

New Drugs

抗ヘルペスウイルス剤

アメナリーフ[®]錠200 mg

アメナメビル

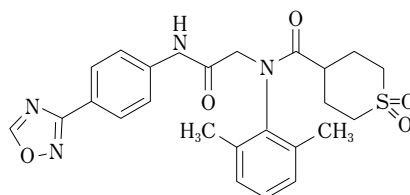


図1 アメナメビルの構造式.

■開発の経緯

アメナリーフ[®]錠200 mg (以下、アメナリーフ錠) は、本邦で創製された非核酸類似体のアメナメビルを有効成分とする新規作用機序の抗ヘルペスウイルス剤である。(図1)

これまで本邦で承認されている経口抗ヘルペスウイルス剤は、アシクロビル (以下、ACV)、ACVのプロドラッグであるバラシクロビル、ペンシクロビルのプロドラッグであるファムシクロビルである。いずれも核酸類似体であり、デオキシグアノシン三リン酸と競合拮抗してウイルスDNAの複製を阻害する。

アメナメビルは、ヘルペスウイルスDNAの複製に必須の酵素であるヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の活性を阻害することで、抗ウイルス作用を示す¹⁾。新規作用機序であり、またACV低感受性の水痘・帯状疱疹ウイルス (以下、VZV) にも効果を示すこと¹⁾ から、新たな治療の選択肢になり得ると考え、世界に先行して本邦でのアメナリーフ錠の開発を行い、2017年7月に効能・効果を带状疱疹として製造販売承認を取得し、2017年9月に販売を開始した。

■製剤の特徴

1) アメナリーフ錠は、本邦で創製された新規作用機序の抗ヘルペスウイルス剤であり、1日1回400 mgを食後投与することで带状疱疹に効果を示す。

2) アメナメビルは、VZV

に対して、核酸類似体であるACVよりも高い抗ウイルス活性を示す (*in vitro*)。

3) ACV低感受性VZVに対しても抗ウイルス活性を示す (*in vitro*)。

4) アメナメビルは主に糞中に排泄され、腎機能による薬物動態への影響が小さく、クレアチンクリアランスにもとづく用量調節は不要である。

■薬理作用

1. 作用機序^{1～3)} (図2)

アメナメビルはヘルペスウイルスDNA複製の初期段階である二本鎖DNAの開裂およびRNAプライマーの合成に必要なヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性、プライマーゼ活性を阻害することで、DNA

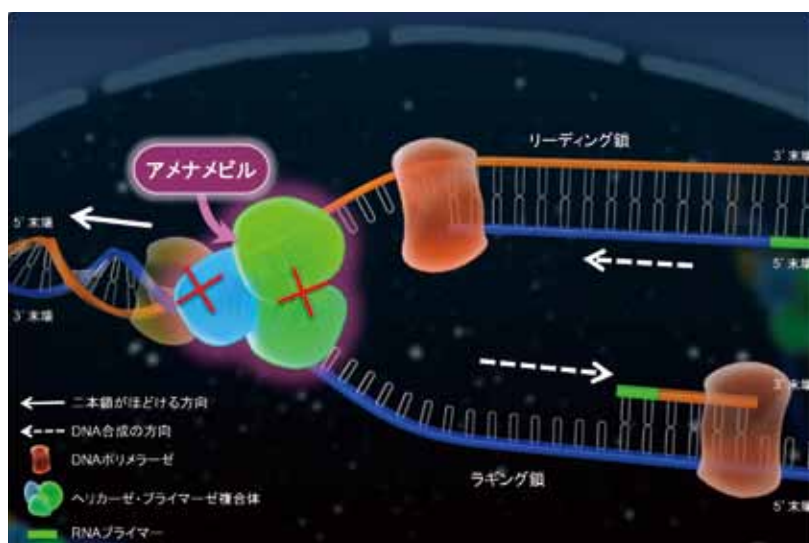


図2 作用機序(アメナリーフ[®]錠200 mg インタビューフォームより引用)。

複製を阻害する。

2. 抗ウイルス活性(*in vitro*)¹⁾(表1)

アメナメビルはVZVの実験室株および本邦臨床分離株に対して、ACVよりも高い抗ウイルス活性を示しEC₅₀値の比(ACV/アメナメビル)は41~76であった。また、ACV低感受性VZVに対しても、抗ウイルス活性は減弱しなかった。

■臨床効果

国内第Ⅲ相臨床試験¹⁾において、帯状疱疹患者を対象にアメナリーフ錠の有効性、安全性の検討を目的として、バラシクロビル塩酸塩錠を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

20歳以上80歳未満で皮疹発現後72時間以内の帯状疱疹患者を対象として、アメナリーフ錠1回400 mgまたは200 mgを1日1回食後に7日間経口投与(以下、アメナリーフ錠400 mg群または200 mg群)、あるいはバラシクロビル塩酸塩錠1回1000 mgを1日3回食後に7日間経口投与した(以下、VACV群)。投与例数はアメナリーフ錠400 mg群249例、200 mg群252例、VACV群249例であった。

主要評価項目の試験薬投与開始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) [Full Analysis Set]は、アメナリーフ錠400 mg群81.1% (197/243例)、VACV群75.1% (184/245例)であり、アメナリーフ錠400 mg群のVACV群に対する非劣性が検証された($p < 0.0001$)。(表2)

■安全性

帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例317例中46例(14.5%)に臨床

表1 抗ウイルス活性。

●VZVに対するアメナメビルの抗ウイルス活性(*in vitro*)

対象株		EC ₅₀ (μmol/l)		EC ₅₀ の比
		AMNV	ACV	ACV/AMNV
実験室株	CaQu株	0.10	4.1	41
	Saito株	0.065	4.4	68
本邦臨床分離株	Takahashi株	0.078	5.9	76
	Housen株	0.10	5.2	52
	Tokumaru株	0.055	3.0	55

添加物薬物濃度：アメナメビル0.00137~2.5 μmol/l, アシクロビル0.00686~200 μmol/l
宿主細胞：HEF細胞

●アシクロビル低感受性VZVに対するアメナメビルの抗ウイルス活性(*in vitro*)

対象株		EC ₅₀ (μmol/l)		EC ₅₀ の比
		AMNV	ACV	ACV/AMNV
実験室株	Kanno-Br株	0.082	27	329

添加物薬物濃度：アメナメビル0.0039~2.5 μmol/l, アシクロビル0.39~400 μmol/l
宿主細胞：HEF細胞

EC₅₀：50%有効濃度，最大効果の半分(50%)を示す濃度

AMNV：アメナメビル，ACV：アシクロビル

表2 投与4日目までの新皮疹形成停止率。

投与群	投与開始4日目までの新皮疹形成停止率	VACV群との群間差 [95%の信頼区間]*1	P値*2
AMNV 400 mg群	81.1% (197/243例)	7.1% [-0.2~14.4]	<0.0001
VACV群	75.1% (184/245例)	—	—

AMNV：アメナメビル，VACV：バラシクロビル塩酸塩

*1 層別因子で調整したMantel-Haenszel型の信頼区間

*2 Farrington-Manning法をMantel-Maenszel型の調整に拡張した非劣性の検定(非劣性マージン：10%)

検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加9例(2.8%)、α1ミクログロブリン増加6例(1.9%)、フィブリン分解産物増加5例(1.6%)、心電図QT延長4例(1.3%)であった。(承認時)

■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。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、速やかにほか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およ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、CYP3AおよびCYP2B6を誘導する。アメナメビルおよびリファンピシンのCYP3A誘導作用により相互に血中濃度が低下し、アメナメビルおよびリファンピシンの作用が減弱するおそれがあることから、リファンピシンは併用禁忌である。併用注意となるのは、CYP3Aの基質となる薬剤(ミダゾラム、プロチゾラム、ニフェジピン等)、CYP3Aを阻害する薬剤等(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)、シクロスポリン、CYP3Aを誘導する薬剤等(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)、CYP2B6の基質となる薬剤(エファビレンツ)である。

■おわりに

以上、アメナリーフ錠は本邦で創製された新規作用機序の抗ヘルペスウイルス剤であり、臨床試験において1日1回400 mgで有効性、安全性が確認されたことから、帯状疱疹治療の新たな選択肢の一つとして期待できる薬剤である。

<文 献>

- 1) Chono, K. et al. : J Antimicrob Chemother **65** : 1733, 2010
- 2) Crumacker, C.S., Schaffer, P.A. : Nat Med **8** : 327, 2002
- 3) アメナリーフ®錠200 mg医薬品インタビューフォーム(2017年8月改訂, 第2版)
- 4) Kawashima, M. et al. : J Dermatol **44** : 1219, 2017