

アメナリーフ錠200mgに係る
医薬品リスク管理計画書

マルホ株式会社

**アメナリーフ錠200 mgに係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	アメナリーフ錠200mg	有効成分	アメナメビル
製造販売業者	マルホ株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和5年3月8日	

1.1. 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	該当なし
	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	

1.2. 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**

2. 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
3. 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

4. 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

各項目の内容はRMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

マルホ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2017年7月3日	薬効分類	87625
再審査期間	<u>①8年</u> <u>②2023年2月24日～</u> <u>2025年7月2日(残余期間)</u>	承認番号	22900AMX00584000
国際誕生日	2017年7月3日		
販売名	アメナリーフ®錠200mg		
有効成分	アメナメビル		
含量及び剤形	1錠中にアメナメビルを200mg含有する淡黄色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<u>①帯状疱疹</u> 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。 <u>②再発性の単純疱疹</u> 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。		
効能又は効果	<u>①帯状疱疹</u> <u>②再発性の単純疱疹</u>		
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。		
備考	<u>2023年2月24日に、再発性の単純疱疹の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</u>		

変更の履歴
前回提出日： <u>2022年9月16日</u>
変更内容の概要： 1. <u>「品目の概要」の「再審査期間」、「用法及び用量」、「効能又は効果」及び「備考」に再発性の単純疱疹を追記。</u> 2. <u>「1.1 安全性検討事項」の「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」の設定理由を変更。</u> 3. <u>「1.1 安全性検討事項」の「多形紅斑」の「リスク最小化活動」、「4. リスク最小化計画の概要」及び「5. 3 リスク最小化計画の一覧」に患者向医薬品ガイドを追記。</u> 4. <u>「1.2 有効性に関する検討事項」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」に対象とする適応症（帯状疱疹）を追記。</u>
変更理由： 1. <u>4. 再発性の単純疱疹の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得したため</u> 2. <u>再発性の単純疱疹を対象とした国内臨床試験の結果を反映したため</u> 3. <u>通常のリスク最小化活動として患者向医薬品ガイドを追加したため</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
多形紅斑	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>100mg～400mg反復投与及び1200mg単回投与で実施された国内臨床試験において多形紅斑は有害事象として認められていないが、帯状疱疹を適応とした国内製造販売後の自発報告において、本剤との因果関係が否定できない重篤な多形紅斑の症例が集積したため、重要な特定されたリスクに設定した。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での多形紅斑の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに「多形紅斑」を記載し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し、本剤投与患者に多形紅斑があらわれることについて情報提供を行なうため。

重要な潜在的リスク	
腎障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： <u>非臨床試験において腎毒性を示唆する所見は認められなかったが、100mg～400mg反復投与で実施された国内臨床試験において、全て非重篤であるものの尿中β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中α1-ミクログロブリン増加、血中尿素増加、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加が認められ、これらの多くは一過性で特段の処置なく回復した。1200mg単回投与で実施された国内臨床試験でも尿中α1-ミクログロブリン増加、尿中β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中蛋白陽性の発現が認められたものの、いずれも非重篤な事象であり、治療を要さず回復又は軽快した。</u> 使用実態下では、腎機能障害患者や一般に生理機能の低下が懸念される高齢者への使用及び多剤併用下での使用が想定され、腎障害の発現は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうと考えられるため、重要な潜在的リスクとして設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での腎障害の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「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」を記載し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し、腎障害の可能性のあることの情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において心毒性を示唆する所見は認められず、国内で実施された健常被験者を対象としたQT/QTc評価試験において催不整脈作用は認められなかった。米国で実施された第I相試験（28日間反復投与試験）において重篤な心膜炎が1例認められたが、本剤との因果関係は明確でなかった。また、<u>100mg～400mg反復投与で実施された国内臨床試験において非重篤な心電図QT延長や心電図ST部分上昇等が認められたが、これらの多くは特段の処置なく回復した。1200mg単回投与で実施された国内臨床試験では軽度な動悸が1例認められたのみであった。</u> これらの有害事象と本剤との関連性は明確でないものの、使用実態下では、心血管系事象の発現は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうと考えられるため、重要な潜在的リスクとして設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での心血管系事象の発現状況について詳細情報を収集するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「QT延長、ST上昇」を記載し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し、心血管系事象の可能性のあることの情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

血小板減少	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において血小板への毒性を示唆する所見は認められなかった。米国で実施された第I相試験(28日間反復投与試験)において、重篤な血小板減少症が1例認められたが、本剤との因果関係は明確でなく、<u>100mg～400mg反復投与及び1200mg単回投与で実施された国内臨床試験では血小板減少に関連する有害事象は認められなかった</u>。血小板減少と本剤との因果関係は明確ではないものの、使用実態下では、血小板減少の発現は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうと考えられるため、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での血小板減少の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 製造販売後の血小板減少の発現状況を監視し、新たな知見が得られた場合には注意喚起等、リスク最小化活動を実施する。
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： <u>100mg～400mg反復投与及び1200mg単回投与で実施された国内臨床試験では中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群は認められていないが、帯状疱疹を適応とした国内製造販売後の自発報告においてこれらの事象が報告されている</u>。因果関係が否定できない症例の集積は乏しいことから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動にて発現状況を監視し、新たな知見が得られた場合には注意喚起等、リスク最小化活動を実施する。
重要な不足情報	
該当事項なし	

1. 2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での <u>帯状疱疹</u> における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 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 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (<u>適応症:帯状疱疹</u>)	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2018年4月 提出)
帯状疱疹患者における 特定使用成績調査	3,000例(最終報告書 作成時)／3,000例	調査開始後4年6ヵ月 (最終報告書作成時) 安全性定期報告時	終了	作成済み (2022年9月 提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
帯状疱疹患者における 特定使用成績調査	3,000例(最終報告書 作成時)／3,000例	調査開始後4年6ヵ月 (最終報告書作成時) 安全性定期報告時	終了	作成済み (2022年9月 提出)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 (<u>適応症:帯状疱疹</u>)	販売開始から6ヵ月後	終了