

審査報告書

令和5年1月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アメナリーフ錠 200 mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月14日
[剤形・含量] 1錠中にアメナメビル 200 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発性の単純疱疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

带状疱疹

再発性の単純疱疹

(下線部追加)

[用法及び用量]

＜带状疱疹＞

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

＜再発性の単純疱疹＞

通常、成人にはアメナメビルとして 1,200 mg を食後に単回経口投与する。

(下線部追加)

審査報告（1）

令和 4 年 12 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] アメナリーフ錠 200 mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 12 月 14 日
[剤形・含量] 1 錠中にアメナメビル 200 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]

帯状疱疹

再発性の単純疱疹

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<帯状疱疹>

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

<再発性の単純疱疹>通常、成人にはアメナメビルとして 1,200 mg を食後に単回経口投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アメナリーフ錠 200 mg (本剤) はアメナメビル (本薬) を有効成分とする経口投与錠剤であり、「带状疱疹」を効能・効果として 2017 年 7 月に承認されている。本薬は、ヘルペスウイルス DNA が複製される際に必須の酵素複合体であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体に対する阻害薬であり、ウイルス DNA 複製時の二本鎖 DNA の巻き戻し及びラギング鎖生合成に必要な RNA プライマー合成を抑制することで、抗ウイルス活性を示す。

带状疱疹の原因となる水疱・带状疱疹ウイルス (VZV) と同じヘルペスウイルス科の単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 又は 2 型 (HSV-2) は単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) の原因となるウイルスであることが知られている。単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) は、多くの場合、三叉神経節又は腰仙骨神経節に潜伏感染の状態にある HSV-1 又は HSV-2 が、発熱、紫外線、疲労及び性交等による刺激や宿主の細胞性免疫の低下によるウイルス再活性化の結果、皮膚や粘膜において病変を形成する疾患である。単純疱疹の臨床経過は、そう痒、違和感又はヒリヒリ感等の初期症状が認められ、その後、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍へと進行するが、症状発現から通常 1 週間前後で痂皮・上皮化し治癒に至ることが多い。一方、患者が免疫不全状態の場合には、症状発現の期間が長く、難治であり、個疹が大きく深い潰瘍を伴う病変を示すことが知られている。また、免疫正常者の単純疱疹患者においても痛みや偏見に伴う生活の質の低下が問題となっており、単純疱疹患者アンケート調査でも、医療機関への受診目的として口唇ヘルペス患者の約 1 割、性器ヘルペス患者の約 2 割が我慢できない痛みを理由に挙げている (臨床医薬 2013; 29 巻 2 号: 137-149)。なお、HSV-1 又は HSV-2 の初感染時の多くは不顕性感染であるが、小児期や一部の成人において、広範囲かつ個疹が大きく、全身症状 (発熱、リンパ節腫脹) を伴う症状を起こす場合がある。

本邦では、初感染又はウイルス再活性化による単純疱疹の治療 (以下、「通常治療」) には、経口抗 HSV 薬のファムシクロビル (FCV) 製剤、アシクロビル (ACV) 製剤及びバラシクロビル (VACV) 製剤が承認され、臨床使用されている。また、ウイルス再活性化による再発性の単純疱疹の場合、皮膚病変が出現する前の初期症状を患者自身が認識可能な場合があり、FCV を有効成分とするファムビル錠 250 mg では、再発した初期症状に対して速やかに服用を開始し、HSV の増殖を早期段階から短期間で抑制する治療 (以下、「早期短期治療」) のための用法・用量が 2019 年に承認されている¹⁾。

DNA ポリメラーゼを阻害する既承認の FCV、ACV 及び VACV は、HSV-1 又は HSV-2 のウイルスチミジンキナーゼ又はウイルス DNA ポリメラーゼに変異が生じると、薬剤に対する感受性が低下することが知られており、特に免疫不全状態の患者では、頻回の再発や再発時の治療期間が長くなることもあり、患者の状態に依存して HSV-1 又は HSV-2 の ACV に対する感受性低下が 2.5~25%に認められていること等から、異なる作用機序を有する経口抗 HSV 薬の開発が求められている (Curr Opin Virol 2016; 18: 9-13)。また、FCV、ACV 及び VACV の主な排泄経路は尿中 (腎排泄型) であり、腎機能に応じた用法・用量の調整が必要となる一方、本薬は主な排泄経路が糞中 (胆汁排泄型) であるため、腎機能に応じた用法・用量の調整を必要としないことも、本剤が単純疱疹に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると申請者は考えている。

本剤の単純疱疹に関する開発は、通常治療及び早期短期治療のそれぞれに関して行われており、今般、再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) 患者を対象に、皮膚病変が発現する前の初期症状 [痛み、違和感、かゆみ、腰の痛み/違和感 (性器ヘルペスの場合) 等] が出現した時点で、被験者判

¹⁾ 通常治療の用法・用量は FCV として 1 回 250 mg 1 日 3 回を原則として 5 日間であるが、早期短期治療の用法・用量は FCV として 1 回 1,000 mg を 2 回 (投与間隔は 6~18 時間) とされている。

断により本剤を服用する早期短期治療に関する 2 つの国内臨床試験成績等において良好な成績が得られたことから、申請者は再発性の単純疱疹に関する効能・効果及び用法・用量を追加するための本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2022 年 11 月時点で、本剤は海外において承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能医薬品及び新用量医薬品であり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であり、「非臨床薬理試験に関する資料」は「带状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時に評価済み²⁾であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

機構は、以下に示す、本申請のために実施された臨床試験で取得された臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性等を検討した。

なお、特に記載のない限り、本項に記載した薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の臨床分離株に対する抗ウイルス活性について

申請者は、単純疱疹患者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験（2013～2015 年実施：M522101-J11 試験及び M522101-J12 試験、2019～2021 年実施：M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）から分離された HSV-1 及び HSV-2 の臨床分離株に対する本薬、ACV 及び PCV の抗ウイルス活性を、ヒト胎児肺由来正常線維芽細胞（MRC-5 細胞）を用いて検討した結果（表 1）、各薬剤の HSV-1 及び HSV-2 に対する感受性の経年変化は認められなかった旨、説明している。

表 1 HSV-1 及び HSV-2 の国内臨床分離株に対する抗ウイルス活性（CTD 5.3.5.3-2）

薬剤	EC ₅₀ (μmol/L)			
	HSV-1		HSV-2	
	M522101-J11 及び M522101-J12 試験 (分離株数：470)	M522101-J13 及び M522101-J14 試験 (分離株数：18)	M522101-J11 及び M522101-J12 試験 (分離株数：66)	M522101-J13 及び M522101-J14 試験 (分離株数：16)
本薬	0.020	0.027	0.030	0.053
ACV	0.199	0.133	0.293	0.333
PCV	0.350	0.217	0.704	0.913

機構は、HSV-1 及び HSV-2 の国内臨床分離株において、本薬の抗ウイルス活性の低下は認められておらず、HSV-1 及び HSV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性は期待できると考える。

3.R.2 本薬に対するウイルスの低感受性化について

申請者は、本剤の製造販売後に得られた国内外の最新の情報等を踏まえて、本薬に対するウイルスの低感受性化の懸念を以下のように説明している。

本薬に対する低感受性ウイルスの発現状況について国内外の文献を調査した結果、*in vitro* 継代培養における低感受性ウイルス（HSV-1 及び HSV-2）の分離に関する報告（Antimicrob Agents Chemother. 2021;

²⁾ HSV-1 及び HSV-2 の実験室株又は国内外臨床分離株に対する本薬の *in vitro* 抗ウイルス活性等が検討されている（アメナリーフ初回審査報告書 3.1 項参照）

65: e0049421) が確認され、当該報告で分離された株は 10 倍以上の感受性の低下が認められた。その他、低感受性化に係る新たな知見は得られていない。また、2019～2021 年に実施した国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験、M522101-J14 試験) で分離された HSV-1 (18 株) 及び HSV-2 (16 株) では、本薬の感受性が顕著に低下した株は認められなかった。

機構は、申請者の説明から、HSV-1 及び HSV-2 の本薬に対する低感受性化について特段の懸念は認められていないことを確認した。ただし、*in vitro* で HSV を継代培養した場合に、本薬に対する感受性が低下した変異株が認められていること (Biochem Pharmacol 2012; 84: 459-67、Antimicrob Agents Chemother. 2021; 65: e0049421) を踏まえると、本薬に対する低感受性化に関する情報について、製造販売後も文献情報等から引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報共有する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であり、新たな試験成績は提出されていない。なお、本申請に際して実施された国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験) では、本薬の市販製剤であるアメナリーフ錠 200 mg が使用された。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であるが、新用量である本剤 1,200 mg 単回経口投与時の薬物動態を含め、「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

海外第Ⅱ相試験 (15L-CL-101 試験) において、再発性の性器ヘルペス患者を対象に、本薬 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与、若しくは本薬 1,200 mg を単回経口投与したとき、本薬 1,200 mg 単回経口投与群で、病変が治癒するまでの時間が最も早く、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められた (7.1.1 参照)。なお、本薬は食後投与により血漿中薬物濃度が上昇することから (アメナリーフ初回審査報告書 6.1.1 項参照)、薬理効果が期待できる血漿中濃度を十分に確保できるように、治験薬を食後に服用することと規定され、試験が実施された。

また、主たる原因ウイルスが HSV-2 である再発性の性器ヘルペス患者対象の 15L-CL-101 試験から本剤の有効性が示唆され、*in vitro* における本薬の HSV に対する EC₅₀ (HSV-1 : 0.016~0.042 µmol/L、HSV-2 : 0.023~0.12 µmol/L、アメナリーフ初回審査報告書 3.1.1 項参照) を踏まえると、本薬 1,200 mg を食後に単回経口投与することにより、主たる原因ウイルスが HSV-1 である再発性の口唇ヘルペス患者に対しても有効性が期待できると考えられた。

なお、日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (M522101-J21 試験) 及び QT/QTc 評価試験 (M522101-J22 試験) では、本薬 2,400 mg までの投与量を食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性が確認されている (アメナリーフ初回審査報告書 6.2.1.2 及び 6.2.5 項参照)。

以上より、再発性の性器ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験) 及び再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M522101-J14 試験) の用法・用量は、本薬 1,200 mg を食後に単回経口投与と設定することが適当と判断された。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明は理解でき、再発性の単純疱疹に係る本剤の用法・用量の適切性については、7.R.5 で議論することが適切と判断した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験の概要

試験名 (相)	対象被験者	主な評価 項目	用法・用量の概略	登録例数
国内臨床試験 (評価資料)				
M522101-J13 (Ⅲ)	再発性の性器ヘルペス患者	有効性 安全性	① 本剤群：本薬 1,200 mg QD 1 日間 ② プラセボ群：プラセボ QD 1 日間	① 292 例 ② 286 例
M522101-J14 (Ⅲ)	再発性の口唇ヘルペス患者	有効性 安全性	① 本剤群：本薬 1,200 mg QD 1 日間 ② プラセボ群：プラセボ QD 1 日間	① 890 例 ② 914 例
海外臨床試験 (参考資料)				
15L-CL-101 (Ⅱ)	再発性の性器ヘルペス患者	有効性 安全性	① 本薬 100 mg 群：本薬 100 mg QD 3 日間 ② 本薬 200 mg 群：本薬 200 mg QD 3 日間 ③ 本薬 400 mg 群：本薬 400 mg QD 3 日間 ④ 本薬 1,200 mg 群：本薬 1,200 mg QD 1 日間 ⑤ VACV 群：VACV500 mg BID 3 日間 ⑥ プラセボ群：プラセボ BID 3 日間	① 116 例 ② 120 例 ③ 118 例 ④ 115 例 ⑤ 111 例 ⑥ 115 例

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 15L-CL-101 試験<2007 年 6 月~2008 年 8 月>)

18 歳以上の HSV 感染による再発性の性器ヘルペス患者 (目標例数 650 例³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的として、VACV 及びプラセボを対照に無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国で実施された。

本試験における主な選択基準及び除外基準は表 3 のとおりであった。

³⁾ 本試験では 650 例をランダム化し、432 例 (各群 72 例) が再発を認めて治験薬の投与を開始する想定のもと、主要評価項目の解析対象となる被験者 (症候性病変を有する被験者) を少なくとも 300 例 (各群 50 例) 確保する計画とされた。

表3 15L-CL-101 試験の主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	臨床検査（血清抗体検査、ウイルス培養、又は PCR 法で陽性）結果から性器への HSV 感染の既往が確認できる患者、又はスクリーニング時の血清抗体検査で HSV が陽性の患者
2.	過去 12 カ月間に 4 回以上、性器ヘルペスを認めた患者
3.	18 歳以上の男女
＜主な除外基準＞	
1.	血清抗体検査で HIV が陽性の患者又はその他の免疫不全状態にある患者
2.	試験開始前 7 日以内にコルチコステロイドの全身投与（吸入及び局所投与を除く）を受けた患者、又は他の免疫抑制薬による治療経験のある患者
3.	ランダム化前 7 日以内に HSV に対する治療又は抗ウイルス療法を受けた患者
4.	試験薬又はプラセボ（マンニトールを含有）の成分に対する過敏症の既往のある患者
5.	明らかな腎機能障害〔血清 CRE が 120 $\mu\text{mol/L}$ （1.3 mg/dL）を超える場合〕を有する患者
6.	肝酵素異常〔ALT、AST 又は ALP が ULN を超える場合〕を有する患者

用法・用量は、無作為化後、被験者に試験薬が配布され、再発の徴候・症状を最初に認めてから 6 時間以内に、被験者判断で、本薬（100 mg、200 mg 又は 400 mg）を 1 日 1 回 3 日間、本薬 1,200 mg を単回、VACV500 mg を 1 日 2 回 3 日間、又はプラセボを 1 日 2 回 3 日間⁴⁾、食後に経口投与することと設定された。

無作為化された 695 例（本薬 100 mg 群 116 例、本薬 200 mg 群 120 例、本薬 400 mg 群 118 例、本薬 1,200 mg 群 115 例、VACV 群 111 例及びプラセボ群 115 例）のうち、試験薬が少なくとも 1 回投与された 437 例（本薬 100 mg 群 84 例、本薬 200 mg 群 75 例、本薬 400 mg 群 76 例、本薬 1,200 mg 群 64 例、VACV 群 67 例及びプラセボ群 71 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。なお、主要評価項目の解析対象は、ITT 集団のうち病変が無症候性⁵⁾であった 97 例及び病変評価のない 12 例を除外した 328 例とされた。

中止例は 22 例（本薬 100 mg 群 6 例、本薬 200 mg 群 4 例、本薬 400 mg 群 2 例、本薬 1,200 mg 群 2 例、VACV 群 5 例及びプラセボ群 3 例）であり、主な理由は試験実施計画書からの逸脱が 10 例（本薬 100 mg 群 2 例、本薬 200 mg 群 4 例、本薬 1,200 mg 群 1 例、VACV 群 2 例及びプラセボ群 1 例）及び追跡不能が 6 例（本薬 100 mg 群 3 例、本薬 400 mg 群 1 例、VACV 群 1 例及びプラセボ群 1 例）であった。

⁴⁾ 盲検性を維持するためダブルダミー法を採用し、被験薬及び対照薬に対応するプラセボを用いて、いずれの被験者にも試験薬を 1 日 2 回 3 日間経口投与した。

⁵⁾ 疼痛、そう痒感、灼熱感、ピリピリ感等の初期症状を認めるものの、病変が斑・丘疹の段階を超えて進展していない状態が、無症候性病変と定義された。

主要評価項目である病変が治癒⁶⁾ するまでの時間は表 4 及び図 1 のとおりであった。

表 4 単純疱疹病変が治癒するまでの時間 (ITT 集団 ^{a)})						
	本薬 100 mg 群 (66 例)	本薬 200 mg 群 (54 例)	本薬 400 mg 群 (50 例)	本薬 1,200 mg 群 (47 例)	VACV 群 (50 例)	プラセボ群 (61 例)
病変が治癒するまでの時間 の中央値 (hr)	119.6	106.2	115.9	102.1	113.9	139.8
プラセボ群に対するハザ ード比 [95%信頼区間]	1.40 [0.98, 2.00]	1.40 [0.96, 2.03]	1.25 [0.86, 1.84]	1.72 [1.16, 2.55]	1.42 [0.96, 2.10]	—

a) 無症候性であった 97 例及び病変を評価しなかった 12 例を除外

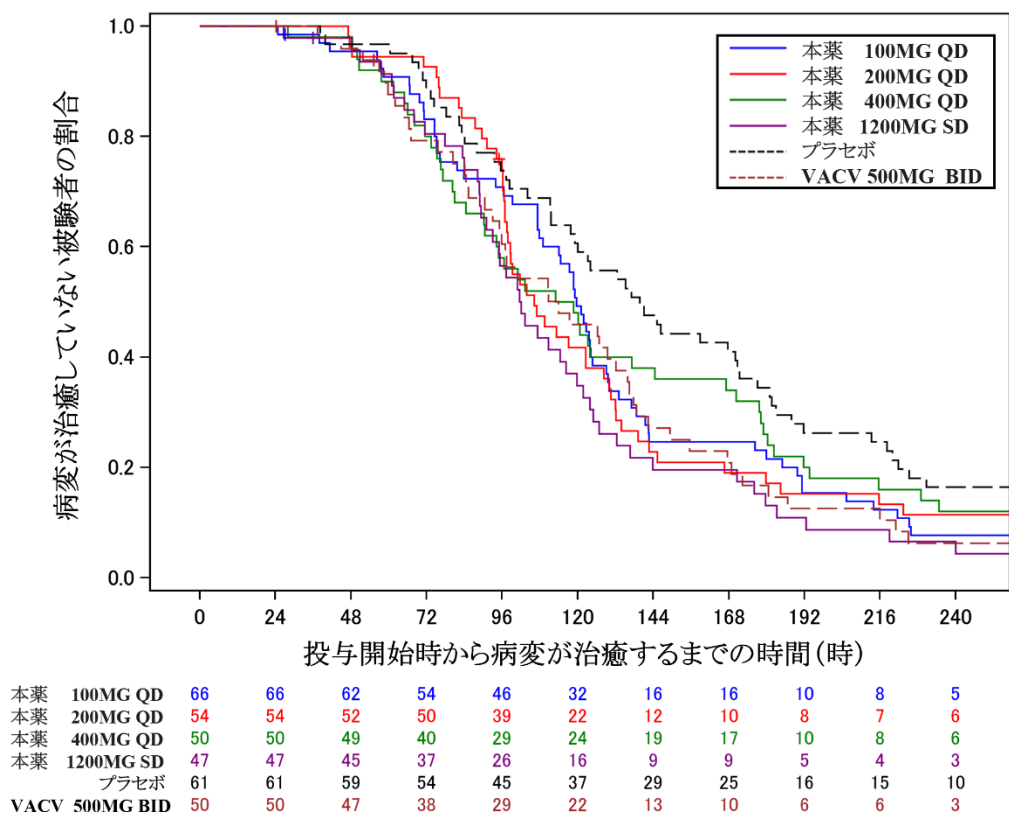


図 1 単純疱疹病変が治癒するまでの Kaplan-Meier 推定値 (ITT 集団 ^{a)})

a) 無症候性であった 97 例及び病変を評価しなかった 12 例を除外

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回、SD : 単回

有害事象は、本薬 100 mg 群で 31.0% (26/84 例)、本薬 200 mg 群で 22.7% (17/75 例)、本薬 400 mg 群で 31.6% (24/76 例)、本薬 1,200 mg 群で 31.3% (20/64 例)、VACV 群で 28.4% (19/67 例)、プラセボ群で 28.2% (20/71 例) に認められ、主な有害事象は表 5 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は本薬 400 mg 群 1 例 (頻脈、振戦及び発熱)、VACV 群 1 例 (乳癌) に認められた。このうち、本薬 400 mg 群の頻脈、振戦及び発熱は本薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 400 mg 群 1 例 (頻脈、振戦及び発熱)、本薬 1,200 mg 群

⁶⁾ 病変が治癒するまでの時間は、「治験薬の投与開始から、評価対象病変 (無症候性病変を除く) が再上皮化するまでの時間」と定義した。病変の再上皮化 (治癒した病変) は、痂皮、小水疱、潰瘍の消失と定義し、初期症状を伴わない紅斑が残存している場合は、治癒と判断した。

1 例（浮動性めまい、嗜眠及び腹痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

副作用⁷⁾は、本薬 100 mg 群で 20.2% (17/84 例)、本薬 200 mg 群で 8.0% (6/75 例)、本薬 400 mg 群で 19.7% (15/76 例)、本薬 1,200 mg 群で 15.6% (10/64 例)、VACV 群で 14.9% (10/67 例)、プラセボ群で 16.9% (12/71 例) に認められた。

表 5 主な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬 100 mg 群 (84 例)	本薬 200 mg 群 (75 例)	本薬 400 mg 群 (76 例)	本薬 1,200 mg 群 (64 例)	VACV 群 (67 例)	プラセボ群 (71 例)
全体	26 (31.0)	17 (22.7)	24 (31.6)	20 (31.3)	19 (28.4)	20 (28.2)
下痢	5 (6.0)	2 (2.7)	4 (5.3)	0	2 (3.0)	0
悪心	4 (4.8)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (3.0)	7 (9.9)
頭痛	4 (4.8)	5 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.6)	6 (9.0)	3 (4.2)
嘔吐	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
インフルエンザ	2 (2.4)	0	0	1 (1.6)	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	0
口内乾燥	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0
疲労	1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0	0
背部痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.5)	2 (2.8)
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	0	0	2 (3.0)	0
発熱	0	0	2 (2.6)	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.0)	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (2.8)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : M522101-J13 試験＜2019 年 9 月～2020 年 11 月＞）

18 歳以上 80 歳未満の再発性の性器ヘルペス患者（目標例数 510 例⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験における主な選択基準及び除外基準は表 6 のとおりであった。

表 6 M522101-J13 試験の主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	再発性の性器ヘルペスを経験しており、再発の初期症状を正確に判断できると治験責任医師又は治験分担医師が認めた患者
2.	登録時のウイルス抗体検査にて抗 HSV 抗体陽性の患者
3.	同意取得時に 18 歳以上 80 歳未満の患者
＜主な除外基準＞	
1.	免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等）
2.	重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）の既往又は合併がある患者
3.	本薬に対する過敏症の既往又は合併がある患者

用法・用量は、無作為化後、被験者に治験薬が配布され、性器ヘルペスの再発の初期症状発現後 6 時間以内に被験者判断で、本薬 1,200 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与することと設定された。

無作為化された 578 例（本剤群 292 例及びプラセボ群 286 例）のうち、治験薬が投与された 264 例（本剤群 124 例及びプラセボ群 140 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、観察期間を通して紅斑・丘疹以外の皮疹を認めなかった又は治験担当医師が初期症状のみで皮疹を認めなかったと判断した被験者（以下、「Aborted lesion／前駆病変症例」）77 例（本剤群 35 例及びプラセボ群

⁷⁾ 治験薬との因果関係が関連ありの有害事象。

⁸⁾ 主要評価項目である再発性の性器ヘルペスの全ての病変部位が治癒するまでの時間について、プラセボ群に対する本剤群の期待ハザード比を 1.65 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力 90% を確保するために必要な治癒イベント数として 2 群で 176 イベントが必要と算出され、当該イベント数を確保するために必要な目標例数として 2 群で 510 例と算出した。

42 例)、並びに治験薬服用後、性器ヘルペスに罹患していないことが治験責任医師又は治験分担医師により確認された 1 例(プラセボ群)を除いた 186 例(本剤群 89 例及びプラセボ群 97 例)が mITT 集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例はプラセボ群の 2 例であり、中止理由は、「性器ヘルペスに罹患していないことが判明した」及び「被験者から治験中止の申し出があった」であった。

主要評価項目である再発性の性器ヘルペスの全ての病変部位が治癒⁹⁾ するまでの時間は、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された(表 7、図 2)。

表 7 全ての単純疱疹病変が治癒するまでの時間 (mITT 集団)

	本剤群 (89 例)	プラセボ群 (97 例)
全ての病変部位が治癒するまでの時間の中央値 (日) [95%信頼区間]	4.0 [3.7, 4.4]	5.1 [4.6, 5.9]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.60 [1.19, 2.15]	
p 値 ^{a)}	0.0018	

a) 有意水準両側 5%、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

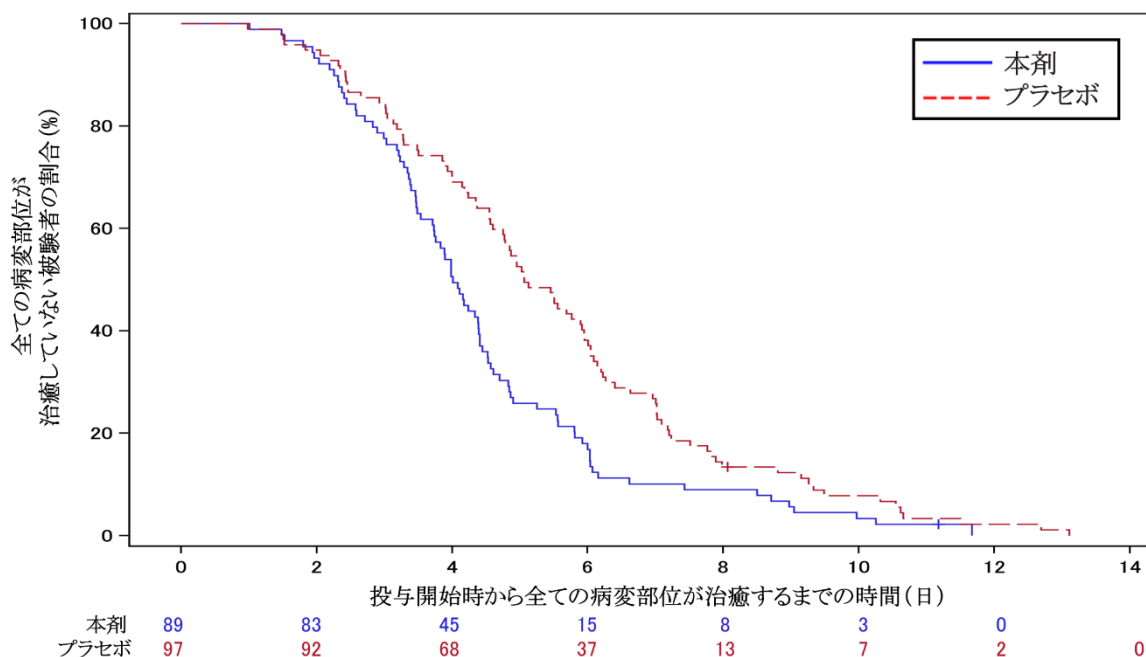


図 2 全ての単純疱疹病変が治癒するまでの Kaplan-Meier 推定値 (mITT 集団)

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群 17.7% (22/124 例)、プラセボ群 25.0% (35/140 例)に認められ、主な有害事象は表 8 のとおりであった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象はなかった。

副作用⁷⁾ (臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群 8.1% (10/124 例)、プラセボ群で 9.3% (13/140 例)に認められた。

⁹⁾ 治癒: 紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍が全て消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化が完了していると判断される状態。粘膜部位等で痂皮を認めない場合には、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態。

表 8 主な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (124 例)	プラセボ群 (140 例)
全体	22 (17.7)	35 (25.0)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	3 (2.4)	2 (1.4)
外陰部腔カンジダ症	2 (1.6)	4 (2.9)
α1 ミクログロブリン増加	2 (1.6)	5 (3.6)
上咽頭炎	2 (1.6)	3 (2.1)
毛包炎	1 (0.8)	3 (2.1)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	2 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.4)
発疹	0	2 (1.4)
例数 (%)		

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : M522101-J14 試験＜2019 年 9 月～2021 年 4 月＞）

18 歳以上 80 歳未満の再発性の口唇ヘルペス患者（目標例数 1545 例¹⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験における主な選択基準及び除外基準は表 9 のとおりであった。

表 9 M522101-J14 試験の主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	再発性の口唇ヘルペスを経験しており、再発の初期症状を正確に判断できると治験責任医師又は治験分担医師が認めた患者
2.	登録時のウイルス抗体検査にて抗 HSV 抗体陽性の患者
3.	同意取得時に 18 歳以上 80 歳未満の患者
＜主な除外基準＞	
1.	免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天的な免疫不全患者、AIDS 患者及び HIV に感染している患者等）
2.	重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）の既往又は合併がある患者
3.	本薬に対する過敏症の既往又は合併がある患者

用法・用量について、無作為化後、被験者に治験薬が配布され、口唇ヘルペスの再発の初期症状発現後 6 時間以内かつ皮疹（水疱、膿疱、びらん、潰瘍、痂皮）発現前に、被験者判断で、本薬 1,200 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与することと設定された。

無作為化された 1804 例（本剤群 890 例及びプラセボ群 914 例）のうち、治験薬が投与された 855 例（本剤群 421 例及びプラセボ群 434 例）が安全性解析集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、Aborted lesion／前駆病変症例 242 例（本剤群 121 例及びプラセボ群 121 例）、治験薬服用後、口唇ヘルペスに罹患していないことが治験責任医師又は治験分担医師により確認された 8 例（本剤群 2 例及びプラセボ群 6 例）を除いた被験者 605 例（本剤群 298 例及びプラセボ群 307 例）が mITT 集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は本剤群 2 例及びプラセボ群 6 例であり、中止理由は、いずれも「口唇ヘルペスに罹患していないことが判明した」であった。

主要評価項目である mITT 集団における再発性の口唇ヘルペスの全ての病変部位が治癒⁹⁾ するまでの時間は、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 10、図 3）。

¹⁰⁾ 主要評価項目である再発性の口唇ヘルペスの全ての病変部位が治癒するまでの時間について、プラセボ群に対する本剤群の期待ハザード比を 1.31 と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要な治癒イベント数として 2 群で 584 イベントが必要と算出され、当該イベント数を確保するために必要な目標例数として 2 群で 1545 例と算出した。

表 10 全ての単純疱疹病変が治癒するまでの時間 (mITT 集団)

	本剤群 (298 例)	プラセボ群 (307 例)
全ての病変部位が治癒するまでの時間の中央値 (日) [95%信頼区間]	5.1 [4.9, 5.4]	5.5 [5.1, 6.0]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.24 [1.06, 1.46]	
p 値 ^{a)}	0.0085	

a) 有意水準両側 5%、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

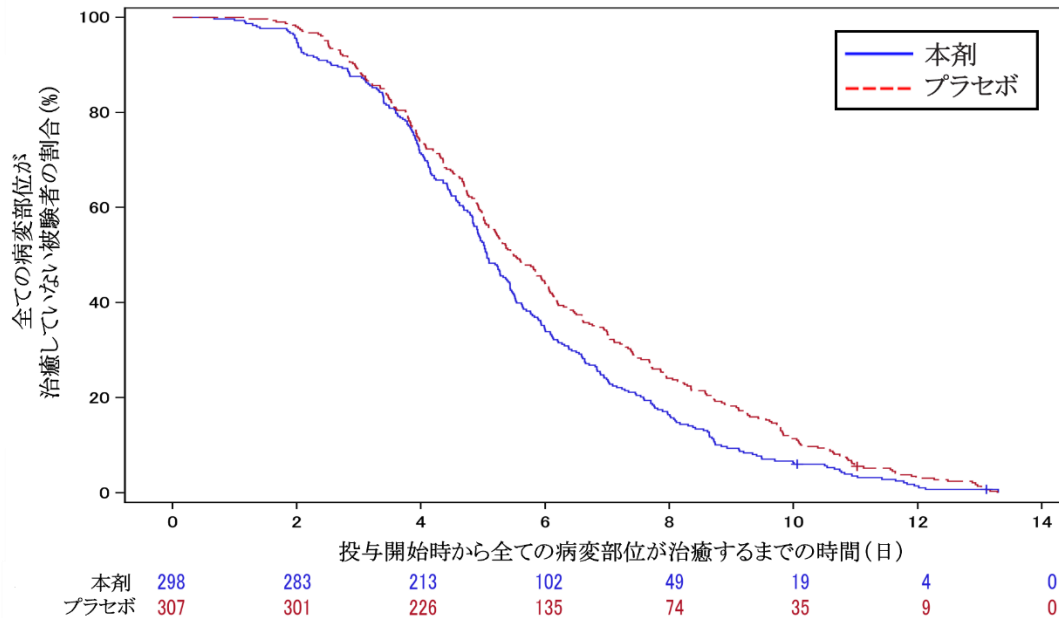


図 3 全ての単純疱疹病変が治癒するまでの Kaplan-Meier 推定値 (mITT 集団)

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 15.4% (65/421 例)、プラセボ群 12.4% (54/434 例) に認められ、主な有害事象は表 11 のとおりであった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象はなかった。

副作用 ⁷⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 8.1% (34/421 例)、プラセボ群で 7.1% (31/434 例) に認められた。

表 11 主な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (421 例)	プラセボ群 (434 例)
全体	65 (15.4)	54 (12.4)
$\alpha 1$ ミクログロブリン増加	8 (1.9)	8 (1.8)
頭痛	6 (1.4)	1 (0.2)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験) の対象患者について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験) における対象患者の選択について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、予め治験薬が交付された被験者が、自らの判断で、再発性の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの初期症状発現時に治験薬を服用し、病変治癒等の有効性及び安全性を確認する計画であ

ったことから、再発の初期症状を正確に判断できること及び適切に治験薬を服用できることを治験責任医師又は治験分担医師が確認する基準が設定された。適格性の確認手順として以下の①～③が設定され、治験責任医師又は治験分担医師が「再発性の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスを経験している患者」及び「再発の初期症状を正確に判断できる患者」とであると判断した患者のみが登録されるよう運用された。

- ① 初期症状を感じるという申告のあった患者に対して、治験責任医師又は治験分担医師が説明文書等を用いて、再発性の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの病態や一般的にみられる初期症状を説明する。
- ② 患者の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの病態に対する理解度や性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの初期症状の認識度を治験責任医師又は治験分担医師が確認する。
- ③ 当該患者が経験した性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの初期症状の詳細を、治験責任医師又は治験分担医師が聴取するとともに、以下の1)～3)を確認し、全てを満たす場合「再発性の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスを経験」かつ「再発の初期症状を正確に判断できる患者」と判断する。
 - 1) 過去に医療機関（他院を含む）で「性器ヘルペス又は口唇ヘルペス」と診断されている
 - 2) 過去の皮膚病変を伴う再発時に、同じ初期症状を複数回認識できている
 - 3) 過去の再発時の初期症状が再発性の性器ヘルペス又は口唇ヘルペスの初期症状として妥当な症状（痛み、違和感、かゆみ、腰の痛み／違和感等）である

また、過去に性器ヘルペス又は口唇ヘルペスに罹患したことを確認するため、登録時のウイルス抗体検査で抗 HSV 抗体陽性であることを確認する基準が設定された。

以上より、本剤の投与対象となる患者集団である、患部の違和感、灼熱感及びそう痒等の再発性の単純疱疹の初期症状を正確に判断可能な患者が、治験責任医師によって適切に選択されたものと考えられた。なお、これらの確認、判断等が適切に行える被験者を選択するため、18 歳以上 80 歳未満の年齢範囲が設定された。

機構は、以上の申請者の説明を受入れ可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の再発性の単純疱疹に対する本剤 1,200 mg 単回経口投与の有効性について、以下のよう

に説明している。

2 つの国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）の主要評価項目の成績は表 12 のとおりであり、主要評価項目である mITT 集団における単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間について、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

表 12 国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）における有効性（mITT 集団）

		M522101-J13 試験（性器）		M522101-J14 試験（口唇）	
		本剤群 (89 例)	プラセボ群 (97 例)	本剤群 (298 例)	プラセボ群 (307 例)
全ての病変部位が治癒するまでの時間 (主要評価項目)	中央値（日） [95%信頼区間]	4.0 [3.7, 4.4]	5.1 [4.6, 5.9]	5.1 [4.9, 5.4]	5.5 [5.1, 6.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.60 [1.19, 2.15]		1.24 [1.06, 1.46]	
	p 値 ^{a)}	0.0018		0.0085	

a) 有意水準両側 5%、投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

また、性別、年齢、年間再発回数、初期症状発現から治験薬服用までの時間等の患者背景別サブグループにおける単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間は表 13 のとおりであり、プラセボ群に

対する本剤群のハザード比はほとんどの部分集団で1を上回っており概ね全体集団での結果と同様の傾向を示していた。

表 13 国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）における
全病変部位が治癒するまでの時間（mITT 集団）

		M522101-J13 試験（性器）			M522101-J14 試験（口唇）		
		例数		ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	例数		ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}
		本剤	プラセボ		本剤	プラセボ	
性別	男性	47	42	1.78 [1.16, 2.73]	97	105	1.24 [0.94, 1.63]
	女性	42	55	1.46 [0.97, 2.20]	201	202	1.25 [1.03, 1.52]
年齢	45 歳未満	68	59	1.46 [1.02, 2.09]	178	175	1.41 [1.14, 1.75]
	45 歳以上	21	38	1.91 [1.08, 3.39]	120	132	1.03 [0.80, 1.32]
	65 歳未満	88	92	1.55 [1.15, 2.09]	282	294	1.26 [1.06, 1.48]
	65 歳以上	1	5	4.47 [0.28, 71.8]	16	13	0.80 [0.38, 1.70]
1 年間の再発回数	2 回以下	18	23	2.00 [1.05, 3.79]	72	78	1.40 [1.01, 1.94]
	3 回以上	71	74	1.48 [1.06, 2.06]	226	229	1.21 [1.00, 1.45]
初期症状発現から治 験薬服用までの時間	2 時間以下	38	48	2.34 [1.47, 3.70]	162	166	1.11 [0.89, 1.38]
	2 時間超	51	49	1.25 [0.84, 1.86]	136	141	1.45 [1.14, 1.84]
ウイルス学的検査	陽性	44	39	2.27 [1.44, 3.58]	103	98	1.49 [1.12, 1.97]
	陰性	10	13	0.90 [0.38, 2.14]	25	27	1.04 [0.60, 1.81]
過去に経験した再発 の初期症状	痛み	75	89	1.70 [1.24, 2.33]	228	235	1.27 [1.05, 1.52]
	違和感	64	76	1.66 [1.18, 2.33]	277	286	1.21 [1.03, 1.43]
	かゆみ	58	49	1.84 [1.24, 2.73]	188	198	1.20 [0.98, 1.46]
	腰の痛み／ 違和感	15	23	2.08 [1.05, 4.10]	—	—	—
	その他	22	28	1.10 [0.62, 1.96]	76	78	0.92 [0.67, 1.27]
治験薬服用時点での臨床症状							
紅斑・丘疹	あり	59	61	1.93 [1.33, 2.80]	252	272	1.27 [1.07, 1.51]
	なし	27	32	1.19 [0.70, 2.02]	46	35	1.19 [0.75, 1.88]
水疱・膿疱	あり	22	26	1.68 [0.93, 3.02]	—	—	—
	なし	64	67	1.62 [1.14, 2.31]	—	—	—
びらん・潰瘍	あり	7	6	1.48 [0.46, 4.80]	—	—	—
	なし	79	87	1.62 [1.19, 2.22]	—	—	—
紅斑・丘疹以外の 症状	あり	28	30	1.53 [0.90, 2.62]	—	—	—
	なし	58	63	1.69 [1.17, 2.44]	—	—	—
痛み	あり	67	78	1.72 [1.23, 2.40]	176	168	1.34 [1.08, 1.66]
	なし	22	19	1.19 [0.63, 2.22]	122	139	1.13 [0.89, 1.45]

a) 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

以上の結果から、再発性の単純疱疹に対する早期短期治療における本剤 1,200 mg 単回経口投与の有効性は期待できると考えられた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）において、主要評価項目とされた単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間は、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、部分集団解析結果も概ね主要な解析結果を支持する結果であったことも踏まえ、再発性の単純疱疹に対して本剤 1,200 mg 単回経口投与の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、再発性の単純疱疹に対する本剤 1,200 mg 単回経口投与時の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）における安全性の概要は表 14 のとおりであり、本剤投与時の有害事象及び副作用の発現状況はプラセボ群と同様であり、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

表 14 国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	M522101-J13 試験		M522101-J14 試験	
	本剤群 (124 例)	プラセボ群 (140 例)	本剤群 (421 例)	プラセボ群 (434 例)
有害事象	22 (17.7)	35 (25.0)	65 (15.4)	54 (12.4)
副作用 ^{a)}	10 (8.1)	13 (9.3)	34 (8.1)	31 (7.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0

例数 (%)

a) 治験薬との因果関係が関連ありの有害事象。

さらに、带状疱疹患者を対象とした特定使用成績調査¹¹⁾ の結果において、安全性解析対象集団 3,110 例のうち 24 例 33 件に副作用が認められ、重篤な副作用は 4 例 4 件であった。また、国内での本剤の累積投与患者数は約 〇〇〇人と推定¹²⁾ され、自発報告（カットオフ日：2022 年 10 月 31 日）で収集された重篤な副作用は、183 例 280 件であった。これらの重篤な副作用のうち、添付文書の重大な副作用で注意喚起されている多形紅斑については引き続き注意が必要なものの、それ以外の副作用については現時点での製造販売後データから新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、再発性の単純疱疹患者に本剤を申請用法・用量で使用するにあたって、既承認の带状疱疹の用法・用量と比較して新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）において認められた有害事象の発現状況を踏まえると、再発性の単純疱疹に対する本剤 1,200 mg 単回経口投与の安全性は良好であり、本剤の既承認の用法・用量の安全性プロファイルと比較して、申請用法・用量における新たな懸念は示唆されていないことから、現行の安全対策を引き続き講じることで、本剤の安全性については許容可能であると判断した。

以上の機構の判断は専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、経口抗 HSV 薬の早期短期治療に関する臨床的な位置付け（1 項参照）、並びに 7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、初期症状を的確に自覚できることが医師によって確認された患者に対して、本剤は、再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）患者に対する早期短期治療

¹¹⁾ 2018 年 3 月～2020 年 3 月までに 3,453 例が登録され、調査結果は 2022 年 8 月 22 日に取りまとめられた。带状疱疹に係る承認用法・用量は 1 回 400mg を 1 日 1 回であり、原則として 7 日間使用することとされている。本調査における本剤投与期間の平均値は 6.8 日であった。

¹²⁾ 2017 年 7 月（初回承認）から 2022 年 10 月 31 日までの累積出荷量に基づく推定。

における治療選択肢の一つとなり得ると考える。

以上の機構の判断は専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

機構は 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項の検討を踏まえ、効能・効果に「再発性の単純疱疹」、用法・用量に「通常、成人にはアメナメビルとして 1,200 mg を食後に単回経口投与する」を設定することは可能と考える。

以上の機構の判断は専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験の本剤群の有害事象の発現状況を踏まえると、本剤 1,200 mg 単回経口投与による新たなリスクは確認されなかったこと等から、本剤の医薬品リスク管理計画において、既承認効能に対する対応に加えて、新たな安全性検討事項及び追加の安全性監視活動を設定する必要はないと考える。

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえ、製造販売後調査等を立案すべき安全性の懸念事項はないことから、追加の安全性監視活動の実施は不要と判断した。

以上の機構の判断は専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の適正使用について

申請者は、本剤の適正使用の推進策について、以下のように説明している。

本剤の早期短期治療は、再発性の初期症状の発現後、患者の判断で本剤を服用する治療法であり、再発時の初期症状を正確に判断できる患者が対象となる。そのため、本剤の早期短期治療が適正に行われるように、臨床試験での組入基準や投与方法を考慮して、以下の事項を医師等の医療従事者及び患者に注意喚起するとともに、添付文書及び患者用説明資材等を用いて医療従事者及び患者に情報提供した上で、患者を指導することを予定している。

- 単純疱疹による受診歴がある患者を対象とし、問診等により、再発時の初期症状を正確に把握できると医師が判断した患者を対象とすること。
- 臨床試験では、再発の初期症状の発現から 6 時間以内に本剤を服用しており、初期症状発現から 6 時間以上経過後に服用したときの有効性は確認できていないため、初期症状発現後速やかに服用すること。

機構は申請者の説明を了承できると判断し、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発性の単純疱疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は再発性の単純疱疹患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和5年1月23日

申請品目

[販 売 名] アメナリーフ錠 200 mg
[一 般 名] アメナメビル
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月14日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果及び用法・用量について」、「7.R.6 製造販売後の検討事項について」、「7.R.7 製造販売後の適正使用について」）に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 臨床試験における有効性及び安全性の評価について

専門協議では、専門委員から以下のような意見が出された。

- 実施された臨床試験は、いずれも再発性の単純疱疹に対する早期短期治療における有効性及び安全性を検討する目的であった点を考慮すると、無作為割付された被験者全例が評価対象とならない点は理解できるものの、無作為化後に被験者が除外されることで評価対象集団の投与群間における患者背景の偏りが生じ、評価結果に影響が生じた可能性が懸念される。

機構は、国内第Ⅲ相試験（M522101-J13 試験及び M522101-J14 試験）の評価対象集団の投与群間における患者背景の偏りが評価結果に影響した可能性について確認するよう申請者に指示した。申請者より評価対象集団の投与群間の患者背景に偏りは見いだせず、評価結果に影響が生じた可能性はなかった旨説明され、機構は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員から支持されたことから、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、新たな安全性検討事項及び新たな有効性に関する検討事項の設定並びに新たな追加の安全性監視活動の実施は不要と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。
なお、再審査期間は残余期間（令和7年7月2日まで）と設定する。

〔効能・効果〕

帯状疱疹

再発性の単純疱疹

（下線部追加）

〔用法・用量〕

＜帯状疱疹＞

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

＜再発性の単純疱疹＞

通常、成人にはアメナメビルとして 1,200 mg を食後に単回経口投与する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Aborted lesion／ 前駆病変症例		観察期間を通して紅斑・丘疹以外の皮疹を認めなかった又は治験担当医師が初期症状のみで皮疹を認めなかったと判断した被験者
ACV	Aciclovir	アシクロビル
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CRE	Creatinine	クレアチニン
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
FCV	Famciclovir	ファムシクロビル
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HSV-1	Herpes simplex virus type 1	単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2	単純ヘルペスウイルス 2 型
ITT	Intent-to-treat	
mITT	Modified intent-to-treat	
PCV	Penciclovir	ペンシクロビル
ULN	Upper Limit of Normal	基準範囲上限
VACV	Valaciclovir	バラシクロビル
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
アメナリーフ初 回審査報告書		平成 29 年 5 月 8 日付け審査報告書「アメナリーフ錠 200 mg」
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		アメナリーフ錠 200 mg
本薬	Amenamevir	アメナメビル