

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

エンテカビル口腔内崩壊錠

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」

ENTECAVIR OD Tablets [SAWAI]

剤形	素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中エンテカビル水和物0.53mg(エンテカビルとして0.5mg)含有
一般名	和名:エンテカビル水和物(JAN) 洋名:Entecavir Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2017年2月15日 薬価基準収載年月日:2017年6月16日 販売開始年月日:2017年6月16日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL:0120-381-999、FAX:06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト: https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	24
1. 販売名	3	8. 副作用	25
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	26
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	26
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	27
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	27
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	28
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	28
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	28
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	28
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	28
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	28
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	28
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	29
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	29
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	29
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	30
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	30
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	31
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	32
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	32
5. 臨床成績	10	2. 海外における臨床支援情報	32
VI. 薬効薬理に関する項目	16	XIII. 備考	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	33
2. 薬理作用	16	2. その他の関連資料	33
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		
9. 透析等による除去率	21		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」は、エンテカビル水和物を含有する抗ウイルス化学療法剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2017年2月
上市	2017年6月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 本剤の用法は、「1日1回投与」である。(V. -3. 参照)
- 3) エンテカビルはグアノシンヌクレオシド類縁体であり、HBV DNAポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性を有する。エンテカビルは細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸に変化する。エンテカビル三リン酸は、天然基質デオキシグアノシン三リン酸との競合により、HBV DNAポリメラーゼの(1)プライミング、(2)mRNAからマイナス鎖DNA合成時の逆転写、及び(3)HBV DNAのプラス鎖合成の3種すべての機能活性を阻害する。エンテカビル三リン酸の細胞性DNAポリメラーゼ α 、 β 、 δ 及び ϵ 並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ に対する阻害作用は弱い(Ki値: 18~約160 μ M)^{1~4)}。(VI. -2. 参照)
- 4) 重大な副作用として、肝機能障害、投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 水なし(唾液のみ)でも服用可能な口腔内崩壊錠である。(IV. -1. 参照)
- 2) 錠剤が見えるPTPシートを採用している。
- 3) 貯法は室温保存である。(X. -3. 参照)
- 4) 有効期間は3年である。(X. -2. 参照)
- 5) 個装箱のGS1コードに変動情報(製造番号・使用期限)を記載している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年10月1日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」

2) 洋名

ENTECAVIR OD Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

エンテカビル水和物(JAN)

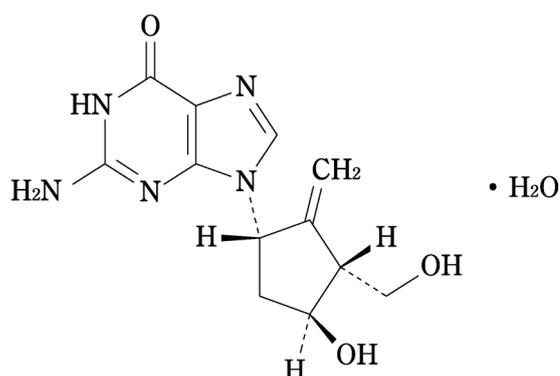
2) 洋名(命名法)

Entecavir Hydrate (JAN)

3) ステム(stem)

-vir : antivirals(undefined group)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量 : 295.29

5. 化学名(命名法)又は本質

9-[(1*S*, 3*R*, 4*S*)-4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]
guanine monohydrate

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
- 1) 外観・性状
白色～微黄白色の粉末である。
 - 2) 溶解性
N, N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
 - 3) 吸湿性
該当資料なし
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
 - 6) 分配係数
該当資料なし
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
- 該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- <確認試験法>
 - 1) 液体クロマトグラフィー
 - 2) 赤外吸収スペクトル測定法
 - <定量法>
 - 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

素錠(口腔内崩壊錠)

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (垂線mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
エンテカビルOD錠 0.5mg「サワイ」				白色～微黄白色
	6.5	約100	2.9	

添加剤由来の甘みを有する。

3) 識別コード

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW ET

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)
0.04%

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分 [1錠中]	エンテカビル水和物 0.53mg (エンテカビルとして0.5mg)
添加剤	クロスポビドン、結晶セルロース、スクラロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない
4. 力価
該当しない
5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
6. 製剤の各種条件下における安定性

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁵⁾

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の三角形の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.4	97.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁵⁾

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	白色の三角形の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.4	98.1

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

3) 無包装下の安定性試験⁶⁾

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3 ヶ月)
性 状	白色の三角形の 口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	5.0	4.4	3.5	4.4	4.8
崩 壊 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 [*]	100.0	100.0	99.8	99.9	100.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

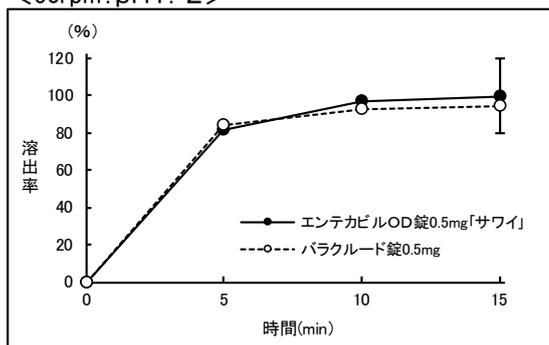
該当資料なし

9. 溶出性

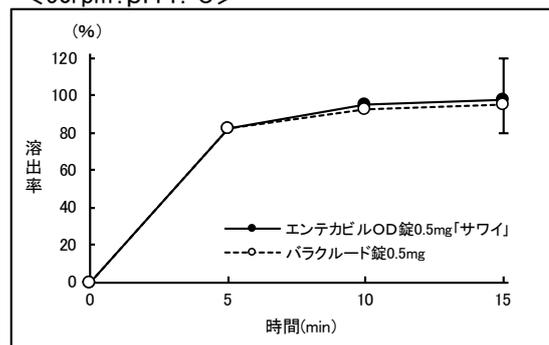
<溶出挙動における同等性及び類似性>⁷⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食 審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」	
標準製剤	バラクルード錠0.5mg	
結果及び考察	<50rpm：pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm：pH4.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm：pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm：水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

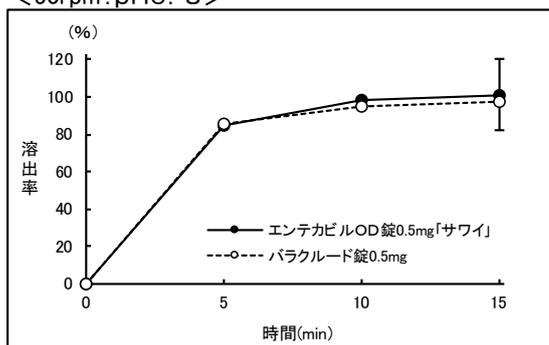
<50rpm:pH1.2>



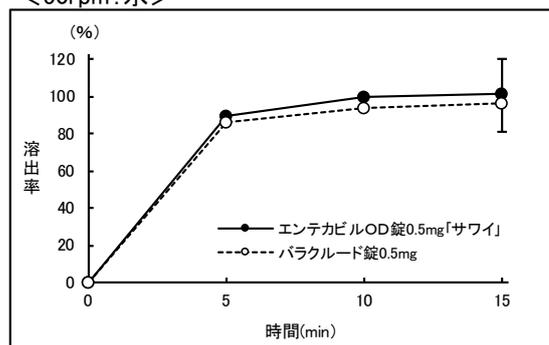
<50rpm:pH4.0>



<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

22. 包装
PTP : 70錠 (14錠 × 5)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤投与開始に先立ち、HBV DNA、HBV DNAポリメラーゼあるいはHBe抗原により、ウイルスの増殖を確認すること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤は、空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に経口投与する。
通常、成人にはエンテカビルとして0.5mgを1日1回経口投与する。
なお、ラミブジン不応(ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど)患者には、エンテカビルとして1mgを1日1回経口投与することが推奨される。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は食事の影響により吸収率が低下するので、空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に投与すること。[16.2.1参照]

7.2 腎機能障害患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、下表を参考にして、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者並びに血液透析又は持続携行式腹膜透析を施行されている患者では、投与間隔の調節が必要である。[9.2、9.3.1、16.6.1、16.6.3参照]

腎機能障害患者における用法・用量の目安

クレアチニンクリアランス(mL/min)	通常用量	ラミブジン不応患者
30以上50未満	0.5mgを2日に1回	1mgを2日に1回
10以上30未満	0.5mgを3日に1回	1mgを3日に1回
10未満	0.5mgを7日に1回	1mgを7日に1回
血液透析 ^{注)} 又は持続携行式腹膜透析(CAPD)患者	0.5mgを7日に1回	1mgを7日に1回

注)血液透析日は透析後に投与する。

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.3 国内第2相試験 (AI463-053)

ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内臨床試験で評価された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表3に示す。主要評価項目である48週目のPCR法による \log_{10} HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400copies/mL)未満となった患者の割合は100%であった。

表3. 国内第2相試験 (AI463-053) 成績

試験番号	AI463-053 (n=34)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性
投与前平均HBV DNA値(\log_{10} copies/mL)	7.68
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差(\log_{10} copies/mL) (95%信頼区間)	-4.84±0.14 (-5.12, -4.56)
HBV DNA陰性化率(PCR法) ^a	67.6% (23/34)
ALT正常化率 ^b	93.8% (30/32)
セロコンバージョン率 ^c	29.6% (8/27)
組織学的改善率 ^d	80.0% (24/30)

a 400copies/mL未満(PCR法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

d Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

副作用発現頻度は、エンテカビル0.5mg投与群で76.5% (26/34例)であった。主な副作用は、血中乳酸増加29.4% (10/34例)、頭痛23.5% (8/34例)、リパーゼ増加20.6% (7/34例)、アミラーゼ増加14.7% (5/34例)であった⁸⁾。

17.1.4 海外第3相試験 (AI463-022)

ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は海外臨床試験で評価された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表4に示す。

表4. 海外第3相試験 (AI463-022) 成績⁹⁾

試験番号	AI463-022 (n=354)
投与前HBe抗原	陽性
投与前平均HBV DNA値(\log_{10} copies/mL)	9.62
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差(\log_{10} copies/mL)	-6.98±0.11
HBV DNA陰性化率(PCR法) ^a	69.5% (246/354)
ALT正常化率 ^b	78.2% (277/354)
セロコンバージョン率 ^c	20.9% (74/354)
組織学的改善率 ^d	72.0% (226/314)

V. 治療に関する項目

- a 400copies/mL未満(PCR法)
- b 基準値上限×1.25倍未満
- c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現
- d Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

また、代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル0.5mg投与を受けた代償性肝硬変患者25例中、48週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-6.2\log_{10}\text{copies/mL}$ 、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は96%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は60%、HBe抗原セロコンバージョン率は32%、組織学的改善率は76%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で86%(306/354例)であった。主な有害事象は、頭痛25%(87/354例)、上気道感染22%(77/354例)、鼻咽頭炎15%(52/354例)、咳嗽15%(53/354例)、発熱12%(42/354例)、上腹部痛、下痢、疲労 各11%(39/354例)であった¹⁰⁾。

17.1.5 海外第3相試験(AI463-027)

ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は海外臨床試験で評価された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表5に示す。

表5. 海外第3相試験(AI463-027)成績¹¹⁾

試験番号	AI463-027 (n=325)
投与前HBe抗原	陰性
投与前平均HBV DNA値($\log_{10}\text{copies/mL}$)	7.60
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差($\log_{10}\text{copies/mL}$)	-5.20 ± 0.10
HBV DNA陰性化率(PCR法) ^a	91.4%(297/325)
ALT正常化率 ^b	85.5%(278/325)
セロコンバージョン率 ^c	NA
組織学的改善率 ^d	70.3%(208/296)

- a 400copies/mL未満(PCR法)
- b 基準値上限×1.25倍未満
- c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現
- d Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

NA：データなし

また、代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル0.5mg投与を受けた代償性肝硬変患者19例中、48週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-5.2\log_{10}\text{copies/mL}$ 、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は95%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は79%、組織学的改善率は74%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で76%(246/325例)であった。主な有害事象は、頭痛15%(50/325例)、上気道感染14%(44/325例)であった¹²⁾。

17.1.6 国内第2相試験(AI463-052)

ラミブジン不応のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内臨床試験で評価された。ラミブジン不応患者に対するエンテカビル1mg 1日1回48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表6に示す。主要評価項目である48週目のPCR法による $\log_{10}\text{HBV DNA}$ 量が2以上減少又は検出限界(400copies/mL)未満となった患者の割合は93%であった。

表 6. 国内第 2 相試験 (AI463-052) 成績

試験番号	AI463-052 (n=42)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性
投与前平均HBV DNA値 (log ₁₀ copies/mL)	7.60
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log ₁₀ copies/mL) (95%信頼区間)	-3.75±0.19 (-4.13, -3.36)
HBV DNA陰性化率(PCR法) ^a	33.3% (14/42)
ALT正常化率 ^b	78.4% (29/37)
セロコンバージョン率 ^c	15.2% (5/33)
組織学的改善率 ^d	60.0% (21/35)

a 400copies/mL未満(PCR法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

d Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

副作用発現頻度は、エンテカビル0.5mg投与群では87.8% (36/41例)、エンテカビル1mg投与群では81.4% (35/43例)であった。主な副作用は、0.5mg群では白血球数減少24.4% (10/41例)、頭痛、リパーゼ増加 各19.5% (8/41例)、倦怠感、鼻咽頭炎 各14.6% (6/41例)、悪心、好酸球数増加、AST増加、血中ブドウ糖増加、尿潜血陽性 各12.2% (5/41例)、1mg群では血中乳酸増加25.6% (11/43例)、頭痛20.9% (9/43例)、リパーゼ増加18.6% (8/43例)、倦怠感、アミラーゼ増加 各14.0% (6/43例)、鼻咽頭炎、血中ビリルビン増加、BUN増加 各11.6% (5/43例)であった¹³⁾。

17.1.7 海外第 3 相試験 (AI463-026)

ラミブジン不応のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は海外臨床試験で評価された。ラミブジン不応患者に対するエンテカビル1mg 1日1回48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表7に示す。

表 7. 海外第 3 相試験 (AI463-026) 成績¹⁴⁾

試験番号	AI463-026 (n=141)
投与前HBe抗原	陽性
投与前平均HBV DNA値 (log ₁₀ copies/mL)	9.48
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log ₁₀ copies/mL)	-5.14±0.20
HBV DNA陰性化率(PCR法) ^a	20.6% (29/141)
ALT正常化率 ^b	75.2% (106/141)
セロコンバージョン率 ^c	7.8% (11/141)
組織学的改善率 ^d	54.8% (68/124)

a 400copies/mL未満(PCR法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

d Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

また、代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル1mg投与を受けた代償性肝硬変患者14例中、48週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化率は-5.5log₁₀copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は21%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は50%、組織学的改善率は50%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で85% (120/141例)であった。主な有害事象は、上気道感染18% (26/141例)、頭痛18% (25/141例)、疲労13% (19/141例)、咳嗽12% (17/141例)、鼻咽頭炎10% (14/141例)であった¹⁵⁾。

V. 治療に関する項目

(2) 安全性試験

17.1.8 国内継続投与試験 (AI463-060)

国内で臨床試験 (AI463-053) を終了したヌクレオシド類縁体未治療患者及び臨床試験 (AI463-052) を終了したラミブジン不応患者に継続試験 (AI463-060) でそれぞれエンテカビル0.5mg及び1mgを1日1回投与したときの組織学的改善率を表8に示す^{16,17)}。

表8. 組織学的改善率(148週)^a

	ヌクレオシド類縁体未治療患者	ラミブジン不応患者
	148週 (n=36)	148週 (n=25)
改善率 ^b	97.2% (35/36)	88.0% (22/25)

a 観察時期は各々、エンテカビル投与の通算期間

b Knodell壊死炎症スコアが投与前値から2以上低下し、線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

5) 患者・病態別試験

17.1.9 海外第3相試験 (AI463-048)

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験 (AI463-048) の中間報告において、エンテカビル1mg投与を受けた34例中、24週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-4.20 \log_{10}$ copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は47%、ALT正常化率(基準値上限 $\times 1.0$ 倍以下)は50%であった¹⁸⁾。

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

17.1.1 国内第2相試験 (AI463-047)

ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの用量反応性試験は国内で実施された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回22週投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表1に示す。

表1. 国内第2相試験 (AI463-047) 成績

試験番号	AI463-047 (n=32)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性
投与前平均HBV DNA値(\log_{10} copies/mL)	8.42
HBV DNAの投与前値からの平均変化量 \pm 標準誤差(\log_{10} copies/mL) (95%信頼区間)	-5.16 ± 0.13 (-5.42, -4.90)
HBV DNA陰性化率(bDNA法) ^a	100% (32/32)
ALT正常化率 ^b	80.0% (24/30)
セロコンバージョン率 ^c	3.6% (1/28)

a 0.7MEq/mL未満 (bDNA法)
b 基準値上限×1.25倍未満
c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現
副作用発現頻度は、エンテカビル0.5mg投与群で61.8% (21/34例)であった。主な副作用は、血中乳酸増加14.7% (5/34例)、尿潜血陽性11.8% (4/34例)であった¹⁹⁾。

17.1.2 海外第2相試験 (AI463-005)
ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの用量反応性試験は海外で実施された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回22週投与時のウイルス学的、生化学的及び血清学的効果を表2に示す。

表2. 海外第2相試験 (AI463-005)成績

試験番号	AI463-005 (n=29) ^d
投与前HBe抗原	陽性及び陰性
投与前平均HBV DNA値 (log ₁₀ copies/mL)	8.08
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差 ^e (log ₁₀ copies/mL)	-4.72±0.11
HBV DNA陰性化率 (bDNA法) ^a	82.8% (24/29)
ALT正常化率 ^b	69.0% (20/29)
セロコンバージョン率 ^c	0% (0/21)

a 0.7MEq/mL未満 (bDNA法)
b 基準値上限×1.25倍未満
c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現
d 投与前ALT値が基準値上限の1.25倍以上の部分集団
e n=43
二重盲検期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル0.5mg投与群で65% (30/46例)であった。主な有害事象は、頭痛30% (14/46例)、腹痛26% (12/46例)、疲労17% (8/46例)、下痢、悪心、浮動性めまい、鼻炎、発疹 各11% (5/46例)であった²⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HBV DNA 合成阻害作用：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩²¹⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

エンテカビルはグアノシンヌクレオシド類縁体であり、HBV DNAポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性を有する。エンテカビルは細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸に変化する。エンテカビル三リン酸は、天然基質デオキシグアノシン三リン酸との競合により、HBV DNAポリメラーゼの(1)プライミング、(2)mRNAからマイナス鎖DNA合成時の逆転写、及び(3)HBV DNAのプラス鎖合成の3種すべての機能活性を阻害する。エンテカビル三リン酸の細胞性DNAポリメラーゼ α 、 β 、 δ 及び ϵ 並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ に対する阻害作用は弱い(Ki値：18～約160 μ M)^{1～4)}。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗ウイルス活性

エンテカビルはHBVをトランスフェクトしたヒト肝HepG2細胞におけるHBV DNA合成を阻害し、そのEC₅₀値は0.004 μ Mであった¹⁾。

エンテカビルをウッドチャック肝炎ウイルスに慢性感染したウッドチャック^{22,23)}及びアヒルB型肝炎ウイルスに感染したアヒルに毎日又は週1回反復投与したとき、ウイルスDNA量の著明な減少が認められた。ウッドチャックを用いた長期維持投与試験では、エンテカビルを0.5mg/kg(臨床用量1mg相当)で週1回、3年間反復経口投与した結果、投与期間中のウイルスDNA量は検出限界以下で維持された(PCR法)。また、3年間の投与ではいずれの動物においてもHBV DNAポリメラーゼに耐性を示す変化は認められなかった^{23,24)}。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro*試験

HBV DNAポリメラーゼのアミノ酸残基に特徴的な変異(rtM204V/I、rtL180M)を有するラミブジン耐性HBVでは、エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して1/8以下に低下したが、1mg投与時の血漿中エンテカビル濃度を反映する細胞外濃度において、細胞内エンテカビル三リン酸はラミブジン耐性型HBV DNAポリメラーゼ活性を十分に阻害する濃度を超えているものと考えられた^{25～27)}。アデホビルの耐性変異であるrtN236Tをコードした組換えウイルスにおいては、エンテカビルに対する感受性が維持されていた²⁸⁾。エンテカビル治療が無効であったラミブジン不応患者から得られたHBV分離株は*in vitro*でアデホビルに対する感受性を有していたが、ラミブジンに対する感受性は認められなかった²⁶⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

エンテカビル0.5mg及び1mgを健康成人男子に経口投与したとき、エンテカビルは速やかに吸収され、投与後0.5～1.5時間で最高血漿中濃度(C_{max})に到達した。エンテカビルを1日1回反復投与した時の定常状態における C_{max} と血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は線形性を示した。エンテカビルの薬物動態は投与後6～10日で定常状態に到達し、累積係数は約2であった。定常状態における C_{max} 及び血漿中トラフ濃度(C_{min})は0.5mg投与時で6.4及び0.3ng/mL、1mg投与時で11.6及び0.5ng/mLであった²⁹⁾(表1)。

表1. 健康成人男子にエンテカビル0.5mg及び1mgを1日1回14日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	
	0.5mg (n=6)	1mg (n=6)
C_{max} (ng/mL) ^a	6.4 (34.8%)	11.6 (19.7%)
AUC _{0-24h} (ng・h/mL) ^a	17.8 (7.4%)	35.4 (8.1%)
t_{max} (h) ^b	0.63 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)
$t_{1/2}$ (h) ^c	96.6 (20.3)	83.3 (19.0)
Cl _{tot} /F (mL/min) ^a	468.7 (7.4%)	470.5 (8.1%)
Cl _R (mL/min) ^a	372.1 (17.1%)	366.4 (8.8%)
UR (%) ^c	79.8 (8.6)	78.0 (3.8)
累積係数 ^c	1.8 (0.1)	1.5 (0.2)
C_{min} (ng/mL) ^c	0.3 (0.03)	0.5 (0.06)

Cl_R=腎クリアランス、Cl_{tot}/F=みかけの全身クリアランス、UR=24時間尿中排泄率

a 幾何平均値(変動係数%)

b 中央値(最小, 最大)

c 算術平均値(標準偏差)

16.1.2 B型慢性肝炎患者

国内試験におけるB型慢性肝炎患者(n=142)の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、全身クリアランス(Cl_{tot}/F)の平均値(標準偏差)は投与量が0.5mg及び1mgでそれぞれ442.4(81.3)mL/min及び447.7(79.3)mL/min、AUC_{0-24h}はそれぞれ19.6(4.1)ng・h/mL及び38.3(6.5)ng・h/mLで、健康成人と同程度であった³⁰⁾。

<生物学的同等性試験>^{31, 32)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」: 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」: 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
標準製剤	バラクルード錠0.5mg

VII. 薬物動態に関する項目

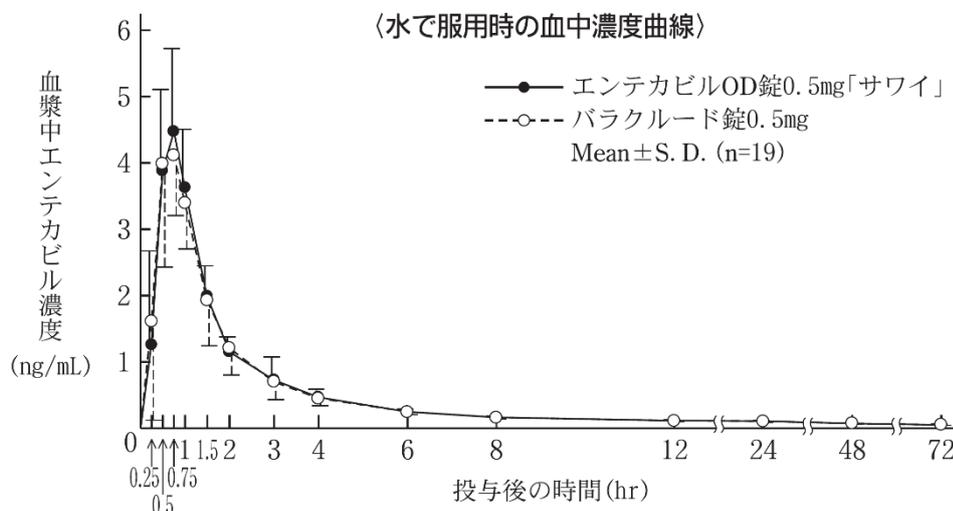
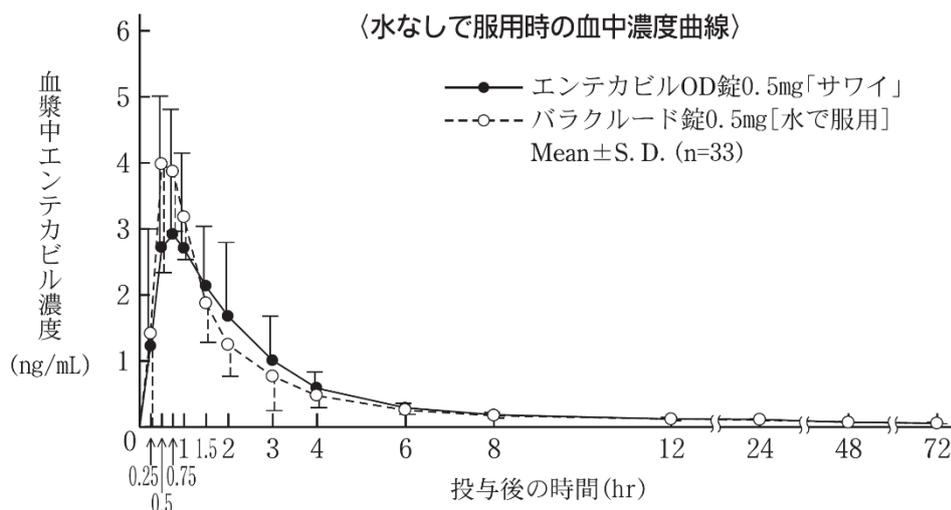
エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」(水なし又は水で服用)とバラクルード錠0.5mg(水で服用)を健康成人男子にそれぞれ1錠(エンテカビルとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中エンテカビル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)
※ 水なし	エンテカビルOD錠 0.5mg「サワイ」	4.43±1.09	1.1±0.7	44.1±6.7	13.17±2.06
	バラクルード錠0.5mg	4.53±1.06	0.8±0.5	46.5±6.9	12.82±1.97
水あり	エンテカビルOD錠 0.5mg「サワイ」	4.80±1.03	0.7±0.2	46.5±7.4	12.90±1.24
	バラクルード錠0.5mg	4.77±0.80	0.7±0.3	46.9±8.2	12.77±1.19

※：バラクルード錠0.5mgは水で服用

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC _{0-72hr}	log(1.03)	log(1.01)～log(1.04)
	C _{max}	log(0.97)	log(0.91)～log(1.04)
水あり	AUC _{0-72hr}	log(1.01)	log(0.99)～log(1.03)
	C _{max}	log(1.00)	log(0.91)～log(1.10)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

エンテカビルを食事とともに投与すると吸収率が低下する。エンテカビル0.5mgを標準高脂肪食又は軽食とともに経口投与したとき、吸収(t_{max})はわずかに遅延し(食事とともに投与: 1～1.5時間、絶食時: 0.75時間)、C_{max}は44～46%、AUCは18～20%低下した³³⁾(外国人データ)。^[7.1参照]

16.7 薬物相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるので、腎機能障害作用のある薬剤や尿細管分泌が競合するような薬剤と併用した場合には、エンテカビル又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。ラミブジン、アデホビルピボキシル又はフマル酸テノホビルジソプロキシルとエンテカビルを併用した場合、相互作用は認められなかった³⁴⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

VIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(エンテカビルとして0.5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{31, 32)}

[水なし]0.016±0.002hr⁻¹、[水あり]0.015±0.002hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

VII. -1. -4) 参照

5. 分布

16.3 分布

経口投与後におけるエンテカビルのみかけの分布容積は体内の総水分量より大きいことから、エンテカビルの多くは組織へ移行し、広範囲に分布すると考えられた。*In vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約13%であった³⁵⁾。

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

VII. -5. 参照

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

エンテカビルはチトクロームP450 (CYP450)の基質ではなく、またエンテカビルによるCYP450の阻害や誘導の作用も観察されなかった。ヒトで観察される血中濃度の約10,000倍以上の濃度でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6及び2E1に対する阻害は認められず、約340倍以上の濃度で1A2、2C9、2C19、3A4、3A5及び2B6の誘導は認められなかった。代謝物としてはヒト(外国人)と動物(ラット、イヌ、サル)でわずかにグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体が認められた³⁶⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

VII. -6. -1) 参照

7. 排泄

16.5 排泄

エンテカビルは主に糸球体ろ過と尿細管分泌により腎から排泄される。日本人の健康成人男子にエンテカビル0.5mg及び1mgを1日1回反復経口投与した時の定常状態における未変化体の尿中排泄率(%UR)は78~80%で、腎クリアランス(Cl_R)は366~372mL/minであり、用量に依存しなかった。終末消失相半減期は0.5mg及び1mgでそれぞれ平均96.6及び83.3時間であった³⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

国内試験におけるB型慢性肝炎患者の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、エンテカビルの全身クリアランスに対して腎機能が有意に影響する因子であった。性別(男性116例、女性26例)、肝機能、年齢(24~68歳)との関連性は認められなかった³⁸⁾。

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

エンテカビル1mgを腎機能障害患者に単回投与した時の薬物動態パラメータを表3に示す。腎機能の低下に応じてエンテカビルの曝露量は増加した。クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者には、エンテカビルの投与間隔を調節することが推奨される³⁹⁾(外国人データ)。^[7.2、9.2参照]

VII. 薬物動態に関する項目

表 3. 腎機能障害患者にエンテカビル 1 mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

腎機能 クレアチニンクリアランス (mL/min)		正常 >80 (n=6)	軽度 >50~80 (n=6)	中等度 30~50 (n=6)	重度 <30 (n=6)	重度 HD ^a (n=6)	重度 CAPD ^a (n=4)
C _{max} (ng/mL)	平均値 (変動係数%)	8.1 (30.7%)	10.4 (37.2%)	10.5 (22.7%)	15.3 (33.8%)	15.4 (56.4%)	16.6 (29.7%)
AUC _{0-T} (ng・hr/mL)	平均値 (変動係数%)	27.9 (25.6%)	51.5 (22.8%)	69.5 (22.7%)	145.7 (31.5%)	233.9 (28.4%)	221.8 (11.6%)
Cl _R (mL/min)	平均値 (標準偏差)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 ^b (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
Cl _{tot} /F (mL/min)	平均値 (標準偏差)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

Cl_R=腎クリアランス、Cl_{tot}/F=みかけの全身クリアランス、HD=血液透析、CAPD=持続携行式腹膜透析

a 4時間のHDで投与量の約13%、CAPDで投与量の約0.3%が除去された。

b n=5

NA: データなし

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

中等度から重度の肝機能障害患者にエンテカビル 1 mg を単回投与した時の薬物動態は肝機能が正常な成人と同様であり、肝機能障害患者において、用法・用量の調節の必要はないと考えられる⁴⁰⁾ (外国人データ)。

16.6.3 肝移植患者における薬物動態

小規模のパイロット試験では、肝移植後シクロスポリン (n=5) 又はタクロリムス (n=4) を常時服用しているHBV感染患者のエンテカビルの曝露量は腎機能が正常である成人の約2倍であった。曝露量の増加は肝移植患者の腎機能の低下によるものと考えられた⁴¹⁾ (外国人データ)。[7.2、9.3.1参照]

11. その他
 該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を含むB型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の急性増悪が報告されている。そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。[8. 1-8. 3、11. 1. 2参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。[1.、8.2、8.3、11.1.2参照]

8.2 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること。[1.、8.1、8.3、11.1.2参照]

8.3 本剤の投与終了により肝炎の悪化が認められることがあるので、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。[1.、8.1、8.2、11.1.2参照]

8.4 本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行うなど十分注意すること。[11.1.1参照]

8.5 本剤による治療により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV/HBV重複感染患者

抗HIV療法を併用していないHIV/HBVの重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。抗HIV療法を受けていないHIV/HBVの重複感染患者のB型肝炎に対して本剤を投与した場合、薬剤耐性HIVが出現する可能性がある。

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝移植患者

シクロスポリン又はタクロリムス等の腎機能を抑制する可能性のある免疫抑制剤が投与されている肝移植患者では、本剤の投与開始前と投与中に腎機能の観察を十分に行うこと。肝移植患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.3参照]

9.3.2 非代償性肝硬変患者

非代償性肝硬変患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠の可能性のある女性に対しては避妊するよう指導すること。胎児の発育に影響を及ぼすおそれがある。[9.5.1参照]

5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。生殖発生毒性試験において、ラットでは母動物及び胚・胎児に毒性が認められ、ウサギでは胚・胎児のみに毒性が認められた。ラット及びウサギの曝露量は、ヒト1mg投与時の曝露量のそれぞれ180倍及び883倍に相当する。[9.4参照]

9.5.2 新生児のHBV感染を防止するため適切な処置を行うこと。本剤が母体から新生児へのHBV感染に及ぼす影響についてはデータがない。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の腎機能を定期的に観察しながら投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。本剤は主に腎から排泄されるが、高齢者では若年者よりも腎機能が低下していることが多い。

7. 相互作用.....

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)
 エンテカビルは主に腎から排泄されるため、腎機能障害作用のある薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤と併用した場合には、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このような薬剤と併用する場合には副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること。[16.7参照]

8. 副作用

11. 副作用
 次の副作用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。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 肝機能障害(頻度不明)
 本剤での治療中にAST、ALTが上昇することがある。AST、ALTの上昇が認められた場合、より頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。検査値等の経過から、肝機能障害が回復する兆候が認められない場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4参照]
11.1.2 投与終了後の肝炎の悪化(頻度不明)
 [1.、8.1-8.3参照]
11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)
11.1.4 乳酸アシドーシス(頻度不明)
 乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。
11.1.5 脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(頻度不明)
 死亡例を含む脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、本剤を含むヌクレオシド類縁体の単独又は抗HIV薬との併用療法で報告されている。

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	3%以上10%未満	3%未満
胃腸障害		下痢、悪心、便秘、上腹部痛	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感	
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	
筋骨格系及び結合組織障害		筋硬直	
神経系障害	頭痛		浮動性めまい
皮膚及び皮下組織障害			発疹、脱毛
臨床検査	血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中乳酸増加、白血球数減少	AST上昇、ALT上昇、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、BUN上昇、尿潜血陽性、尿中白血球陽性、好酸球数増加	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 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ある。</p> <p>14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p>
--

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

2) 非臨床試験に基づく情報

<p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 がん原性</p> <p>2年間がん原性試験がマウス(エンテカビルとして:0.004、0.04、0.4及び4mg/kg/日)とラット(エンテカビルとして、雄:0.003、0.02、0.2及び1.4mg/kg/日、雌:0.01、0.06、0.4及び2.6mg/kg/日)で行われている。雄マウスの0.04mg/kg以上、雌マウスの4mg/kgの投与量で肺腺腫の発生率上昇が観察された。雌雄マウスの最高用量群で肺癌の発生率上昇が観察された。腫瘍発生に先立ち肺胞細胞の増殖が認められたが、ラット、イヌ及びサルでこのような変化が観察されていないことから、肺腫瘍はマウスに特有な所見であり、ヒトの安全性との関連は低いと考えられた。これ以外に高用量群で、雄マウスの肝癌、雌マウスの良性血管腫瘍、雌雄ラットの脳神経膠腫、並びに雌ラットの肝腺腫及び肝癌の発生率が上昇した。これらは、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で観察されたことから、ヒトの安全性に関連を持つものではないと考えられた。</p> <p>15.2.2 変異原性</p> <p>培養ヒトリンパ球に<i>in vitro</i>で染色体異常を誘発したが、微生物を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びシリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、遺伝毒性は認められていない。また、ラットを用いた経口投与による小核試験とDNA修復試験も陰性を示している。</p> <p>15.2.3 生殖毒性</p> <p>ラットの生殖発生毒性試験において受胎能への影響は認められなかった。げっ歯類及びイヌを用いた毒性試験において精上皮変性が認められた。なお、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で1年間投与したサルでは、精巣の変化は認められなかった。</p>
--

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験.....
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
VIII. -12. -2) 参照
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -12. -2) 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
変異原性
VIII. -12. -2) 参照

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：バラクルード錠0.5mg

同効薬：HBV DNA 合成阻害作用

テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩²¹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エンテカビルOD錠 0.5mg「サワイ」	2017年2月15日	22900AMX00296000	2017年6月16日	2017年6月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間
 該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
エンテカビルOD錠 0.5mg「サワイ」	6250029F2012	6250029F2020	125601701	622560101

14. 保険給付上の注意
 本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

- 1) Innaimo, S. F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1997 ; 41 (7) : 1444-1448
- 2) Yamanaka, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1999 ; 43 (1) : 190-193
- 3) Seifer, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1998 ; 42 (12) : 3200-3208
- 4) 作用機序(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.6.2)
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
- 8) 国内第2相試験(AI463-053) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 9) Chang, T. T. et al. : N. Engl. J. Med., 2006 ; 354 (10) : 1001-1010
- 10) 海外第3相試験(AI463-022) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2, 2.7.6.2)
- 11) Lai, C. L. et al. : N. Engl. J. Med., 2006 ; 354 (10) : 1011-1020
- 12) 海外第3相試験(AI463-027) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2, 2.7.6.2)
- 13) 国内第2相試験(AI463-052) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 14) Sherman, M. et al. : Gastroenterology, 2006 ; 130 (7) : 2039-2049
- 15) 海外第3相試験(AI463-026) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2, 2.7.6.2)
- 16) 国内継続投与試験(AI463-060) ① (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 17) 国内継続投与試験(AI463-060) ② (バラクルード錠 : 2018年3月29日公表、再審査報告書)
- 18) 海外第3相試験(AI463-048) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2, 2.7.6.2)
- 19) 国内第2相試験(AI463-047) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 20) 海外第2相試験(AI463-005) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.6.2)
- 21) 薬剤分類情報閲覧システム < <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2024/10/1 アクセス)
- 22) Genovesi, E. V. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1998 ; 42 (12) : 3209-3217
- 23) Colonna, R. J. et al. : J. Infect. Dis., 2001 ; 184 : 1236-1245
- 24) 抗ウイルス活性(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.4.1, 2.4.2.1)
- 25) Levine, S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2002 ; 46 (8) : 2525-2532
- 26) Tenney, D. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2004 ; 48 (9) : 3498-3507
- 27) 薬剤耐性(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、審査報告書)
- 28) Villeneuve, J-P. et al. : J. Hepatol., 2003 ; 39 : 1085-1089
- 29) 血中濃度(健康成人) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 30) 血中濃度(B型慢性肝炎患者) (バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 31) 松木俊二他 : 新薬と臨床, 2017 ; 66 (4) : 505-516
- 32) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
- 33) 食事の影響(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 34) 薬物相互作用(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.2)
- 35) 分布(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 36) 代謝(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 37) 排泄(バラクルード錠 : 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.2)

- 38) 特定の背景を有する患者(バラクルード錠：2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.5, 2.7.6.2)
- 39) 腎機能障害患者における薬物動態(バラクルード錠：2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.2)
- 40) 肝機能障害患者における薬物動態(バラクルード錠：2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 41) 肝移植患者における薬物動態(バラクルード錠：2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.2)
- 42) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」
- 43) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

<粉砕後の安定性試験>⁴²⁾

エンテカビルOD錠0.5mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、90日)	透明瓶密栓 (室温、90日)	褐色瓶密栓 (室温、90日)
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験*	100.0	99.6	100.2	100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>⁴³⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は1分以内に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・エンテカビルOD錠「サワイ」を服用される患者さんへ
- ・OD錠を服用される患者さんへ OD錠という選択肢

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

