

抗ヘルペスウイルス剤

処方箋医薬品^{注)}

アメナリーフ[®]錠 200mg

Amenalief[®] Tab.

アメナメビル 錠

承認番号	22900AMX00584000
薬価収載	2017年8月
販売開始	2017年9月



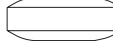
貯 法：室温保存
使用期限：包装箱に表示。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) リファンピシンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

成分・含量 (1錠中)	アメナメビル……………200mg		
添 加 物	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		
性 状	淡黄色のフィルムコーティング錠		
外 形	表面	裏面	側面
			
サ イ ズ 質 量	短径：約7.9mm 長径：約15.0mm 厚さ：約5.7mm 質量：約536mg		
識別コード	MA211(PTPに表示)		

【効能・効果】

帯状疱疹

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

2. 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¹⁾。(「薬物動態(薬物相互作用)」の項参照)

(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)	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。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、プロチゾラム、ニフェジピン等	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 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	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。

*** 3. 副作用**

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。(承認時)

その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、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。

	頻度不明 ^{注)}	1%以上	1%未満
過 敏 症			薬疹(紅斑、湿疹、発疹等)
精神神経系	味覚異常、頭痛、傾眠、めまい		
腎 臓	血中クレアチニン増加	NAG増加、α1ミクログロブリン増加	BUN増加、尿中蛋白陽性

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

注) 自発報告及び治験時100mg又は200mg投与群のみで認められた副作用を頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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²⁾。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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²⁾。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

7. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

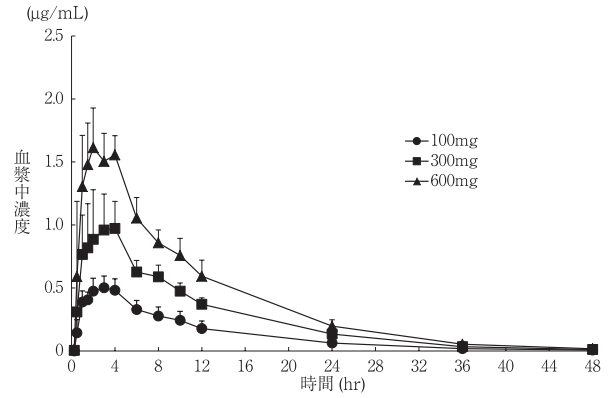
服用時：本剤はコーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人(各6例)にアメンメビルとして100、300、600mgを空腹時に単回経口投与したとき、アメンメビルの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



平均 ± 標準偏差

図 単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

表 単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均 ± 標準偏差

(2) 反復投与

健康成人(各6例)に朝食後アメンメビルとして300、600mgを1日1回、7日間反復経口投与したとき、アメンメビルの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

表 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

(3) 食事の影響(外国人における成績)

健康成人(24例)に本剤800mgを空腹時に投与したとき、アメンメビルのC_{max}及びAUCは食後投与と比較してそれぞれ約0.64倍及び0.52倍に減少した³⁾。

(4) 母集団薬物動態解析

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

2. 分布

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

3. 代謝

アメンメビルは主にCYP3Aによって代謝され、ジメチルベンゼン基のメチル基が水酸化された代謝物が生成する¹⁾。

4. 排泄

健康成人(6例)に¹⁴C-アメンメビル200mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までの放射能排泄率は、糞中74.6%、尿中20.6%であった⁷⁾。(外国人における成績)

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

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人における成績)

クレアチニンクリアランス値の低下が軽度、中等度、高度の腎機能障害患者(各8例)に本剤400mgを単回経口投与したとき、健康成人(9例)と比較して、アメナメビルのAUC_{inf}が軽度障害では20%、中等度障害では35%、高度障害では78%高値であり、経口クリアランスではそれぞれ18%、19%、43%低値であった。一方で、腎機能障害はアメナメビルのC_{max}には影響を及ぼさなかった⁹⁾。
なお、透析を必要とする腎障害患者における試験は行われていない。
健康成人：Ccr>80mL/min、軽度：50≤Ccr≤80mL/min、中等度：30≤Ccr<50mL/min、高度：Ccr<30mL/min

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人における成績)

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B、8例)に、本剤400mgを単回経口投与したとき、健康成人(8例)に比べて、アメナメビルのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ91.0%、95.7%であった⁹⁾。

7. 高齢者における薬物動態

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

8. QT延長の影響

健康成人(40例)に本剤400mg、1200mg又は2400mgを単回経口投与したときの心電図に対する影響を評価した結果、本剤はQTc間隔の延長を示さなかった¹⁰⁾。

9. 薬物相互作用

(1)臨床薬物相互作用試験(外国人における成績)¹¹⁾⁻¹³⁾

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以下のとおりであった。

表 アメナメビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

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

表 併用薬がアメナメビルの薬物動態に及ぼす影響

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

a) 最小二乗幾何平均の比、本剤及び併用薬剤投与時/本剤投与時

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

(2) In vitro試験

アメナメビルはin vitroでの検討において、BCRP、MATE1、MATE2-K及びURAT1に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度はそれぞれ94.6、39.1、47.0及び>100µmol/Lであった¹⁴⁾。

【臨床成績】

带状疱疹による皮疹出現後72時間以内の患者における本剤の有効性及び安全性を検査することを目的とした、バラシクロビル塩酸塩を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は以下のとおりであった。主要評価項目である治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合(新皮疹形成停止率)について、バラシクロビル塩酸塩に対する本剤の非劣性が検証された(非劣性マージン10%)¹⁵⁾。

表 带状疱疹患者における有効性(FAS)

	本剤400mg群 (243例)	バラシクロビル 塩酸塩群 (245例)
投与開始4日目までの 新皮疹形成停止率(%)	81.1	75.1
バラシクロビル塩酸塩群との 群間差(%) [95%信頼区間] ^{a)}	7.1 [-0.2, 14.4]	
新皮疹形成停止までの日数(日) ^{b)}	4	4
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.06 [0.88, 1.28]	
完全痂皮化までの日数(日) ^{b)}	9	8
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.99 [0.82, 1.20]	
治癒までの日数(日) ^{b)}	11	11
ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.02 [0.84, 1.23]	

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

b) 中央値

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

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

水痘・带状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス作用(培養細胞におけるウイルス増殖抑制作用)を示し、そのEC₅₀値は0.038~0.10µmol/Lであった¹⁶⁾。また、水痘・带状疱疹ウイルスのアシクロビル低感受性株に対して抗ウイルス活性を維持し、交差耐性は認められなかった¹⁶⁾。

2. 作用機序

アメナメビルは、ヘルペスウイルスのヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を阻害することにより、ヘルペスウイルスのDNA複製を阻害する。単純ヘルペスウイルス1型のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を、それぞれ0.078µmol/L(50%阻害濃度)、0.1µmol/L及び0.03µmol/L以上の濃度で阻害した¹⁶⁾。また、水痘・带状疱疹ウイルスのDNA複製を0.03µmol/L以上の濃度で阻害した。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

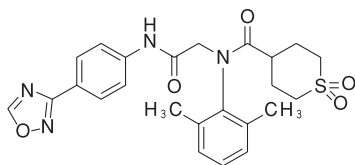
一般名：アメンナビル (Amenamevir) (JAN)

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

分子式：C₂₄H₂₆N₄O₅S

分子量：482.55

構造式：



性状：白色～微帯黄白色又は淡褐色の結晶又は粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約217°C(分解)

分配係数：Log P(1-オクタノール/水)=2.0

〔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。

〔包装〕

PTP：14錠(14錠×1)

〔主要文献〕

- 1) 社内資料：代謝に関与するCYP分子種の検討 (*in vitro*)
- 2) 社内資料：胎盤移行性・乳汁移行性試験(マウス)
- 3) Kusawake, T. et al. : Adv. Ther. 2017 ; 34(12) : 2625-2637
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 5) 社内資料：たん白結合に関する薬物動態試験 (*in vitro*)
- 6) 社内資料：血球移行性に関する薬物動態試験 (*in vitro*)
- 7) 社内資料：ヒトマスバランス試験
- 8) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
- 9) Kusawake, T. et al. : Adv. Ther. 2017 ; 34(12) : 2612-2624
- 10) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験
- 11) 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)
- 12) Kusawake, T. et al. : Adv. Ther. 2017 ; 34(11) : 2466-2480
- 13) 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)
- 14) 社内資料：トランスポーターに関する試験
- 15) Kawashima, M. et al. : J. Dermatol. 2017 ; 44(11) : 1219-1227
- 16) Chono, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 2010 ; 65 : 1733-1741

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

TEL : 0120-12-2834

®登録商標