アメナリーフ錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

アメナリーフ錠200 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 対象疾患について 4
1.5.2.1 帯状疱疹の病態 4
1.5.2.2 帯状疱疹の治療 5
1.5.3 開発の経緯 5
1.5.4 特徴及び有用性 9
1.5.5 承認申請 9
1.5.6 参考文献 9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

現在、帯状疱疹の治療には、アシクロビル（以下、ACV）、バラシクロビル（以下、VACV、ACVのプロドラッグ）、ファムシクロビル（以下、FCV）の内服投与が主に行われている。いずれの薬剤も核酸類似体であり同一の作用機序を有し、1日3～5回の複数回投与が必要である。帯状疱疹の疫学的情報として、発症割合は加齢に伴い増加し、特に50歳以降では発症割合が増加する[1)2)3)]ため、人口の高齢化に伴い帯状疱疹の患者は増加すると予想されている。また、既存の抗ヘルペスウイルス薬（核酸類似体）に対する耐性株が臨床分離されていることから[4)5)6)]、既存薬とは異なる作用機序を有し、かつ既存薬よりも高い抗ウイルス活性を示し投与方法が簡便な次世代の抗ヘルペスウイルス薬の開発が望まれている。

本剤は、アステラス製薬株式会社（以下、アステラス）により創製された、ウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害薬であるアメナメビル（以下、本薬又はASP2151、図 1.5-1）を200 mg含有するフィルムコート錠である。ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体は、DNAヘリカーゼ、DNAプライマーゼ（ポリメラーゼ）及びDNA依存的ATPase活性を有するウイルスのDNA複製に必須の酵素複合体である。ASP2151は、この酵素複合体の活性を阻害し、二重鎖ウイルスDNAの巻き戻し及びラギング鎖の生合成に必要なRNAプライマーの合成を抑制することで、抗ウイルス作用を示す（図 1.5-2）。

これまでに見出されたヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬は、単純疱疹ウイルス1型（Herpes simplex virus 1：以下、HSV-1）及び2型（Herpes simplex virus 2：以下、HSV-2）にのみ優れた抗ウイルス活性を示すが、本薬は、HSV-1及びHSV-2のみならず、水痘・帯状疱疹ウイルス（Varicella-zoster virus：以下、VZV）に対しても高い*in vitro*抗ウイルス活性を示した[7)]。更に、ACV耐性VZV及びHSV-1に対しても高い*in vitro*抗ウイルス活性を示した。したがって、既存薬と異なる作用機序を有し、高い抗ウイルス活性を示す本剤は、次世代の抗ヘルペスウイルス薬になり得ると考え、世界に先行して本薬の開発を行った。

図 1.5-1 アメナメビルの構造式

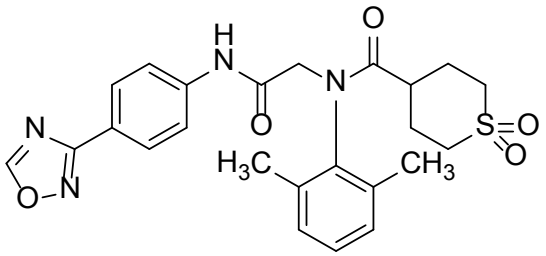
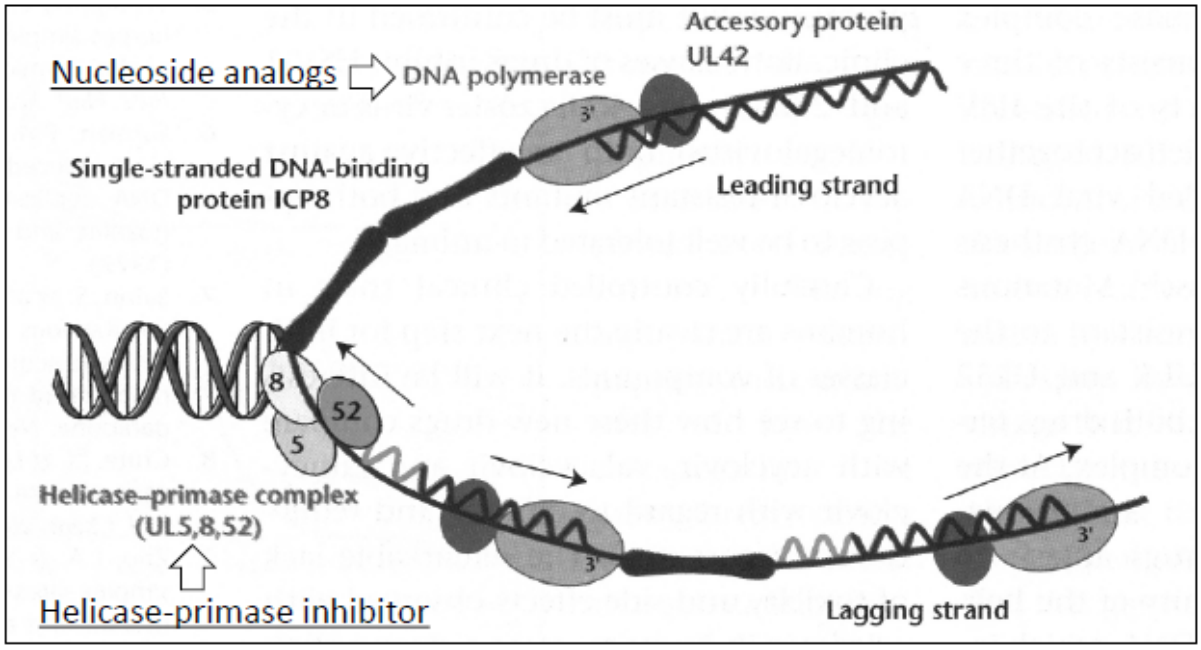


図 1.5-2 DNA合成阻害の機序[8)]



文献8)のFig. 1を一部改変

1.5.2 対象疾患について

1.5.2.1 帯状疱疹の病態[9)10)]

帯状疱疹は、神経節に潜伏感染しているVZVの再活性化により生じるウイルス感染症である。VZVは、気道粘膜又は眼結膜から侵入・増殖し、全身皮膚に達して水痘となる。水痘の症状は、約1週間で自然に治癒するが、皮膚の表皮細胞で増殖したVZVは、知覚神経を伝わって三叉神経節や脊髄後根神経節のサテライト細胞に感染し、数年から数十年にわたって不活性の状態で潜伏感染を続ける。

潜伏感染したVZVは、過労、老化、悪性腫瘍や自己免疫疾患等の疾患、免疫抑制薬や抗腫瘍薬による治療、放射線療法等が誘因となって再活性化され、サテライト細胞で増殖し、神経節内の隣接するサテライト細胞に感染する。そして神経節内の神経細胞又はSchwann細胞への感染を経て毛包細胞及び表皮細胞に感染し、急性期帯状疱疹が発症する。

帯状疱疹に罹患すると生涯2度と発症しないとされていたが、2000年頃からは複数回罹患する患者が増加しており、およそ10年おきに発症を繰り返す患者もみられている。

(1) 皮膚症状

帯状疱疹では、疱疹が神経支配領域に一致して帯状に配列する。発疹が生じる数日前より、神経痛様の疼痛や知覚異常が続き、浮腫性の紅斑が発現する。その後、紅斑上に小丘疹が出現し、小丘疹は小水疱となり、疱疹が形成される。小水疱の大きさは、粟粒大から小豆大で、ウイルス性水疱の特徴である中心臍窩を有する。皮疹の新生は5日間ほど続き、水疱はやがて痂皮を形成し、乾燥化し、全経過2～3週間で自然治癒する。

(2) 疼痛

帯状疱疹の特徴は痛みを伴うことである。痛みは発症時期に基づき前駆痛、急性痛及び慢性痛に分類され、前駆痛と急性痛を合わせて急性期帯状疱疹痛、慢性痛を帯状疱疹後神経痛（post-herpetic neuralgia；以下、PHN）と定義されている。

急性期帯状疱疹痛は、ウイルス感染によって知覚神経が障害されることや浸潤した炎症性細胞が産生する発痛物質によって生じる障害受容性疼痛であり、ウイルス感染とそれに伴う炎症が終息することで消失する。前駆痛は、皮疹に先行して生じる痛みで、数日前から認められることが多い。痛みの程度は軽度の場合が多く、前駆痛がない場合も多い。急性痛は、皮疹の出現から10日前後がピークとなり、皮疹の治癒とともに3～4週間で消失する。痛みの程度は軽いものから非常に強い痛みまで個人差が認められる。

PHNは、ウイルス感染による神経変性による痛みの伝達を抑制する有髄神経線維の減少等が原因の神経障害性疼痛であり、急性期帯状疱疹痛のような自然治癒は難しく、治療への反応も乏しい。また、急性期帯状疱疹痛が非常に強い場合又は継続する場合には、痛みが記憶された心因性疼痛もみられる。PHNの痛みは、間欠的で軽度のこともあるが、軽微な触刺激により痛みが誘発されるアロディニアをはじめ、持続的な灼熱痛であるカウザルギー等の痛みが多い。

1.5.2.2 帯状疱疹の治療

帯状疱疹の治療目的は、急性期の疼痛緩和及び皮疹の再上皮化の促進並びにPHN等の後遺症の発生を予防することとされている。国内では、帯状疱疹の治療ガイドラインは策定されていないが、ヘルペス感染症研究会*（Japan Herpesvirus Infections Forum : JHIF）は、2009年6月にJHIF帯状疱疹ワークショップを開催し、皮膚科、麻酔科、耳鼻科、眼科及び小児科の医師が帯状疱疹の診断・治療を検討し、コンセンサスが得られた治療法が示された[11)]。

*：ヘルペスウイルス感染症の基礎的・臨床的研究の発展と抗ヘルペスウイルス化学療法の適正な普及・啓発を目的に発足した研究会

現在、帯状疱疹の適応が承認されている経口抗ヘルペスウイルス薬は、ACV、ACVのプロドラッグであるVACV、ペンシクロビル（以下、PCV）のプロドラッグであるFCVであり、成人の用法・用量及び投与期間を表 1.5-1に示した。

表 1.5-1経口抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量及び投与期間[12)13)14)]

薬剤	用法・用量（成人）	投与期間
アシクロビル	1回800 mgを1日5回	7日間
バラシクロビル	1回1000 mgを1日3回	7日間
ファムシクロビル	1回500 mgを1日3回	7日間

1.5.3 開発の経緯

本剤は、ヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼを阻害することで抗ウイルス活性を発揮する新規作用機序の抗ヘルペスウイルス薬であり、次世代の抗ヘルペスウイルス薬としてアステラスがグローバルな開発を計画した。

本剤の非臨床試験として、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験の各種試験を規制要件に基づき実施し、その結果、本剤は有効性及び安全性の両面から経口抗ヘルペスウイルス薬として有望であることが示唆された。

非臨床試験の成績を踏まえ、アステラスでは日、米、欧の三極において第I相試験を実施した。日本では健康成人男性を対象とした単回投与試験（15L-CL-001試験）を実施し、600 mg/日までの忍容性を確認した。また、帯状疱疹患者は高齢者が多いことから、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に従って、健康非高齢者及び健康高齢者を対象とした反復投与試験（15L-CL-003試験）を実施し、高齢者に投与された際の安全性を確認した。海外では、健

康成人男性を対象とした単回投与試験（15L-CL-002試験）及び健康成人を対象とした1日1回14日間反復投与試験（15L-CL-004試験）をフランスで実施した。単回投与試験（15L-CL-002試験）では2400 mg/日、反復投与（15L-CL-004試験）では1200 mg/日までの安全性及び忍容性を確認した。これら4試験ではカプセル剤を用いたが、以降の臨床試験では錠剤を用いることから、カプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティ試験（15L-CL-006試験）を米国で実施し、カプセル剤と錠剤の生物学的利用能を検討した。その結果、本剤の薬物動態を評価する上で、製剤間のバイオアベイラビリティの差は，特に考慮する必要はないと判断した。当該試験（15L-CL-006試験）では薬物動態の食事の影響についても確認した。

第I相試験の結果、本剤の忍容性が確認されたことから、アステラスは日本で帯状疱疹、米国で再発型性器ヘルペスを対象とした第II相試験を実施した。

日本での帯状疱疹を対象とした第II相試験（15L-CL-221試験）では、本剤100 mg、200 mg又は400 mgを1日1回経口投与したときの有効性及び安全性についてVACVを対照に確認し、臨床推奨用量を検討した。その結果、本剤200 mg及び400 mg1日1回の有効性・安全性はVACVと同程度であることが示唆された。

再発型性器ヘルペスを対象とした第II相試験（15L-CL-101試験）は米国で実施し、本剤の有効性と安全性をプラセボ及びVACVを対照に検討した。また、再発抑制療法を想定し、米国で健康成人を対象に本剤400 mg/日を28日間反復投与したときの安全性を確認するため第I相試験（15L-CL-019試験）を実施した。米国では15L-CL-101試験と並行して、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（15L-CL-013試験）及び腎機能障害者を対象とした臨床薬物動態試験（15L-CL-014試験）を実施した。また、非臨床試験の結果、薬物代謝酵素への影響が懸念されたことから、フランスでケトコナゾール（15L-CL-008試験）、リファンピシン（15L-CL-009試験）、ミダゾラム（15L-CL-010試験）、ワルファリン（15L-CL-018試験）との薬物相互作用を検討する臨床薬理試験を実施した。しかし、アステラスは米国での15L-CL-019試験で発現した重篤な有害事象（血小板減少症、急性心膜炎及び全身性発疹、各1例）を受けて、外国での本剤の開発を中断した。

その後、申請者（以下、マルホ）はアステラスより本剤の開発に関する権利を承継し、PMDAとの治験相談を経て、日本での帯状疱疹及び単純疱疹を対象とした第III相試験を計画した。

帯状疱疹の第III相試験ではM522101-J01試験を実施し、単純疱疹の第III相試験では口唇・顔面ヘルペス及び再発型性器ヘルペスを対象とした第III相試験（M522101-J11試験）並びに再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象とした一般臨床試験（M522101-J12試験）を実施した。また、本剤の催不整脈作用を検討するために、健康成人を対象にThorough QT（以下、TQT） 試験（M522101-J22試験）を「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に従って実施した。TQT試験のsupratherapeutic doseは、海外で実施された再発型性器ヘルペスを対象とした第II相試験（15L-CL-101）の1200 mg1回投与群の成績を踏まえて2400 mgと設定したため、その忍容性を確認するための単回投与試験（M522101-J21試験、以下J21試験）をTQT試験に先立ち実施した。

加えて、薬物代謝酵素への影響をさらに検討するため、ミダゾラム（M522101-EU24試験）、シクロスポリン（M522101-EU21試験）、リトナビル（M522101-EU22試験）、モンテルカスト（M522101-EU23試験）及びブプロピオン（M522101-EU25試験）との相互作用を検討する臨床薬理試験を英国で実施した。

帯状疱疹を対象としたM522101-J01試験で主要評価項目とした「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」について、本剤1回400 mg1日1回投与のVACV1回

1000 mg1日3回投与に対する非劣性が検証され、安全性にも問題なかったことから、帯状疱疹を対象疾患とした本承認申請に至った。単純疱疹を対象とした開発については、M522101-J11試験の結果、プラセボに対する優越性が確認できなかったことから、開発を[redacted]した。

なお、欧米における開発については、[redacted]から中断し、国内開発を優先することにしている。

本開発の経緯について、図 1.5-3に示す。

図 1.5-3 開発の経緯

区分	試験項目
品質	規格及び試験方法
	安定性試験
非臨床	効力を裏付ける試験
薬理	安全性薬理試験
非臨床	分析及びバリデーション
薬物動態	吸収
	分布
	代謝
	薬物動態学的薬物相互作用
非臨床	単回投与毒性試験
毒性	反復投与毒性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験
	生殖発生毒性試験
	その他の毒性試験
臨床	第I相、臨床薬理試験
	第II相（VZV）
	第III相（VZV）
	第II相（HSV-1、2）
	第III相（HSV-1、2）

[redacted]

治験依頼者:アステラス製薬
治験依頼者:マルホ

（単位:月）

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

(1) 新規作用機序であるウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性阻害作用を有する抗ヘルペスウイルス薬である。
(2) 既存の核酸類似体との間に交差耐性がない。
(3) VZVに対して既存の核酸類似体よりも高い抗ウイルス活性を示す（*in vitro*）。
(4) 1日1回投与で効果を発揮することから、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
(5) 既存の核酸類似体は腎排泄型であるが、本剤は胆汁排泄型であり、腎機能障害による薬物動態への影響は類薬に比べて小さいため、クレアチニンクリアランスに基づいた腎機能障害の程度に応じた減量投与は設定する必要がない。

1.5.5 承認申請

項　目	内　容
販売名	アメナリーフ錠200 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
一般名	アメナメビル
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400 mgを1日1回食後に経口投与する。

1.5.6 参考文献

1) Kurokawa I, Kumano K. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. J Int Med Res, 2002; 30: 56-65.
2) Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med, 1995; 155: 1605-1609.
3) Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis, 2013;13: 170.
4) Corey L. Herpes simplex virus infections. Harrison's principles of internal medicine 18th edition 2011; 1: 1453-1462.
5) 金井 亨輔, 山田 壮一, 井上 直樹. 2.水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）.ウイルス 2010; 60: 197-208.
6) 栄鶴義人. 4.新規抗ヘルペスウイルス剤. ウイルス 2005; 55（1）: 95-104.
7) Koji Chono, Kiyomitsu Katsumata, Toru Kontani, Masayuki Kobayashi, Kenji Sudo, Tomoyuki Yokota, et al. ASP2151, a novel helicase–primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella–zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1733–1741.
8) Crumpacker CS, Schaffer PA. New anti-HSV therapeutics target the helicase-primase complex. Nat Med, 2002; 8: 327-328.
9) 漆畑修. 11帯状疱疹. 皮膚科臨床アセット3 ウイルス性皮膚疾患ハンドブック.古江増隆. 東京. 株式会社中山出版. 2011; 67-76.
10) 漆畑修. 帯状疱疹. 最新皮膚科学大系15、第1版. 東京. 株式会社中山書店. 2003; 33-41.
11) 渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島眞, 他. ヘルペス感染症研究会（JHIF）帯状疱疹ワークショップ　帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス. 臨床医薬, 2012; 28: 161-173.
12) アシクロビル錠 添付文書 第14版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015.

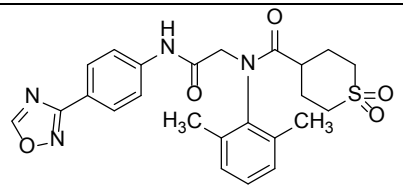
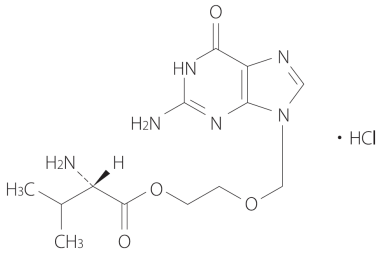
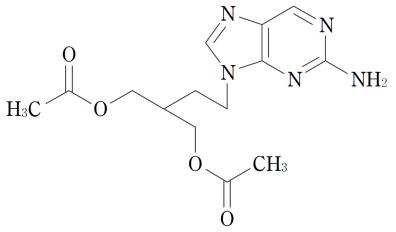
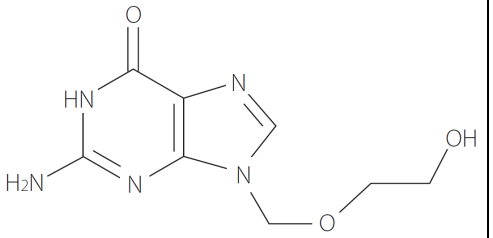
13) バラシクロビル塩酸塩錠 添付文書 第13版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2014.
14) ファムシクロビル錠 添付文書 第8版. 旭化成ファーマ株式会社. 2015.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において、承認申請されていない。

1.7 同種同効品一覧表

現在、国内で使用されている主な同種同効品を以下に示した。

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
販売名 （会社名）	アメナリーフ錠200 mg （マルホ株式会社）	バルトレックス錠500 （グラクソ・スミスクライン株式会社）	ファムビル錠250 mg （旭化成ファーマ株式会社）	ゾビラックス錠200、ゾビラックス錠400 （グラクソ・スミスクライン株式会社）
承認 年月日		2000年7月3日	2008年4月16日	ゾビラックス錠200:1988年6月28日 ゾビラックス錠400:1992年1月21日
再審査 年月日		【再審査結果通知年月日】 帯状疱疹・単純疱疹:2008年12月19日 水痘:2012年12月19日	【再審査期間】 帯状疱疹:2008年4月16日～2016年4月15日 単純疱疹:2013年2月21日～2017年2月20日	【再審査結果通知年月日】 単純疱疹及び骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制:1996年3月7日 帯状疱疹:1998年3月12日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式				
剤型及び含量	1錠中にアメナメビルとして200 mgを含有する錠剤	1錠中にバラシクロビル塩酸塩556 mg（バラシクロビルとして500 mg）を含有する錠剤	1錠中にファムシクロビル250 mgを含有する錠剤	1錠中に日局アシクロビル200 mg又は400 mgを含有する錠剤
効能･効果	帯状疱疹	単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 帯状疱疹 水痘 性器ヘルペスの再発抑制	単純疱疹 帯状疱疹	［成人］ 単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 帯状疱疹 ［小児］

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
				単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制 帯状疱疹 性器ヘルペスの再発抑制
効能・効果に関連する使用上の注意		性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている（「臨床成績」の項参照）。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。		(1)小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40 kg以上に限り投与すること。 (2)成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。
用法・用量	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。	［成人］ 単純疱疹： 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経口投与する。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。 帯状疱疹： 通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。 水痘： 通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。 性器ヘルペスの再発抑制： 通常、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm^3以上）にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経	単純疱疹： 通常、成人にはファムシクロビルとして1回250 mgを1日3回経口投与する。 帯状疱疹： 通常、成人にはファムシクロビルとして1回500 mgを1日3回経口投与する。	［成人］ 単純疱疹： 通常、成人には1回アシクロビルとして200 mgを1日5回経口投与する。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、成人には1回アシクロビルとして200 mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。 帯状疱疹： 通常、成人には1回アシクロビルとして800 mgを1日5回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		口投与する。 ［小児］ 単純疱疹：通常、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経口投与する。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。 帯状疱疹： 通常、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。 水痘： 通常、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。 性器ヘルペスの再発抑制： 通常、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/mm^3以上）にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経口投与する。		［小児］ 単純疱疹： 通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200 mgとする。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制： 通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200 mgとする。 帯状疱疹： 通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800 mgとする。 性器ヘルペスの再発抑制: 通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意		(1)免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500 mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から1回500mg1日2回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500 mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤		

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アメナメビル</th><th>バラシクロビル塩酸塩</th><th>ファムシクロビル</th><th>アシクロビル</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250 mg1日2回又は1回1000 mg1日1回投与に変更することを考慮すること（「臨床成績」の項参照）。
(2)腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス10 mL/min未満の目安よりさらに減量（250 mgを24時間毎等）することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。
（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</th></tr>
<tr><th></th><th>≧50</th><th>30～49</th><th>10～29</th><th>＜10</th></tr>
<tr><td>単純疱疹/造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制</td><td>500 mg を 12 時間毎</td><td>500 mg を 12 時間毎</td><td>500 mg を 24 時間毎</td><td>500 mg を 24 時間毎</td></tr>
<tr><td>帯状疱疹/水痘</td><td>1000 mg を8時間</td><td>1000 mg を 12 時</td><td>1000 mg を 24 時</td><td>500 mg を 24 時</td></tr>
</table>
</td>
<td>腎機能障害患者
腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕
腎機能に応じた本剤の減量の目安[注)]
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス（mL／分）</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr>
<tr><td>≧60</td><td rowspan="2">1 回 250 mg を 1 日 3 回</td><td>1 回 500 mg を 1 日 3 回</td></tr>
<tr><td>40-59</td><td>1 回 500 mg を 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>20-39</td><td>1 回 250 mg を 1 日 2 回</td><td>1 回 500 mg を 1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>＜20</td><td>1 回 250 mg を 1 日 1 回</td><td>1 回 250 mg を 1 日 1 回</td></tr>
</table>
注）外国人における成績をもとに設定した。
血液透析患者
血液透析患者には本剤250 mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。</td>
<td>腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（参考）[注)]。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。
（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr>
<tr><td>＞25</td><td>1 回 200 mg を 1 日 5 回</td><td>1 回 800 mg を 1 日 5 回</td></tr>
<tr><td>10～25</td><td>〃 1 日 5 回</td><td>〃 1 日 3 回</td></tr>
<tr><td>＜10</td><td>〃 1 日 2 回</td><td>〃 1 日 2 回</td></tr>
</table>
注)外国人における成績である。</td>
</tr>
</table>

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		<table><tr><td></td><td>毎</td><td>間毎</td><td>間毎</td><td>間毎</td></tr><tr><td>性器ヘルペスの再発抑制</td><td>500 mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）には、500 mgを12時間毎</td><td>500 mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）には、500 mgを12時間毎</td><td>250 mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）には、500 mgを24時間毎</td><td>250 mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm³以上）には、500 mgを24時間毎</td></tr></table>肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される（「薬物動態」の項参照）。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。		
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〕	本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）		(1)腎障害のある患者［精神神経症状等があらわれやすい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）］ (2)高齢者［精神神経症状等があらわれやすい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬	(1)腎機能障害のある患者〔腎クリアランスの低下に伴い、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔をあけて減量するなど注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照）〕 (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	(1)腎障害のある患者［精神神経症状等があらわれやすい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）］ (2)肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (3)高齢者［精神神経症状等があらわれやすい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		物動態」の項参照)]		動態」の項参照)] (4)小児［「小児等への投与」の項参照］
使用上の注意 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。	(1)各効能・効果に対し設定された用法・用量で投与した場合、本剤投与時のアシクロビル曝露は、アシクロビル経口製剤投与時よりも高いことから、副作用の発現に留意すること（「重要な基本的注意(7)」及び「薬物動態」の項参照)。 (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、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後2日以内に投与を開始することが望ましい。 (3)単純疱疹の治療においては、本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。 (4)成人の水痘の治療においては本剤を5～7日間、小児の水痘の治療においては本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。 (5)帯状疱疹の治療においては、本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。 (6)本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免	(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、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。 (2)本剤は、原則として単純疱疹の治療においては5日間、また、帯状疱疹の治療においては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、免疫機能の低下（造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染による）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。 (4)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。	(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が望ましい。なお、帯状疱疹の治療においては原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。 (2)単純疱疹の治療においては本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。 (3)帯状疱疹の治療においては本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。 (4)本剤は、主として免疫機能の低下を伴わない患者に適応される。悪性腫瘍、自己免疫疾患などの免疫機能の低下した患者には、アシクロビル注射剤の点滴静脈内投与等を考慮すること。 (5)本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。 (6)本剤の曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、一般に精神神経症状は本剤の投与

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと（「臨床成績」の項参照）。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。 (7)本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔及び投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照） (8)腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者、水痘患者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。 (9)水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。 (10)水痘の治療における本剤の使用経験は少ないため、本剤を水痘の治療に用いる場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。 (11)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明		中止により回復する。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照） (7)腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。 (8)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アメナメビル</th><th>バラシクロビル塩酸塩</th><th>ファムシクロビル</th><th>アシクロビル</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意
相互作用</td><td>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）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>これらの薬剤が本剤の代謝を阻害すると考えられる。</td></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積(AUC)が48%増加するとの報告がある。[注)]</td><td>プロベネシドは尿細管分泌に関わるOAT1及びMATE1を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</td></tr><tr><td>シメチジン</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルのAUCが27%増加するとの報告がある。[注)]</td><td>シメチジンは尿細管分泌に関わるOAT1、MATE1及びMATE2-Kを阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</td></tr><tr><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方のAUCが増加するとの</td><td>活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルはプロベネシドと併用した場合、排泄が抑制され、ペンシクロビルの血漿中濃度半減期の延長及び血漿中濃度曲線下面積が増加するおそれがある。</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは主として腎臓の尿細管分泌により排泄されることから、プロベネシドによりペンシクロビルの排泄が抑制される可能性がある。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。[注)]</td><td>プロベネシドは尿細管分泌に関わるOAT1及びMATE1を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</td></tr><tr><td>シメチジン</td><td>アシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある（バラシクロビル塩酸塩でのデータ）。[注)]</td><td>シメチジンは尿細管分泌に関わるOAT1、MATE1及びMATE2-Kを阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</td></tr><tr><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>本剤及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。[注)]</td><td>本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。</td></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。</td><td>機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
	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。	報告がある。[注)] テオフィリン 本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。 注）特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。		えられる。 注）特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。
使用上の注意 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	成人： 単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例397例中、64例（16.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛11例（2.8%）、眠気等の意識低下10例（2.5%）、肝機能検査値の上昇5例（1.3%）であった。（承認時） 造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例21例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時） 帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例345例中、74例（21.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇20例（5.8%）、BUN上昇、クレアチニン上昇等の腎障害11例	単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例706例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは63例（8.9%）であった。その主なものは、頭痛8例（1.1%）、ALT（GPT）増加7例（1.0%）、傾眠7例（1.0%）、CK（CPK）増加5例（0.7%）、下痢5例（0.7%）等であった。（効能追加時） 帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは74例（12.4%）であった。その主なものは、ALT（GPT）増加17例（2.8%）、AST（GOT）増加	単純疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例9795例中、110例（1.12%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛22例（0.22%）、下痢14例（0.14%）、高トリグリセライド血症9例（0.09%）、ALT（GPT）上昇9例（0.09%）、AST（GOT）上昇7例（0.07%）であった。また、使用成績調査において、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制に対する使用例が179例（骨髄移植施行後35日以内の投与例は117例、36日以上の投与例は62例）集積されたが、副作用はみられなかった（再審査終了時）。 帯状疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例3856例中、228例（5.91%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、高トリグリセライド血症47例（1.22%）、ALT（GPT）上昇36例（0.93%）、

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
	（1.6%）、心電図QT延長4例（1.3%）であった。（承認時）	（3.2%）、腹痛6例（1.7%）であった。（承認時） 性器ヘルペスの再発抑制を目的とした海外臨床試験において、総症例1646例中、481例（29.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛158例（9.6%）、嘔気106例（6.4%）、下痢62例（3.8%）、腹痛43例（2.6%）であった。（承認時）（「臨床成績」の項参照） 単純疱疹・帯状疱疹を対象とした使用成績調査4286例中、48例（1.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部不快感8例（0.2%）、頭痛6例（0.1%）であった。また、帯状疱疹を対象とした特定使用成績調査（帯状疱疹患者における疼痛の検討）369例中、12例（3.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気、嘔吐、頭痛、傾眠の各2例（0.5%）であった。（再審査終了時） 水痘を対象とした調査において、61例中1例（1.6%）に肝障害が報告された。（第7回安全性定期報告時） 再発型性器ヘルペスに対する長期調査において、368例中12例（3.3%）に副作用が報告された。その主なものは、上腹部痛、肝機能異常各2例（0.5%）等であった。（第7回安全性定期報告時） 小児: 造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例19例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時） 水痘を対象とした臨床試験において、総症	12例（2.0%）、CK（CPK）増加9例（1.5%）、頭痛7例（1.2%）等であった。（承認時）	BUN上昇33例（0.86%）、貧血25例（0.65%）、白血球減少18例(0.47%)であった(再審査終了時)。

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		例43例中、2例（4.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その内訳は、肝機能検査値の上昇、便秘各1例（2.3%）であった。（顆粒剤承認時） （「臨床成績」の項参照） 水痘を対象とした特定使用成績調査369例中、3例（0.8%）に副作用が報告された。その内訳は、蕁麻疹2例（0.5%）、下痢1例（0.3%）であった。（再審査終了時） (1)重大な副作用 次のような症状がまれに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アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等（いずれも頻度不明[注1)]） ②汎血球減少（0.13%）、無顆粒球症（0.03%）、血小板減少（0.05%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明[注1)]） ③急性腎不全（0.02%） ④精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等（0.24%） ⑤中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明[注1)]） ⑥呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明[注1)]） ⑦間質性肺炎（頻度不明[注1)]）	(1)重大な副作用 1)精神神経症状（頻度不明[注)]）：錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症など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。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。 2)重篤な皮膚障害（頻度不明[注)]）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等の重篤な皮膚反応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。 3)急性腎不全（頻度不明[注)]）：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)横紋筋融解症（頻度不明[注)]）：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグ	(1)重大な副作用 次のような症状がまれに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アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）（いずれも頻度不明[注1)]） ②汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明[注1)]） ③急性腎不全（頻度不明[注1)]） ④精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等（頻度不明[注1)]） ⑤中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明[注1)]） ⑥呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明[注1)]） ⑦間質性肺炎（頻度不明[注1)]） ⑧肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		⑧肝炎（頻度不明[注1)]）、肝機能障害（0.05%）、黄疸（頻度不明[注1)]） ⑨急性膵炎（頻度不明[注1)]）	ロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し、適切な処置を行うこと。 5)ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注）自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。 (2)重大な副作用（類薬） 類薬で、以下の副作用が報告されている。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)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病 2)精神神経症状：意識障害（昏睡）、妄想、てんかん発作、麻痺等。 3)呼吸抑制、無呼吸 4)間質性肺炎 5)肝炎、肝機能障害、黄疸 6)急性膵炎	明[注1)]） ⑨急性膵炎（頻度不明[注1)]）
	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	(2)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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(3)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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(2)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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称

アメナメビル

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		
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
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	QT延長	高血圧、血

バラシクロビル塩酸塩

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注2)]		発疹、蕁麻疹、瘙痒	光線過敏症
肝臓	肝機能検査値の上昇		
消化器		嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛	
精神神経系		めまい、頭痛、意識低下	
腎臓・泌尿器		腎障害、排尿困難	尿閉

注1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注2）このような場合には投与を中止すること。

ファムシクロビル

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛、傾眠、めまい	鎮静、失見当識、意識障害	
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN増加、尿中血陽性	尿失禁、血中クレアチニン増加、尿円柱、尿中白血球、尿中赤血球	
血液	白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、血小板数増加	血小板減少症、好中球減少、好中球増加、単球増加、リンパ球増加、リンパ球減少、ヘマトクリット増加	
肝臓	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、LDH増加、尿中ウロビリノーゲン増加、γ-GTP増加、ALP増加	黄疸	
消化器	下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、口渇、嘔吐、口唇乾燥	胃炎、白色便、便秘、口内炎、食欲減退	
過敏症[注2)]	発疹	蕁麻疹	そう痒症
皮膚			白血球破砕性血管炎[注2)]
循環器		高血圧、動悸	
その他	CK（CPK）増加、血中カリウム増加、倦怠感、発熱、尿糖陽性	浮腫、総蛋白減少、咳嗽、異常感、筋力低下、CK（CPK）減少、口腔咽頭痛	胸部不快感

注1)自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

アシクロビル

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注2)]		発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、瘙痒	固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多	リンパ球増多、血小板増多	出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少
肝臓	肝腫大、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）		
腎臓・泌尿器	BUN上昇	血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿、排尿困難	乏尿、結晶尿、尿閉
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感	消化不良、食欲不振	胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気	振戦、めまい、感情鈍麻	意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
	<table><tr><td></td><td>加</td><td></td><td>圧上昇、ST上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感、血中カリウム増加、末梢性浮腫、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</td><td></td><td>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</td></tr></table>注）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。		注2)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>運動、れん縮、しびれ感、眼振等</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td>頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td></td><td>関節痛、筋肉痛</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>頭痛</td><td>悪寒、発熱、全身倦怠感</td><td>失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下</td></tr><tr><td>その他</td><td>血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖</td><td>血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇</td><td>肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下</td></tr></table>注1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2）このような場合には投与を中止すること。
使用上の注意 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ので、注意すること。(「薬物動態」の項参照)	本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。	本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1)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にのみ投与すること。〔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)]。〕 (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。〕	(1)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にのみ投与すること。［活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200 mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。］ (2)本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。 (3)授乳婦への投与は慎重に行うこと。［本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。］	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	(1)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にのみ投与すること。 ［動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200 mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。］ (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。［ヒト母乳中への移行が報告されている（「薬物動態」の項参照）。］
使用上の注意 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）	低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない）。［動物実験（ラット）でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。］	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）。	低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
使用上の注意 過量投与		徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。 なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。	ファムシクロビルの過量投与に関する情報は少ない。過量投与した場合には、適宜、対症療法及び支持療法を行うこと。腎機能低下の程度に応じ適切な減量を行わなかった腎機能障害患者において、急性腎不全が報告されている。なお、活性代謝物であるペンシクロビル（血漿中では大部分がペンシクロビルとして存在する）は透析可能であり、4時間の血液	徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		処置： 毒性の発現を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。	透析により血漿中濃度は約75%減少する。	処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。
使用上の注意 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ので、錠剤をつぶすことなく服用させること。	(1)服用時： 1)本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。 2)本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。 (2)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に指導すること。（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）	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、更には穿孔を起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：本剤は主薬の苦味を防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。	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）
使用上の注意 その他の注意		(1)海外において、本剤の高用量（8 g/日）を用い、重度の免疫不全患者（特に進行性HIV感染症患者）におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が長期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少（ときに併発）の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。 (2)Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量（経口投与、500 mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26～51倍相当）	(1)ラット及びイヌにそれぞれ10週間、6ヶ月間経口投与した結果、ラットでは500 mg/kg/日以上の投与で、イヌでは150 mg/kg/日以上の投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた。また、ヒトにおいて行われた、1回250 mg1日2回18週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない。 (2)ラット及びマウスに2年間経口投与した結果、600 mg/kg/日投与で雌ラットに乳腺腺がんの出現率の増加がみられた。 (3)ペンシクロビルは、マウスリンパ腫培養細胞を用いた試験で、1000 μg/mL以上で染色体異常の頻度を有意に増加させ、ヒトリンパ球を用いた試験では、250 μg/mL以上で染色体異	骨髄小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180 mg/kg以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。 ［Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180,360,720 mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。］

一般的名称	アメナメビル	バラシクロビル塩酸塩	ファムシクロビル	アシクロビル
		において小核出現頻度の軽度増加を認めた。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 μg/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性（変異コロニー頻度の増加）を示した。	常の頻度を増加させた。また、マウスの小核試験では、骨髄毒性を示す500 mg/kg/以上を静脈内投与したときに、小核を有する多染性赤血球の出現率を増加させた。	
添付文書の作成年月日		2014年11月改訂	2016年11月改訂	2015年2月改訂
備考		対照薬		

日本標準商品分類番号
87625

処方箋医薬品注)

抗ヘルペスウイルス剤
アメナリーフ®錠200mg
Amenalief® Tab.
アメナメビル　錠

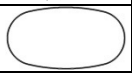
承認番号	
薬価収載	yyyy年mm月
販売開始	**yyyy年mm月**

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……200 mg		
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7.9 mm 長径：約15.0 mm 厚さ：約5.7 mm 質量：約536 mg		
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、ブロチゾラム、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	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。

ツジュース		
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		
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
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、末梢性浮腫、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）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ので、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

(1) 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にのみ投与すること。〔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)]。〕

(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

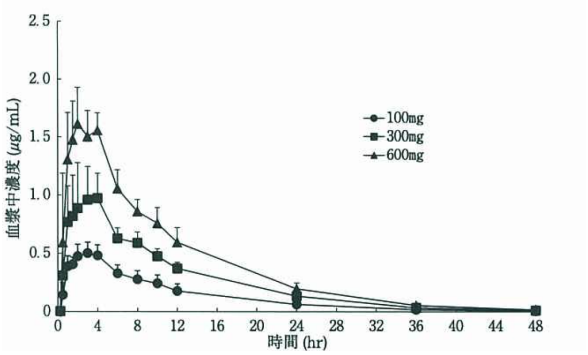
道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）
服用時：本剤はコーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。

〔薬物動態〕

(1) 血漿中濃度

1)単回投与

健康成人（各6例）にアメナメビルとして100、300、600 mgを空腹時に単回経口投与したとき、アメナ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

平均値±標準偏差

2) 反復投与

健康成人（各6例）に朝食後アメナメビルとして300、600 mgを1日1回、7日間反復経口投与したとき、アメナ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

平均値±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800 mgを空腹時に投与したとき、アメナメビルの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

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

(2) 分布

*in vitro*試験において、アメナメビルを50～5000 ng/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、50～5000 ng/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

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

(4) 排泄

健康成人（6例）に^{14}C-アメナメビル200 mg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）にアメナメビルを

1200 mg、2400 mg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400 mg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>80 mL/min、軽度：50≤Ccr≤80 mL/min、中等度：30≤Ccr<50 mL/min、高度：Ccr<30 mL/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400 mg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300 mg又は600 mg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、300 mg群では年齢による影響を受けなかったが、600 mg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400 mg、1200 mg又は2400 mg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*［90%信頼区間］	
			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 mg 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 25 mg単回経口投与	400 mg 1日1回 17日間経口投与	15**	1.08 [1.02, 1.15]	0.92 [0.89, 0.96]

*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

**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*［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]

*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>100 μmol/Lであった[14]。

〔臨床成績〕

帯状疱疹による皮疹出現後72時間以内の患者における本剤の有効性及び安全性を検討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 帯状疱疹患者における有効性（FAS）

	本剤400 mg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・帯状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス作用（培養細胞におけるウイルス増殖抑制作用）を示し、そのEC$_{50}$値は0.038～0.10 μmol/Lであった[16]。また、水痘・帯状疱疹ウイルスのアシクロビル低感受性株に対して抗ウイルス活性を維持し、交差耐性は認められなかった[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0.078 μmol/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[16]。また、水痘・帯状疱疹ウイルスのDNA複製を0.03 μmol/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〕

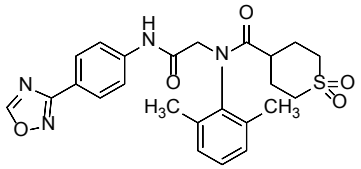
一般名：アメナメビル（Amenamevir）（JAN）

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

分子式：$C_{24}H_{26}N_4O_5S$

分子量：482.55

構造式：



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。

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) 社内資料：健康成人を対象とした第I相臨床試験
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) 社内資料：肝機能・腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験
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) 社内資料：薬物相互作用試験（ワルファリン、リファンピシン、ケトコナゾール）
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) 社内資料：帯状疱疹患者を対象とした第III相臨床試験
16) 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

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

［効能・効果］
帯状疱疹

［設定根拠］

本剤は、非核酸類似体であるアメナメビル（以下、本薬）を有効成分とする新規抗ヘルペスウイルス薬である。核酸類似体のバラシクロビル塩酸塩錠（以下、VACV）を対照薬として第III相臨床試験を行ったところ、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、効能・効果を上記の通り設定した。以下に有効性及び安全性を示す。

日本人帯状疱疹患者を対象とした第III相臨床試験（M522101-J01試験）において、本剤400 mg又は200 mgを1日1回7日間投与とVACV1回1000 mgを1日3回7日間投与の二重盲検比較試験を実施した。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患者の割合」は、表 1.8.2-1に示すとおり、本剤400 mg群が81.1%、本剤200 mg群が69.6%、VACV群が75.1%であった。

また、層別因子（年齢区分及び皮疹発現から投与開始までの時間の区分）により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いた本剤400 mg群及びVACV群との差（95%信頼区間）は7.1%（-0.2%～14.4%）であり、本剤200 mg群及びVACV群との差（95%信頼区間）は-4.3%（-12.0%～3.4%）であった。Farrington-Manning法をMantel-Haenszel型の調整に拡張した割合の差の検定を閉手順で行った結果、VACV群に対する400 mg群の非劣性は検証された（$P < 0.0001$）が、VACV群に対する200 mg群の非劣性は検証されなかった（$P = 0.0688$）。

表 1.8.2-1 投与開始4日目間までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合

治療群	新皮疹形成停止の割合	VACV群との差（95%信頼区間）	*P*値
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)	-	-

副次的評価項目（「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」及び「ウイルス消失までの日数」）でも、VACV群と本剤400 mg群は同様の値（表 1.8.2-2）を示した。

表 1.8.2-2 副次的評価項目の各イベントまでの日数（中央値及び四分位点）

	400 mg群	200 mg群	VACV群
新皮疹形成停止	4 (3, 4)	4 (3, 5)	4 (3, 4)
完全痂皮化	9 (7, 11)	8 (6, 11)	8 (7, 11)
治癒	11 (8, 15)	11 (8, 15)	11 (8, 16)
疼痛消失	10 (5, 19)	9 (5, 19)	10 (5, 19)
ウイルス消失	5 (4, 10)	4 (4, 8)	4 (3, 9)

単位：日、 中央値（25%点、75%点）

M522101-J01試験の期間中に発現した有害事象の割合は、本剤400 mg群が46.6%（116/249例）、本剤200 mg群が45.6%（115/252例）、VACV群が45.4%（113/249例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の割合は、本剤400 mg群で10.0%（25/249例）、本剤200 mg群で10.7%（27/252例）、VACV群で12.0%（30/249例）であった。比較的よくみられた有害事象及び重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象についても既承認薬を超えるものはみられなかった。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

［用法・用量］
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。

［設定根拠］

非臨床薬理試験では、動物に感染しない水痘・帯状疱疹ウイルス（以下、VZV）の代替として帯状の皮膚病変を発症することが知られているマウスの単純ヘルペスウイルス1型（以下、HSV-1）皮膚感染モデルを用い、アメナメビル（以下、本薬）の抗ウイルス効果についてPK/PDパラメータを推定した。その結果、本薬の抗ウイルス効果は、血漿中濃度が100 ng/mL以上を維持する1日内の時間（Time Above 100）との間で高い相関性が認められた。また、本薬のTime above 100を21～24時間維持したときにHSV-1の増殖は完全に抑制されると考えた。

一方、VZVの臨床分離株に対する本薬の*in vitro*抗ウイルス活性値（50%有効濃度：EC_{50}）はHSV-1の臨床分離株に対するEC_{50}の約2倍であった。

したがって、皮内に感染したVZVの増殖を完全に抑制するためには、本薬の血漿中濃度が200 ng/mL以上を維持する1日内の時間（Time above 200）を21～24時間維持できる用量が必要と考えた（2.7.3.1.2 (6) 治療方法（用法・用量）参照）。

カプセル剤を用いたフランスで実施した第I相反復投与試験（15L-CL-004試験）の結果、200 mg又は400 mgを食後単回投与したときのTime above 200の平均（標準偏差）は、それぞれ20.9時間（3.0時間）及び28.9時間（5.9時間）であった。国内及びフランスで実施した単回投与試験（15L-CL-001試験及び15L-CL-002試験）の結果、薬物動態の人種差は小さいことが確認され、更に、カプセル剤と錠剤の薬物動態を比較した結果、製剤間のAUC及びC_{max}の差異は小さかった（15L-CL-006試験）。これら臨床試験の結果から、日本人において、本剤200 mgを1日1回食後に投与することで、標的とする血漿中濃度である200 ng/mLをほぼ24時間維持できると考えた。よって、第II相臨床試験では、本剤200 mgを中心とし、本剤100 mg、本剤200 mg及び本剤400 mgの1日1回投与を設定した。

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）では、本剤1回100 mg、200 mg又は400 mgの1日1回7日間投与群とVACV1回1000 mgの1日3回7日間投与群を設け4群比較とした。その結果、本剤400 mg群が最も高い新皮疹形成停止率を示し、本剤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、本剤400 mg及び200 mg 1日1回7日間投与を選択した。

1.8.2.1 に記載の通り、第III相臨床試験（M522101-J01試験）において、VACV群に対する本剤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。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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〕</td><td>(1) 医薬品の一般的な注意事項として、また、国内第III相臨床試験において薬物過敏症が発生していることから設定した。
(2) CYP3Aを誘導する薬剤であるリファンピシンを用いた海外臨床試験（15L-CL-009試験）に基づき、リファンピシンが併用禁忌に設定されることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>(1)抗ヘルペスウイルス薬による帯状疱疹の治療は、一般的に発症早期の投薬が有効であるといわれている。類薬の使用上の注意を参考に記載した。
(2)本邦における臨床試験において、7日間投与で十分な有効性が示された。従って、漫然とした投与を避けさせるために、投与期間の目安として記載した。
(3)臨床試験では、免疫機能が著しく低下した患者を試験の対象から除外しており、有効性及び安全性が確立していないことから記載した。</td></tr>
<tr><td>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。（「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）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン（リファジン）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3Aの基質となる薬剤
ミダゾラム、ブロチゾラ</td><td>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</td><td>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</td></tr></table></td><td>In vitro代謝試験及び海外臨床試験で、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ことから設定した。
(1)併用禁忌
CYP3Aを誘導する薬剤であるリファンピシンを用いた海外臨床試験（15L-CL-009試験）に基づき設定した。

(2)併用注意
1) CYP3Aの基質となる薬剤
ミダゾラムを用いた海外臨床試験（15L-CL-010試験及びM522101-EU24試験）に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
ム、ニフェジピン等	るおそれがある。	と考えられる。	2) CYP3Aを阻害する薬剤 リトナビルを用いた海外臨床試験（M522101-EU22試験）に基づき設定した。 3)シクロスポリン 海外臨床試験（M522101-EU21試験）に基づき設定した。 4) CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシンを用いた海外臨床試験（15L-CL-009試験）を参考に設定した。 5) CYP2B6の基質となる薬剤 ブプロピオンを用いた海外臨床試験（M522101-EU25試験）に基づき設定した。
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）

帯状疱疹患者を対象とした15L-CL-221試験及びM522101-J01試験を統合した集計結果のうち、本剤400 mg群の成績に基づき記載した。

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		
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
血液	ヘマトクリット減少、ヘモグ	FDP増加	好塩基球数増加、好酸球数

帯状疱疹患者を対象とした15L-CL-221試験及びM522101-J01試験を統合した集計結果のうち、本剤400 mg群で認められた副作用について記載した。

また、帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の本剤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。

使用上の注意（案）	設定根拠

	ロビン減少、貧血		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
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、末梢性浮腫、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）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ので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）

15L-CL-003試験の結果、本剤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、本剤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ことから設定した。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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にのみ投与すること。〔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。〕

(1)本剤の臨床試験において妊婦に対する使用経験がないことから平成9年4月25日付薬発第607号通知に基づき設定した。

(2)動物実験で認められた結果に基づき、平成9年4月25日付薬発第607号通知に基づ

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。〕	き設定した。
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）	本剤の臨床試験において小児等で使用経験がないことから平成9年4月25日付薬発第607号通知に基づき設定した。
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ので、錠剤をつぶすことなく服用させること。	PTP包装の誤飲対策として、平成8年4月18日付日薬連発第304号通知に基づき薬剤交付時の注意を記載した。 類薬の使用上の注意を参考に、服用時の注意を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（r-INN）として、WHO Drug Information, Vol.23, No.3, 2009, List62, p.239に掲載された。

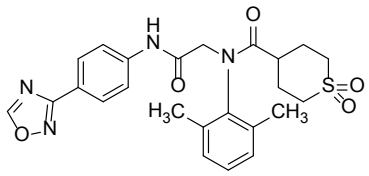
r-INN：amenamevir
化学名：
N-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

1.9.2 JAN

「医薬品の一般的名称について（平成26年12月17日付薬食審査発1217第1号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により、以下のように定められた。

JAN（日本名）：アメナメビル
JAN（英名）：Amenamevir

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-(2,6-Dimethylphenyl)-N-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide
N-(2,6-ジメチルフェニル)-N-(2-{[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-1,1-ジオキソチアン-4-カルボキサミド
（別名　アメナメビル（Amenamevir））及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アメナメビル
製剤：アメナリーフ錠200 mg（1 錠中にアメナメビルを200 mg含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>＞500</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>＞750</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="3">マウス</td><td>4週間</td><td>経口</td><td>15、60、250、500</td><td>500</td><td>なし
休薬後：なし</td></tr>
<tr><td>13週間</td><td>経口</td><td>15、60、250</td><td>250</td><td>なし
休薬後：なし</td></tr>
<tr><td>26週間</td><td>経口</td><td>15、60、250</td><td>250</td><td>なし
休薬後：なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒　　性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
イヌ	4週間	経口	3、10、30、250	10	≥ 30 mg/kg：ALP増加、肝臓重量増加 250 mg/kg ： ALT 及 び AST増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死 休薬後：なし
	4週間（肝毒性に関する検討）	経口	3、10、60、250	-	≥ 3 mg/kg：肝CYP活性上昇 ≥ 60 mg/kg：ALP増加、肝臓の大型化、肝臓重量増加 250 mg/kg：ALT増加、GLDH増加、小葉中心性肝細胞肥大
	13週間	経口	3、10、30、250	♂：30 ♀：10	≥ 30 mg/kg : 小葉中心性肝細胞肥大 250 mg/kg：死亡[a)]、瀕死解剖[a)]、途中休薬[b)]、ALP増加、肝臓重量増加、小葉中心帯のグリコーゲン顆粒の増加、小葉中心帯の滑面小胞体の増生 休薬後：小葉中心性の肝細胞肥大（軽微）
	52週間	経口	3、10、30、60	3	≥ 10 mg/kg : 血小板数増加、ALP増加、小葉中心性肝細胞肥大 ≥ 30 mg/kg : 肝臓重量増加、肝臓の大型化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 60 mg/kg : ALT増加、肝細胞における滑面小胞体の増生

a)：死亡例及び瀕死解剖例にみられた主な所見
結膜/口粘膜黄色化、自発運動の低下、濃黄色尿、黒色粘性便（糞潜血陽性）、体重減少、摂餌量減少、AST/ALT/ALP増加、血中総ビリルビン増加、血中尿素窒素増加、皮下組織及び諸臓器の黄色化、肝臓重量増加、肝細胞の変性/単細胞壊死/胆汁栓/クッパー細胞の色素沈着/小葉中心性肥大/核分裂像/髄外造血亢進/胆管上皮細胞肥大

b)：途中休薬例にみられた主な所見
自発運動の低下、濃黄色尿、結膜/口粘膜黄色化、無排便、体重減少、摂餌量減少、AST/ALT/ALP増加、血中総ビリルビン増加
休薬後4週：上記の変化はすべて回復した
休薬後6週：剖検/器官重量/病理組織学的検査では特記すべき所見なし

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：
46例/317例 = 14.5%

<table><tr><th>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>NAG増加</td><td>9（2.8）</td></tr><tr><td>α1ミクログロブリン増加</td><td>6（1.9）</td></tr><tr><td>FDP増加</td><td>5（1.6）</td></tr><tr><td>QT延長</td><td>4（1.3）</td></tr><tr><td>ALP増加</td><td>3（0.9）</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>マルホ株式会社</td></tr>
</table>

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

3.2.S.1.1　名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.1-1	マルホ株式会社	名称	－	－	社内資料	評価

3.2.S.1.2　構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.2-1	マルホ株式会社	構造	－	－	社内資料	評価

3.2.S.1.3　一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.3-1	マルホ株式会社	一般特性	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2　製造

3.2.S.2.1　製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.1-1	マルホ株式会社	製造業者	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.2-1	マルホ株式会社	製造方法及びプロセス･コントロール	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.3　原材料の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.3-1	マルホ株式会社	原材料の管理	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.5　プロセス･バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.5-1	マルホ株式会社	プロセス･バリデーション／プロセス評価	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.6-1	マルホ株式会社	製造工程の開発の経緯	－	－	社内資料	評価

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1-1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明	－	－	社内資料	評価

3.2.S.3.2 不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.2-1	マルホ株式会社	不純物	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.5-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.5-1	マルホ株式会社	アメナメビル標準物質	－	－	社内資料	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.6-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	－	－	社内資料	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1-1	マルホ株式会社	製剤及び処方	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.1-1	マルホ株式会社	製剤成分	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2.2 製剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.2-1	マルホ株式会社	製剤	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.3-1	マルホ株式会社	製造工程の開発経緯	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.4-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.5-1	マルホ株式会社	微生物学的観点からみた特徴	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2.6-1	マルホ株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	マルホ株式会社	製造者	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	マルホ株式会社	製造処方	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	マルホ株式会社	製造工程及びプロセスコントロール	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス･バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5-1	マルホ株式会社	プロセス･バリデーション／プロセス評価	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5-1	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6-1	マルホ株式会社	新規添加剤	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5-1	マルホ株式会社	不純物の特性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	－	－	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8.3　安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	－	－	社内資料	評価

3.2.A　その他

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

該当資料なし

第4部　非臨床試験報告書

4.1　目次

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.1.1-1	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151 on Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]. 社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-2	[redacted]	Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Replication of VZV US Clinical Isolates in HEF cells Using the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-3	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151 and Acyclovir on Herpes Simplex Virus Replication in HEF Cells by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-4	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151 on Herpes Simplex Virus Type 1 Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-5	[redacted]	Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Replication of HSV-1 and -2 US Clinical Isolates in HEF Cells Using the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-6	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151 on Herpes Simplex Virus Type 2 Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-7	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ribavirin on Respiratory Syncytial Virus Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-8	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ribavirin on Influenza Virus Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-9	[redacted]	Inhibitory Effect of YM-372151, YM-382986, and Ganciclovir on Human Cytomegalovirus Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-10	[redacted]	Effect of ASP2151 on Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in MT-4 Cells	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書　15L-PH-[redacted]	参考

4.2.1.1-11	[redacted]	Effects of YM-372151 and Acyclovir on the Number of Viable Cells in Vero Cells and HEF Cells	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-12	[redacted]	Inhibitory Effect of AS1955888-00, an ASP2151 Metabolite on Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2, and Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 PE[redacted]461	評価
4.2.1.1-13	Maruho Co., Ltd.	Inhibitory Effect of AS1955888-00, an ASP2151 Metabolite on Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2, and Varicella Zoster Virus Replication by the Plaque Reduction Method (Analysis of the EC_{50} Values)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	Maruho Co., Ltd. 社内資料 最終報告書 PE[redacted]147	評価
4.2.1.1-14	Astellas Pharma Inc. Chono K , Katsumata K , Kontani T , Kobayashi M , Sudo K, Shimizu Y , Suzuki H Rational Drug Design Laboratories.	ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2	-	–	J Antimicrob Chemother. 2010 ; 65:1733-1741.	参考
4.2.1.1-15	[redacted]	Inhibitory Effect of ASP2151 on the DNA Helicase Activity of the HSV-1 Helicase-primase Complex	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-16	[redacted]	Inhibitory Effect of ASP2151 on the Primase Activity of the HSV-1 Helicase-primase Complex	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-17	[redacted]	Inhibitory Effect of YM15L and Acyclovir on the Quantity of Varicella Zoster Virus DNA in Infected Cells	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-18	[redacted]	Comparison of Frequency of YM15L-resistant Herpes Simplex Virus Type 1 with that of ACV-resistant Virus	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-19	[redacted]	Frequency of ASP2151- or Acyclovir-resistant Mutants in Herpes Simplex Virus Type 2 Strains	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-20	[redacted]	Replication of HSV-1 in Vero Cells under Treatment with ASP2151 or Acyclovir	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-21	[redacted]	Replication of HSV-2 in Vero Cells under Treatment with ASP2151 or Acyclovir	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-22	[redacted]	Efficacy of Acute Oral Treatment with YM-372151 or Valacyclovir against Cutaneous Infection with Herpes Simplex Virus Type 1 in Hairless Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価

4.2.1.1-23	[redacted]	Difference in Antiviral Efficacy between ASP2151 and Valacyclovir in Mice Broadly Infected with HSV-1	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-24	[redacted]	Effect of Oral Treatment with YM-372151 or Valacyclovir against Primary Genital Infection with Herpes Simplex Virus Type 2 in Guinea Pigs	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-25	[redacted]	Comparison of the Inhibitory Effect of YM-372151 with Valacyclovir against Primary Genital Infection of Herpes Simplex Virus Type 2 in Guinea Pigs when Oral Treatment Is Started after the Appearance of Genital Symptoms	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-26	[redacted]	Effect of YM-372151 or Valacyclovir on Genital Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Titers in Primary Genital Infections of HSV-2 in Guinea Pigs when Oral Treatment Is Started after the Appearance of Genital Symptoms	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-27	[redacted]	Plasma Concentration of ASP2151 after Oral Administration to the Hairless Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価
4.2.1.1-28	[redacted]	Effect of Dose-fractionation on the Anti-viral Efficacy of ASP2151 in the HSV-1-infected Hairless Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PH-[redacted]	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.1.3-1	[redacted]	Effects of YM15L on the hERG Current	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PT-[redacted]	評価
4.2.1.3-2	[redacted]	Effects of YM15L on Action Potentials in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PT-[redacted]	評価
4.2.1.3-3	[redacted]	Safety Pharmacology Study of YM15L on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Unanesthetized Beagle Dogs	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PT-[redacted]	評価
4.2.1.3-4	[redacted]	Safety Pharmacology Study of YM15L on the Central Nervous System in Mice	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-PT-[redacted]	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.1-1	[redacted]	Synthesis of [^{14}C]YM-372151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.2.1-2	[redacted]	Purificationof [^{14}C]ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.2.1-3	[redacted]	Synthesis of [^{14}C]Compound 4	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.2.1-4	[redacted]	Radioisotope Labeled Compound Manufacturing [^{14}C]ASP2151	[redacted]年[redacted]年[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.2.1-5	[redacted]	Synthesis of [^{14}C]ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 [redacted]	参考
4.2.2.1-6	[redacted]	Purification of ^{14}C-ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 KE[redacted]197	参考
4.2.2.1-7	[redacted]	Purification of ^{14}C-ASP2151 (Lot No. CP-4007)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 KE[redacted]234	参考
4.2.2.1-8	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of YM15L in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-9	[redacted]	Stability Study of YM15L in Rabbit and Mouse Plasma	[redacted]年[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-10	[redacted]	Validation of a High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of YM15L in Mouse Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-11	[redacted]	Partial Validation of a Method for Determination of AS1955888 (R5, ASP2151 Metabolite) Concentrations in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-12	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.1-13	[redacted]	Stability Study of ASP2151 in Rat Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-14	[redacted]	Partial Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 in Rat Urine by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-15	[redacted]	Validation of a Method for Determination of AS1955888 (R5, ASP2151 Metabolite) Concentrations in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-16	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of YM15L in Rabbit Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-17	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of YM15L in Dog Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-18	[redacted]	Stability Study Related to Bioanalysis of YM15L in Dog Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-19	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 in Dog Urine by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.1-20	[redacted]	Partial Validation of a Method for Determination of AS1955888 (R5, ASP2151 Metabolite) Concentrations in Dog Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.2-1	[redacted]	Plasma Concentration of the Unchanged Drug after Single Intravenous and Oral Administration of YM15L to Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.2-2	[redacted]	Pharmacokinetic study of ASP2151 - absorption, distribution and excretion after a single oral administration of ^{14}C-ASP2151 to mice -	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.2-3	[redacted]	TK study for an ASP2151 metabolite in mice orally treated with ASP2151 solid dispersion for 4 weeks	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.2.2-4	[redacted]	Pharmacokinetic Study of ASP2151: - Plasma Concentration and Biliary Excretion after a Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Rats -	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.2-5	[redacted]	TK study for an ASP2151 metabolite in rats orally treated with ASP2151 solid dispersion for 4 weeks	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.2.2-6	[redacted]	Plasma and Urine Concentration of ASP2151 after Single Intravenous and Oral Administration of ASP2151 to Beagle Dogs	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.2-7	[redacted]	Blood and Plasma Concentrations and Excretion of Radioactivity after Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Dogs	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.3-1	[redacted]	Tissue Distribution of ^{14}C-YM15L after Single Oral Administration to Pigmented Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-2	[redacted]	Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Daily Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Mice for 21 Days	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-3	[redacted]	Radioactivity Concentration in Tissues after Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Dogs	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-4	[redacted]	*In Vitro* Plasma Protein Binding of ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-5	[redacted]	Pharmacokinetic Study of ASP2151 - Estimation of Binding Protein of ^{14}C-ASP2151 in Humans -	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-6	[redacted]	Pharmacokinetic Study of ASP2151 - *In Vitro* Distribution of ^{14}C-ASP2151 into the Blood Cells -	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.3-7	[redacted]	Lacteal and Placental Transfer of Radioactivity Following a Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Lactating and Pregnant Mice	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.4-1	[redacted]	*In Vitro* Metabolic Fingerprinting of ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.4-2	[redacted]	*In Vitro* Metabolic Stability of ASP2151 in Mouse, Rat, Dog, Guinea Pig, Rabbit, and Human Liver Microsomes	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-3	[redacted]	Correlation of ASP2151 Metabolic Activity with CYP Isozyme Activities in Human Liver Microsomes	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-4	[redacted]	Identification of Cytochrome P450 (CYP) Isoforms Involved in the R5 Formation from ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-5	[redacted]	Metabolite Fingerprinting Study in Rats and Mice after Oral Administration of ^{14}C-ASP2151	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-6	[redacted]	Purification and Structure Elucidation of Metabolites after a Single Oral Administration of ASP2151 in Rats	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-7	[redacted]	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine and Bile after Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Dogs	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-8	[redacted]	Structure Elucidation of Unidentified ASP2151 Metabolites in Dog Bile	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.4-9	[redacted]	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine and Feces after Single Oral Administration of ^{14}C-ASP2151 to Humans	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.6-1	[redacted]	*In Vitro* Evaluation of ASP2151 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-2	[redacted]	In Vitro Evaluation of ASP2151 as an Inducer of CYP2B6 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 KE[redacted]173	評価
4.2.2.6-3	[redacted]	*In Vitro* Evaluation of ASP2151 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes using Human Liver Microsomes	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.6-4	[redacted]	*In Vitro* Evaluation of ASP2151 as a Direct Inhibitor of Human CYP2C8	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-5	[redacted]	Transcellular Transport Study of [^{14}C]ASP2151 using Human MDR1 Expressing Cells	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-6	[redacted]	*In Vitro* Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by YM15L across MDCKII-MDR1 cell monolayers	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-7	[redacted]	Transport study of [^{14}C]ASP2151 using human BCRP, MATE1, MATE2-K expressing cells and BSEP membrane vesicles	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 KE-[redacted]338	評価
4.2.2.6-8	[redacted]	Transport Study of [^{14}C]ASP2151 using Human MRP2 Expressing Vesicles	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-9	[redacted]	*In vitro* investigation of the potential for ASP2151 to inhibit human PEPT1, PEPT2, URAT1 and MRP2 transporters	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.6-10	[redacted]	Uptake Study of ^{14}C-ASP2151 using Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 Expressing Cells	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 KE-[redacted]245	評価
4.2.2.6-11	[redacted]	Inhibitory Effect of ASP2151 on the Transport Activity of Rat, Dog and Human BSEP/Bsep	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.7-1	[redacted]	Determination of the Equilibrium Rate of ASP2151 Conformational Isomers in Plasma (*in vitro*)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
4.2.2.7-2	[redacted]	Investigation of ASP2151 Conformational Isomers in Dog Plasma (*in vivo*)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1-1	[redacted]	A Single Dose Oral Toxicity Study of YM15L in Mice	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.1-2	[redacted]	ASP2151固体分散体のイヌ単回経口投与毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.2-1	[redacted]	One-Week Dose Range Finding Study for a Four-Week Oral Toxicity Study of YM15L in Mice	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.2-2	[redacted]	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of YM15L in Mice Followed by a 4-Week Recovery Study	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-3	[redacted]	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with ASP2151 Solid Dispersion in Mice with a 4-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-4	[redacted]	A 26-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2151 in Mice Followed by a 13-Week Recovery Study	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-5	[redacted]	Preliminary 1-Week Oral Toxicity Study of YM-372151 in Beagle Dogs	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.2-6	[redacted]	A 4-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of YM15L in Beagle Dogs with a 4-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	Bozo Research Center Inc. 社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-7	[redacted]	A 13-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of ASP2151 Solid Dispersion in Beagle Dogs with a 4-Week Recovery Period	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-8	[redacted]	ELECTRON MICROSCOPIC EXAMINATION FOR A 13-Week REPEATED DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF ASP2151 SOLID DISPERSION IN BEAGLE DOGS (B-5824) (ADDITIONAL STUDY)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.2-9	[redacted]	A 52-Week Repeated Dose Oral Toxicity Study of ASP2151 Solid Dispersion in Beagle Dog	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.3.1-1	[redacted]	Bacterial reverse mutation study of YM15L	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.3.1-2	[redacted]	Chromosomal aberration study of YM15L in human lymphocytes	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.3.2-1	[redacted]	Micronucleus test of YM15L in mice	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.4.1-1	[redacted]	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of ASP2151 Solid Dispersion in mice	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.4.1-2	[redacted]	A 2-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of ASP2151 in Rats (Preliminary Carcinogenicity Study)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.4.1-3	[redacted]	13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity Study and Toxicokinetic Study with ASP2151 Solid Dispersion in Rats	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.4.1-4	[redacted]	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of ASP2151 Solid Dispersion in rats	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.1-1	[redacted]	Effects of YM15L on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Mice via Oral Administration - Male Dosing Study -	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.5.1-2	[redacted]	Effects of YM15L on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Mice via Oral Administration - Female Dosing Study -	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.5.1-3	[redacted]	Additional Study for Effects of ASP2151 Solid Dispersion on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Mice via Oral Administration - Male and Female Dosing at a High Dose -	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.5.2-1	[redacted]	Dose Range-Finding Study for Effects of YM15L on Embryo-Fetal Development in Mice via Oral Administration	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted]	Effects of YM15L on Embryo-Fetal Development in Mice via Oral Administration	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted]	Preliminary study for effects on embyo-fetal development in rabbits treated orally with YM15L (dose range finding study by single and repeated doses to non-pregnant rabbits)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考

4.2.3.5.2-4	[redacted]	Preliminary study for effects on embyo-fetal development in rabbits treated orally with YM15L (dose range finding study using pregnant rabbits)	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.5.2-5	[redacted]	Study for effects on embryo-fetal development in rabbits treated orally with YM15L	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.5.3-1	[redacted]	STUDY FOR EFFECT OF ASP2151 ON PRE-AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN MICE BY ORAL ADMINISTRATION	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.7.6-1	[redacted]	*Salmonella – Escherichia coli* /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay of ASP2151 Including a 1% Degradation Product	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.7.6-2	[redacted]	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with ASP2151 Including a 1% Degradation Product	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価
4.2.3.7.6-3	[redacted]	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Solid Dispersion of ASP2151 including 2% Degradation Product in Beagles	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.3.7.7-1	[redacted]	Phototoxicity Study of ASP2151 using BALB/3T3 cells	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 TE[redacted]124	評価
4.2.3.7.7-2	[redacted]	ASP2151 のHepG2 細胞を用いた細胞毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.7.7-3	[redacted]	ASP2151 のHepG2 細胞を用いた細胞毒性試験：3 日間処理	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.7.7-4	[redacted]	ASP2151 のHepG2 細胞を用いた細胞毒性試験：7 日間処理	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.7.7-5	[redacted]	ASP2151 のHepG2 細胞における代謝活性化系を用いた細胞毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	参考
4.2.3.7.7-6	[redacted]	Study for effects on the liver in beagle dogs orally treated with ASP2151 solid dispersion for 4 weeks	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	[redacted]社内資料. 最終報告書 15L-TX-[redacted]	評価

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.3-1	Hoshiya T, Watanabe D, Ishii T, Yamaguchi Y, Matsuoka T, Saito H, et al.	Comparison of pathologic features in experimental hyperphosphatasemic conditions in beagle dogs treated with α-naphtylisothiocyanate and phenobarbital	-	-	J. Toxicol. Pathol. 2002; 15: 49-59	参考
4.3-2	Leeling JL, Hartnagel RE, Bare JJ, Fonseca EH, Kraus PJ.	Influence of a benzoquinolizinyl derivative on serum and hepatic alkaline phosphatase activity in the dog and rat	-	-	Toxicology 1975; 4:223-229	参考
4.3-3	吉田緑, 梅村隆志, 小島弘幸, 井上薫, 高橋美和, 浦丸直人 他	化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方	-	-	食品衛生学雑誌 2015; 56(2): 42-48	参考

第5部　臨床試験報告書

5.1　目次

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.1-1	Astellas Pharma Europe B.V.	A double-blind, placebo-controlled single dose escalating study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151 in healthy male subjects, followed by an open, two-period crossover study to assess the effect of fed conditions on the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151	2005年9月～ 2005年12月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-002	参考

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.2-1	Astellas Pharma Global Development, Inc.	A phase I, open-label, randomized, single oral dose, three-way balanced crossover study to assess relative bioavailability of ASP2151 capsule versus tablet formulation and food effect of tablet formulation in healthy volunteers	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-006	評価

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.4-1	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of YM15L in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-2	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of YM15L in Human Urine by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-3	[redacted]	VALIDATION OF A LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ASP2151 IN HUMAN PLASMA	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-4	[redacted]	Stability of YM15L in Human Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価

5.3.1.4-5	[redacted]	Stability of YM15L in Human Urine	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-6	[redacted]	Additional Validation of Dilution of the Methods for Determining Concentrations of YM15L (ASP2151) in Human Plasma and Urine Samples	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-7	[redacted]	Partial Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 in Human Plasma by LC/MS/MS (Change of the Calibration Curve Range)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-8	[redacted]	Partial Validation of a Modified Sample Preparation Method for Determining Concentrations of YM15L (ASP2151) in Human Urine Samples	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-9	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 in Ultrafiltrate from Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-10	[redacted]	Validation of an Analytical Method for the Simultaneous Determination of ASP2151 and Its Metabolite R5 (AS1955888) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-11	[redacted]	Validation of an Analytical Method for the Simultaneous Determination of ASP2151 and Its Metabolite R5 (AS1955888) in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	[redacted]社内資料 最終報告書 15L-ME-[redacted]	評価
5.3.1.4-12	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 and AS1955888-00 in Human Plasma	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted]社内資料　最終報告書　KE[redacted]532	評価

5.3.1.4-13	[redacted]	Validation of a Method for Determining Concentrations of ASP2151 and AS1955888-00 in Human Urine	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	[redacted] 社内資料 最終報告書 KE[redacted]533	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.1-1	アステラス製薬株式会社	ASP2151 第I相試験－健康成人男性を対象とした単回経口投与試験－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-001	評価
5.3.3.1-2	Maruho Co., Ltd.	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Escalating Study in Healthy Male Subjects to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ASP2151	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-J21	参考
5.3.3.1-3	Astellas Pharma Europe B.V.	An open label study to evaluate the pharmacokinetics of ASP2151 after a single oral dose of ^{14}C-labeled ASP2151 in healthy male subjects: phase I ASP2151 mass balance study	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-007	参考
5.3.3.1-4	Astellas Pharma Global Development, Inc.	A phase 1, randomized, double-blind, multiple dose, multi-center study to compare the safety of ASP2151 to valacyclovir and placebo in healthy male and female subjects	2009年3月～2009年5月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-019	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.3.3-1	アステラス製薬株式会社	ASP2151 第I相試験－健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象とした反復経口投与試験－	2006年7月～2006年10月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-003	評価
5.3.3.3-2	Astellas Pharma Europe B.V.	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose escalating study in healthy male and female subjects to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-004	参考
5.3.3.3-3	Astellas Pharma Global Development, Inc.	A phase 1, open-label, single-dose, parallel-group study to assess the safety and pharmacokinetics of ASP2151 in subjects with moderate hepatic impairment	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-013	参考

5.3.3.3-4	Astellas Pharma Global Development, Inc.	A phase 1, open-label, parallel-group study to assess the effect of mild, moderate and severe renal impairment on the pharmacokinetics of ASP2151	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-014	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.4-1	Astellas Pharma Europe B.V.	An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ketoconazole on the pharmacokinetics of ASP2151	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-008	参考
5.3.3.4-2	Astellas Pharma Europe B.V.	An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the pharmacokinetics of ASP2151	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-009	参考
5.3.3.4-3	Astellas Pharma Europe B.V.	A double-blind, parallel design, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of midazolam	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-010	参考
5.3.3.4-4	Astellas Pharma Europe B.V.	A double-blind, parallel design, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of warfarin	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-018	参考
5.3.3.4-5	Maruho Europe Ltd	A single-centre, open-label, randomised, crossover drug-drug interaction study to investigate the effect of repeated oral doses of ciclosporin on the single-dose pharmacokinetics of ASP2151 in healthy men	2014年10月～ 2015年2月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-EU21	参考
5.3.3.4-6	Maruho Europe Ltd	A single-centre, open-label, randomised, crossover, drug-drug interaction study to investigate the effect of a single oral dose of ritonavir on the single dose pharmacokinetics of ASP2151 in healthy men	2014年9月～ 2014年12月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-EU22	参考
5.3.3.4-7	Maruho Europe Ltd	A single-centre, open-label, randomised, crossover, drug-drug interaction study in healthy men to investigate the effect of a single dose of ASP2151 on the pharmacokinetics of montelukast	2014年12月～ 2015年4月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-EU23	参考
5.3.3.4-8	Maruho Europe Ltd	A single-centre, open-label study in healthy men to investigate the effect of repeated oral doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of midazolam in healthy men	2015年3月～ 2015年5月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-EU24	参考
5.3.3.4-9	Maruho Europe Ltd	A single-centre, open-label study in healthy men to investigate the effect of repeated oral doses of ASP2151 on the pharmacokinetics of bupropion	2015年2月～ 2015年4月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-EU25	参考

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.4.1-1	Maruho Co., Ltd.	A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, 5-Period Crossover, Thorough QT/QTc Study to Evaluate the Effect of ASP2151 on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Subjects	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-J22	参考

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	Astellas Pharma Inc.	Dose-finding study of ASP2151 in subjects with herpes zoster － A multi-center, randomized, double-blind, valacyclovir hydrochloride-controlled, parallel-group, comparative study	2007年11月～ 2008年9月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-221	参考
5.3.5.1-2	マルホ株式会社	ASP2151の帯状疱疹に対する第III相試験－バラシクロビル対照二重盲検試験－	2013年9月～ 2015年7月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-J01	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.3-1	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-3	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-4	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-5	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-6	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-7	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-8	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-9	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-10	マルホ株式会社	併合解析結果	－	国内	社内資料	評価

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.4-1	Astellas Pharma Global Development, Inc.	A phase 2 dose-finding study with ASP2151 in subjects with recurrent episodes of genital herpes	2007年6月～ 2008年8月	海外	社内資料 治験総括報告書 No.15L-CL-101	参考
5.3.5.4-2	マルホ株式会社	ASP2151の単純疱疹に対する第III相試験－プラセボ対照二重盲検試験－	2013年9月～ 2015年4月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-J11	参考

5.3.5.4-3	マルホ株式会社	ASP2151の単純疱疹に対する一般臨床試験	2014年1月～2015年8月	国内	社内資料 治験総括報告書 No.M522101-J12	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.7.1-1	マルホ株式会社	症例一覧表（15L-CL-006）	－	－	社内資料	－
5.3.7.1-2	マルホ株式会社	症例一覧表（15L-CL-001）	－	－	社内資料	－
5.3.7.1-3	マルホ株式会社	症例一覧表（15L-CL-003）	－	－	社内資料	－
5.3.7.1-4	マルホ株式会社	症例一覧表(15L-CL-221)	－	－	社内資料	－
5.3.7.1-5	マルホ株式会社	症例一覧表（M522101-J01）	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-1	マルホ株式会社	副作用一覧表	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-2	マルホ株式会社	副作用一覧表（15L-CL-006）	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-3	マルホ株式会社	副作用一覧表（15L-CL-001）	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-4	マルホ株式会社	副作用一覧表（M522101-J21）	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-5	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-003)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-6	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-004)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-7	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-013)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-8	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-014)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-9	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-008)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-10	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-009)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-11	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-010)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-12	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-018)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-13	マルホ株式会社	副作用一覧表(M522101-J22)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-14	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-221)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-15	マルホ株式会社	副作用一覧表(15L-CL-101)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-16	マルホ株式会社	副作用一覧表(M522101-J11)	－	－	社内資料	－
5.3.7.2-17	マルホ株式会社	副作用一覧表(M522101-J12)	－	－	社内資料	－
5.3.7.3-1	マルホ株式会社	重篤な有害事象一覧表	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-1	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-2	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-006）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-3	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-001）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-4	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-004）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-5	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-013）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-6	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-014）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-7	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-008）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-8	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-009）	－	－	社内資料	－
5.3.7.4-9	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表（15L-CL-221）	－	－	社内資料	－
5.3.7.5-1	マルホ株式会社	臨床検査値変動図	－	－	社内資料	－

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.4-1	漆畑修	11帯状疱疹	－	－	皮膚科臨床アセット3 ウイルス性皮膚疾患ハンドブック 2011; 67-76.	参考
5.4-2	漆畑修	帯状疱疹	－	－	最新皮膚科学大系 15, 第1版. 2003; 33-41.	参考
5.4-3	渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島眞, 他	ヘルペス感染症研究会（JHIF）帯状疱疹ワークショップ　帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス	－	－	臨床医薬, 2012; 28: 161-173.	参考
5.4-4	Donald MC, Douglas DR	13 Antiviral Agents	－	－	FIELDS VIROLOGY. SIXTH EDITION. 2013; 338-373	参考
5.4-5	Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, et al	Recommendations for the management of herpes zoster	－	－	Clin Infect Dis, 2007; 44: S1-26.	参考
5.4-6	金井 亨輔, 山田 壮一, 井上 直樹	2 水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）	－	－	ウイルス, 2010; 60: 197-208.	参考
5.4-7	グラクソ・スミスクライン株式会社	アシクロビル錠 添付文書	－	－	第14版, 2015.	参考
5.4-8	グラクソ・スミスクライン株式会社	バラシクロビル塩酸塩錠 添付文書	－	－	第13版, 2014.	参考
5.4-9	旭化成ファーマ株式会社	ファムシクロビル錠 添付文書	－	－	第8版, 2015.	参考
5.4-10	Peyramond D, Chidiac C, Lucht F, Perronne C, Saimot AG, et al	Management of infections due to the varicella-zoster virus. 11th consensus conference on anti-infectious therapy of the French-speaking Society of Infectious Diseases (SPILF).	－	－	11th Eur J Dermatol, 1998; 8: 397-402.	参考
5.4-11	川島 眞, 鈴木 和重, 本田 まりこ, 村川 和重, 安元 慎一郎, 他	帯状疱疹患者の受診時期に影響を与える疾患認知と受診までの行動	－	－	臨皮, 2011; 65: 721-728.	参考
5.4-12	Kurokawa I, Kumano K, K Murakawa	Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster	－	－	J Int Med Res, 2002; 30: 56-65.	参考
5.4-13	Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, et al	Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay	－	－	Vaccine, 2003; 21: 3845-3853.	参考
5.4-14	Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R	The incidence of herpes zoster	－	－	Arch Intern Med, 1995; 155: 1605-1609.	参考
5.4-15	Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW	Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review	－	－	BMC Infect Dis, 2013;13: 170	参考
5.4-16	外山望	地域皮膚科医コミュニティの連携が生んだ大規模帯状疱疹疫学調査報告（宮崎スタディ）75,789例（1997年～2011年）	－	－	日臨皮会誌, 2012; 29: 799-804.	参考
5.4-17	本田まりこ, 新村眞人	こどもの帯状疱疹	－	－	日小皮会誌, 1993; 12: 13-16	参考
5.4-18	Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, et al	Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study	－	－	J Dermotol, 2011; 38: 310-320	参考
5.4-19	栄鶴義人	4 新規抗ヘルペスウイルス剤	－	－	ウイルス, 2005; 55: 95-104.	参考
5.4-20	Crute JJ, Tsurumi T, Zhu L, Weller SK, Olivo PD, Challberg MD, et al	Herpes simplex virus 1 helicase-primase: a complex of three herpes-encoded gene products	－	－	Proc Natl Acad Sci U S A, 1989; 86: 2186-2189.	参考

5.4-21	Crumpacker CS, Schaffer PA	New anti-HSV therapeutics target the helicase-primase complex	–	–	Nat Med, 2002; 8: 327-328.	参考
5.4-22	Schubert A, Gentner E, Bohn K, Schwarz M, Mertens T, et al	Single nucleotide polymorphisms of thymidine kinase and DNA polymerase genes in clinical herpes simplex virus type 1 isolates associated with different resistance phenotypes	–	–	Antiviral Res, 2014; 107: 16-22.	参考
5.4-23	Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, et al	Therapy for herpes zoster with oral acyclovir	–	–	Am J Med, 1988; 85:84-89.	参考
5.4-24	Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ	Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults	–	–	Antimicrob agents chemother, 1995; 39: 1546-1553.	参考
5.4-25	新村眞人, 西川武二, 川島眞, 本田まりこ, 漆畑修, 他	塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する第III相試験-アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験	–	–	臨床医薬, 1998; 14: 2867-2902.	参考
5.4-26	Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ	Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials	–	–	Clin Infect Dis, 1996; 22: 341-347.	参考
5.4-27	Boike SC, Pue MA, Freed MI, Audet PR, Fairless A, et al	Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment	–	–	Clin Pharmacol Ther, 1994; 55: 418-426.	参考
5.4-28	Wang LH, Schultz M, Weller S, Smiley ML, Blum MR	Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valaciclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy	–	–	Antimicrob Agents Chemother, 1996; 40: 80-85.	参考
5.4-29	肝臓機能機能障害の認定基準に関する検討会	肝臓機能障害の認定基準に関する検討会報告書（案） 平成27年9月29日	–	–	http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu-Kikakuka/0000100120.pdf	参考
5.4-30	一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会	図説 我が国の慢性透析療法の現況	–	–	http://docsjsdt.or.jp/overview/pdf2015/2014all.pdf	参考
5.4-31	土肥 和紘, 藤井 謙裕, 杉本 和夫, 石川 兵衛	老化と臨床検査(2) 老化と腎機能	–	–	臨床病理, 1988; 36: 1128-1134.	参考
5.4-32	本田まりこ, 玉置邦彦, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 山西弘一, 他	ファムシクロビル錠の帯状疱疹に対する臨床効果–アシクロビル錠を対照薬とした追加第Ⅲ相二重盲検比較試験–	–	–	臨床医薬 2008; 24(9): 825-848.	参考