症が 1 例認められたため測定された。

	計
安全性評価対象例数	317例
副作用等の発現例数（%）	46例(14.5%)
副作用名	発現例数（%）
感染症および寄生虫症	1（0.3）
歯周炎	1（0.3）
歯膿瘍	1（0.3）
免疫系障害	1（0.3）
薬物過敏症	1（0.3）
血管障害	1（0.3）
高血圧	1（0.3）
胃腸障害	3（0.9）
下痢	1（0.3）
胃炎	1（0.3）
悪心	1（0.3）
肝胆道系障害	1（0.3）
肝機能異常	1（0.3）
臨床検査	40（12.6）
β-Nアセチルdグルコサミニダーゼ増加	9（2.8）
α1ミクログロブリン増加	6（1.9）
フィブリン分解産物増加	5（1.6）
心電図QT延長	4（1.3）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（0.9）
尿中ブドウ糖陽性	2（0.6）
血中尿素増加	2（0.6）
血中尿酸増加	2（0.6）
尿中蛋白陽性	1（0.3）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3）
アミラーゼ増加	1（0.3）

副作用名	発現例数（%）
好塩基球数増加	1（0.3）
抱合ビリルビン増加	1（0.3）
血中ビリルビン増加	1（0.3）
血中クロール減少	1（0.3）
血圧上昇	1（0.3）
心電図ST部分上昇	1（0.3）
好酸球数増加	1（0.3）
肝機能検査異常	1（0.3）
リンパ球数増加	1（0.3）
赤血球数減少	1（0.3）
白血球数減少	1（0.3）
白血球数増加	1（0.3）
血小板数増加	1（0.3）
肝酵素上昇	1（0.3）

＊副作用名は、MedDRA/J Ver.18.1の器官別大分類、基本語を使用

＜再発性の単純疱疹＞

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、本剤群で 8.1%（44/545 例）であった。本剤群で最も発現割合が高かった有害事象は、α1 ミクログロブリン増加 1.8%（10/545 例）であった。

（解説）

再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J14 試験）[4]及び再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M522101-J13 試験）[5]を併合した結果のうち、本剤 1200 mg で発現した副作用に基づき記載した。

	計
安全性評価対象例数	545例
副作用等の発現例数（%）	44例(8.1%)
副作用名	発現例数（%）
血液およびリンパ系障害	1（0.2）
好中球減少症	1（0.2）
神経系障害	7（1.3）
頭痛	3（0.6）
浮動性めまい	1（0.2）
体位性めまい	1（0.2）
頭部不快感	1（0.2）
感覚鈍麻	1（0.2）
眼障害	3（0.6）
視力障害	2（0.4）
羞明	1（0.2）
心臓障害	1（0.2）
動悸	1（0.2）
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1（0.2）
呼吸困難	1（0.2）

副作用名	発現例数（%）
胃腸障害	7（1.3）
口内炎	1（0.2）
悪心	1（0.2）
腹部不快感	1（0.2）
上腹部痛	1（0.2）
腹部膨満	1（0.2）
嘔吐	1（0.2）
口の錯覚感	1（0.2）
軟便	1（0.2）
肝胆道系障害	1（0.2）
肝機能異常	1（0.2）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.2）
四肢痛	1（0.2）
先天性、家族性および遺伝性障害	1（0.2）
色覚異常	1（0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（0.6）
悪寒	1（0.2）
発熱	1（0.2）
倦怠感	1（0.2）
臨床検査	23（4.2）
α1ミクログロブリン増加	10（1.8）
β- NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	6（1.1）
尿中蛋白陽性	2（0.4）
フィブリン分解産物増加	1（0.2）
尿中ブドウ糖陽性	1（0.2）
白血球数増加	1（0.2）
血中コレステロール増加	1（0.2）
血中カリウム増加	1（0.2）
血中尿素増加	1（0.2）
単球数増加	1（0.2）

＊副作用名は、MedDRA/J Ver.22.0の器官別大分類、基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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]

（解説）

血液透析患者における単回投与試験[37) 38)]において透析処置によるアメナメビルの除去が一部認められたことから、過量投与時の処置に関する情報として記載した。しかし、血液透析による薬物動態への影響は限定的と考えられることから、透析が過量投与時の処置として必ずしも有用というわけではない（透析による除去の程度については「Ⅶ.10.（4）血液透析患者における単回投与試験」の項参照）。

11. 適用上の注意

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。

（解説）

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。PTP シートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[53)]

試験の種類	動物/細胞 (性別、例数/群)	投与 方法	投与量 a)	結果
中枢神経系 (一般症状及び行動に及ぼす影響)	マウス (♂、6)	経口 単回	10、50、 250 mg/kg	影響なし
hERG 電流	hERG チャネル発現 HEK293 細胞 (-、5)	*In vitro*	0.3、3、30 μmol/L	30 μmol/L で軽度な抑制
心筋活動電位 (ガラス微小電極法)	モルモット 摘出乳頭筋 (♂、5)	*In vitro*	0.3、3、30 μmol/L	30 μmol/L で $APD^{※}_{30}$/APD_{60}/APD_{90} はそれぞれ、6.2%、4.7%、3.9%の延長。トリアンギュレーション解析では、$APD_{30\text{-}90}$ に影響なし(−0.4%)。
血圧、心拍数、心電図、 呼吸器系 (無麻酔、テレメトリー法)	イヌ (♂、4)	経口 単回	10、50、 250 mg/kg	50 mg/kg 以上で投与後 3 時間に血中カリウムの一過性の減少。 心血管系及び呼吸系に影響なし。

※APD：活動電位持続時間

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[54)]

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別	例数/群	概略の致死量（mg/kg）
マウス	経口	0、500	♂、♀	6	>500
イヌ	経口	0、375、750	♂、♀	1	>750

(2) 反復投与毒性試験[55)]

動物種	投与方法、期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
マウス	経口、4 週	0、15、60、250、500	♂♀：500
	経口、13 週	0、15、60、250	♂♀：250
	経口、26 週	0、15、60、250	♂♀：250
イヌ	経口、4 週	0、3、10、30、250	♂♀：10 30 mg/kg/日以上の群で肝由来 ALP の増加及び肝臓重量の増加、250 mg/kg/日群で ALT 及び AST の増加が見られ、小葉中心性の肝細胞肥大及び単細胞壊死が観察された。休薬により回復した。
	経口、13 週	0、3、10、30、250	♂：30、♀：10 250 mg/kg 群の雄 1 例が死亡、雌 1 例が瀕死となり途中解剖、別の瀕死状態の雌 1 例は投与中止した。主な毒性所見は肝臓パラメータの変化であり、ALP、AST 及び ALT の増加と肝臓重量の増加であった。また、小葉中心性の肝細胞肥大並びに肝細胞の変性及び壊死、小葉中心帯におけるグリコーゲン顆粒の増加及び滑面小胞体の増生が観察された。これらの変化は休薬期間中に回復又は回復傾向を示した。
	経口、52 週	0、3、10、30、60	♂♀：3 10 mg/kg/日以上の群で肝由来 ALP 及び ALT の増加、肝臓重量の増加、並びに小葉中心性の肝細胞肥大及び滑面小胞体の増生などが確認された。

(3) 遺伝毒性試験[56)]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌 大腸菌	代謝活性化法 非代謝活性化法	2.44 ~ 5000 μg/plate	陰　性
染色体異常	ヒトリンパ球	代謝活性化法 非代謝活性化法	50 ~ 500 μg/mL	
骨髄小核	マウス	経口、2 日	0 、125、 250、500 mg/kg/日	

(4) がん原性試験[57)]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
がん原性	マウス	経口、93 週	0、60、125、250 mg/kg/日	陰　性
	ラット	経口、104 週	0、60、125、250 mg/kg/日	

(5) 生殖発生毒性試験[43)]

動物種	性別	投与方法、投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
受胎能及び着床までの初期胚発生				
マウス	♂	経口、♂：交配開始前 2 週間から剖検前日（♀：なし）	0、15、60、250	一般毒性：250 生殖能：250 初期胚発生：250
	♀	経口、♀：交配開始前 2 週間から妊娠 5 日（♂：なし）	0、15、60、250	一般毒性：250 生殖能：250 初期胚発生：250
	♂、♀	経口、♂：交配開始前 2 週間から剖検前日、♀：交配開始前 2 週間から妊娠 5 日	0、500	一般毒性（♂♀）：500 生殖能（♂♀）：500 初期胚発生（♂♀）：500
胚・胎児発生				
マウス	♀	経口、妊娠 5 日から妊娠 15 日	0、15、60、250、500	一般毒性（母）：500 生殖能（母）：500 胚・胎児発生：500
ウサギ	♀	経口、妊娠 6 日から妊娠 18 日	0、30、100、250	一般毒性（母）：100 生殖能（母）：100 胚・胎児発生：250 250 mg/kg/日群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに栄養不良に起因すると考えられる早産及び流産が見られた。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能				
マウス	♀	経口、妊娠 6 日から哺育 20 日ないし 22 日	0、60、250、500	一般毒性（母）：500 出生児：500

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性[58) 59)]

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度	結果
光毒性	BALB/3T3細胞	UVA※照射	7.8 ~ 1000 μg/mL	陰　性 （析出の認められない最高用量130 μg/mLで判定）
肝毒性	イヌ	経口、4 週	0、3、10、60、250 mg/kg/日	250 mg/kg：ALT 増加（♂♀）、GLDH 増加（♂） ≥3 mg/kg（♂♀）：肝薬物酵素誘導を介した適応性変化が見られた。

※UVA：長波長紫外線

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：アメナリーフ錠 200 mg　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アメナメビル　該当しない

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

・指導箋「アメナリーフ錠 200 mg を服用される方へ」（帯状疱疹）

・指導箋「アメナリーフ錠 200 mg 再発性の単純ヘルペスに対する治療を受けられる方へ」

・指導箋「アメナリーフ錠 200 mg 再発性の単純ヘルペスに対する治療を受けられる方へ」（PIT※専用携帯ケース用）

※Patient Initiated Therapy : あらかじめ処方された薬剤を初期症状に基づき患者判断で服用開始する治療方法

https://www.maruho.co.jp/medical/products/amenalief/index.html#tool

（「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ファムシクロビル、ビダラビン

7. 国際誕生年月日

2017 年 7 月 3 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2017 年 7 月 3 日

承認番号：22900AMX00584000

薬価基準収載年月日：2017 年 8 月 30 日

販売開始年月日：2017 年 9 月 7 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加及び用法・用量追加：再発性の単純疱疹　2023 年 2 月 24 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年（2017 年 7 月 3 日 ～ 2025 年 7 月 2 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

なお、「V.治療に関する項目」の「4.用法及び用量に関連する注意」の

「＜帯状疱疹＞7.3 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。」

に十分留意すること。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
6250046F1028	6250046F1028	125735901	622573501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1） Chono K., et al.：J. Antimicrob. Chemother. 2010；65(8)：1733-1741［11111112-1797］（PMID：20534624）
2） 社内資料：安定性試験［11111111-1878］
3） Kawashima M., et al.：J. Dermatol. 2017；44(11)：1219-1227（M522101-J01試験）［11111111-1778］（PMID：28681394）
4） 社内資料：再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験［20221209-1001］
5） 社内資料：再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験［20221209-1002］
6） 社内資料：帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.21）（15L-CL-221試験）［11111111-1887］
7） 社内資料：再発性の性器ヘルペス患者を対象とした用量設定試験（15L-CL-101試験）［20221209-1004］
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）（M522101-J21試験）［11111111-1822］
9） 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）（M522101-J22試験）［11111111-1834］
10） 本田まりこ：日医雑誌. 1999；121(11)：1797-1800［11111112-1672］
11） 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.3、CTD2.7.6.7、CTD2.7.6.2）（15L-CL-001試験、15L-CL-003試験、15L-CL-006試験）［11111111-1826、11111111-1827、11111111-1830］
12） 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（28日間反復投与試験）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6）（15L-CL-019試験）［11111111-1884］
13） 社内資料：帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.22.2.4）［11111111-1824］
14） Crumpacker CS., et al.：Nat. Med. 2002；8(4)：327-328［11111111-1935］（PMID：11927930）
15） 社内資料：効力を裏付ける試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1.1、2.6.2.2.1.2）［20221209-1003］
16） 社内資料：宿主細胞に対する作用（2017年7月3日承認、CTD2.6. 2.2.1.4）［11111111-1846］
17） 社内資料：DNA複製阻害作用（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.2.4）［11111111-1847］
18） 社内資料：マウスHSV-1皮膚感染モデルにおける予防効果（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.4.1）［20221209-1005］
19） 社内資料：モルモットHSV-2腟感染モデルにおける予防効果（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.4.3）［20221209-1006］
20） Kusawake T., et al.：Adv. Ther. 2017；34(12)：2625-2637［11111111-1897］（PMID：29134426）
21） 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）（15L-CL-221試験）［11111111-1825］
22） Kusawake T., et al.：Adv. Ther. 2017；34(11)：2466-2480［11111111-1909］（PMID：29076107）
23） 社内資料：薬物相互作用試験（モンテルカスト、ブプロピオン）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.17、2.7.6.19）（M522101-EU23試験、M522101-EU25試験）［11111111-1837、11111111-1836］
24） Dennison J., et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2018；7(8)：860-870［20180615-0003］（PMID：29870591）
25） 社内資料：吸収部位に関する薬物動態試験（マウス）（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.3.1.5）［11111111-1890］
26） 社内資料：マウス単回投与における薬物動態試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.1.1）［11111111-1891］
27） 社内資料：マウス反復投与における薬物動態試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.1.4）［11111111-1892］
28） 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）［11111111-1821］
29） 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）［11111111-1817］
30） 社内資料：有色マウス単回投与における薬物動態試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.1.3）［11111111-1893］
31） 社内資料：イヌ単回投与における薬物動態試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.4.4.1.5）［11111111-

1894］
32） 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）［11111111-1819］
33） 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）［11111111-1820］
34） 社内資料：代謝物の抗ウイルス活性（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1.5）［11111111-1888］
35） Kato K., et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2019；8（5）：595-602［11111111-1930］（PMID：30412362）
36） 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）［11111111-1818］
37） Tsuruoka S., et al.：Adv. Ther. 2020；37(7)：3234-3245［20201125-1001、20201015-0007］（PMID：32440976、32930967）
38） 社内資料：血液透析患者を対象とした単回投与試験［20201021-1001］
39） Kusawake T., et al.：Adv. Ther. 2017；34(12)：2612-2624（15L-CL-013試験、15L-CL-014試験）［11111111-1781］（PMID：29134428）
40） 社内資料：薬物相互作用試験（リファンピシン）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.12）（15L-CL-009試験）［11111111-1839］
41） 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1）（15L-CL-002試験）［11111111-1886］
42） Imafuku S., et al.：J. Dermatol. 2024；DOI: 10.1111/1346-8138.17364 ［Online ahead of print］：［20240701-0120］（PMID: 39046277）
43） 社内資料：生殖発生毒性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.6.1、2.6.6.6.2、2.6.6.6.3、2.6.6.6.4、2.6.6.6.5、2.6.6.6.6）［11111111-1859、11111111-1860、11111111-1861、11111111-1862、11111111-1863、11111111-1864］
44） 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.13）（15L-CL-010試験）［11111111-1889］
45） 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム、リトナビル、シクロスポリン）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.18、2.7.6.16、2.7.6.15）（M522101-EU24試験、M522101-EU22試験、M522101-EU21試験）［11111111-1835、11111111-1840、11111111-1842］
46） Adeloye T., et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2018；7（8）：844-859［20190630-0002］（PMID：30044899）
47） 清水宏：あたらしい皮膚科学 第3版　2018；139-141［11111111-1806］
48） 角田孝彦ら：臨床皮膚科. 1995；49(12)：961-964［11111111-1807］
49） 大原香子：皮膚臨床. 2019；61(7)：1099-1102［11111111-1805］
50） 浅見直ら：最新医学. 1985；40(2)：394-399［11111111-1879］
51） Joris Penders., et al.：Clinica Chimica Acta. 2004；346(2)：107-118［11111111-1880］（PMID：15256311）
52） 高木皇輝ら：臨床免疫. 1979；11(10)：713-725［11111111-1881］
53） 社内資料：安全性薬理試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.2.4.1.1、2.6.2.4.2.1、2.6.2.4.2.2、2.6.2.4.2.3）［11111111-1848、11111111-1849、11111111-1850、11111111-1851］
54） 社内資料：単回投与毒性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.2.1、2.6.6.2.2）［11111111-1852、11111111-1853］
55） 社内資料：反復投与毒性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.3.1.2、2.6.6.3.1.3、2.6.6.3.1.4、2.6.6.3.2.2、2.6.6.3.2.4、2.6.6.3.2.3）［11111111-1854、11111111-1855、11111111-1856、11111111-1857、11111111-1858、11111111-1874］
56） 社内資料：遺伝毒性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.4.1、2.6.6.4.2、2.6.6.4.3）［11111111-1865、11111111-1866、11111111-1867］
57） 社内資料：がん原性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.5.1、2.6.6.5.4）［11111111-1868、11111111-1869］
58） 社内資料：光安全性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.9.1.1）［11111111-1870］
59） 社内資料：肝毒性試験（2017年7月3日承認、CTD2.6.6.9.3.3）［11111111-1873］
60） 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（反復投与試験）（2017年7月3日承認、CTD2.7.6.8）（15L-CL-004試験）［20250701-0037］

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では承認されていない（2023 年 2 月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕機を用いて粉砕したアメナリーフ錠 200 mg を以下の 3 条件で粉砕後の性状（外観）、有効成分の含量の項目で安定性を確認した。

保存条件（1）：温度 25℃・湿度 60%・シャーレ（開放）、30 日間
保存条件（2）：温度 40℃・湿度 75%・褐色ガラス瓶（気密）、7 日間
保存条件（3）：温度 25℃・光 2500Lux（D65 ランプ）・成り行き湿度・シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製ラップ）、120 万 Lux・hr

いずれの保存条件下でも性状及び含量の変化は認めなかった。
ただし、粉砕後の性状は、白色の粉末にコーティング成分由来の淡黄色の粉末を認めた。
なお、粉砕投与時の有効性及び安全性の評価は実施していない。

「アメナリーフ錠 200 mg 粉砕時の安定性確認」マルホ株式会社：社内資料，1（2017）［11111111-1936］

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

アメナリーフ錠 200 mg について、マーゲンゾンデ（先端に造影チップを付した胃カテーテル）、フィーディングチューブ（先端開孔型の胃カテーテル）及びバルーンカテーテル（胃瘻カテーテル）を用いて簡易懸濁法試験を行った。

＜試験方法＞

1. シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤 1 錠又は 2 錠を入れてピストンを戻す。
2. 55℃の温湯（水道水）20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置する。
3. 5 分後シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。
4. 5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。
5. 得られた懸濁液を胃カテーテル（マーゲンゾンデ、フィーディングチューブ）もしくはバルーンカテーテルの注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。なお、懸濁液注入前には、水 10 mL によりフラッシングを行う。
6. 懸濁液注入後に水 30 mL を注入してチューブ内を洗浄し、チューブ内の残存を確認する。

＜試験結果＞

崩壊懸濁の様子

5 分間の温湯への浸潤では、錠剤は十分に懸濁されない。10 分間の浸潤において、以下のサイズのカテーテルを通過する程度に懸濁される。

マーゲンゾンデの最小通過サイズ

1 錠投与時：16Fr
2 錠投与時：18Fr のカテーテルを通過しない（簡易懸濁法による経管投与はできない）。

フィーディングチューブの最小通過サイズ

1 錠投与時：18Fr
2 錠投与時：18Fr

バルーンカテーテルを用いた経管投与の適否

いずれの錠剤数、投与チューブの形状についても懸濁液は 18Fr のカテーテルを通過する。

なお、本投与法における懸濁液の安定性、有効性及び安全性の評価は実施していない。

「アメナリーフ錠 200mg 簡易懸濁法試験」マルホ株式会社：社内資料，1-4（2017）［11111111-1937］

2. その他の関連資料

指導箋「アメナリーフ錠 200 mg を服用される方へ」（帯状疱疹）
指導箋「アメナリーフ錠 200 mg 再発性の単純ヘルペスに対する治療を受けられる方へ」
指導箋「アメナリーフ錠 200 mg 再発性の単純ヘルペスに対する治療を受けられる方へ」（PIT※専用携帯ケース用）
※Patient Initiated Therapy : あらかじめ処方された薬剤を初期症状に基づき患者判断で服用開始する治療方法
https://www.maruho.co.jp/medical/products/amenalief/index.html#tool
（「X.5.患者向け資材」の項参照）