

# 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 2013 に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

## エンテカビル錠 0.5mg [CMX]

ENTECAVIR TABLETS 0.5mg [CMX]

エンテカビル水和物錠

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（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	製造販売承認年月日：2017年2月15日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	株式会社ケミックス
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ケミックス 学術部 TEL：0120-769-031 FAX：045-476-9034 <a href="http://www.chemixjp.co.jp/">http://www.chemixjp.co.jp/</a>

本 IF は 2018 年 7 月作成の添付文書に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)<sup>注1)</sup> から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法<sup>注2)</sup>・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ<sup>注1)</sup>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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法<sup>注2)</sup>や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法<sup>注2)</sup>上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

注1) 現 (独)医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注2) 現 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

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名（命名法） .....	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2
7. CAS 登録番号.....	2
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 物理化学的性質 .....	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3
3. 有効成分の確認試験法.....	3
4. 有効成分の定量法.....	3
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 剤形 .....	4
2. 製剤の組成 .....	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	4
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
7. 溶出性 .....	8
8. 生物学的試験法 .....	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9
11. 力価 .....	9
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9
14. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10

2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目 .....</b>	<b>12</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	12
2. 薬理作用 .....	12
<b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>	<b>13</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	13
2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
3. 吸収 .....	14
4. 分布 .....	14
5. 代謝 .....	15
6. 排泄 .....	15
7. トランスポーターに関する情報.....	15
8. 透析等による除去率.....	15
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....</b>	<b>16</b>
1. 警告内容とその理由.....	16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	16
5. 慎重投与内容とその理由.....	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	16
7. 相互作用 .....	17
8. 副作用 .....	17
9. 高齢者への投与 .....	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18
11. 小児等への投与 .....	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19
13. 過量投与 .....	19
14. 適用上の注意 .....	19
15. その他の注意 .....	19
16. その他 .....	20
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>21</b>
1. 薬理試験 .....	21
2. 毒性試験 .....	21

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>22</b>
1. 規制区分 .....	22
2. 有効期間又は使用期限.....	22
3. 貯法・保存条件 .....	22
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
5. 承認条件等 .....	22
6. 包装 .....	22
7. 容器の材質 .....	22
8. 同一成分・同効薬.....	22
9. 国際誕生年月日 .....	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
11. 薬価基準収載年月日.....	23
12. 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.....	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
14. 再審査期間 .....	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
16. 各種コード .....	23
17. 保険給付上の注意.....	23
<b>X I. 文献</b> .....	<b>24</b>
1. 引用文献 .....	24
2. その他の参考文献.....	24
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>25</b>
1. 主な外国での発売状況.....	25
2. 海外における臨床支援情報.....	25
<b>X III. 備考</b> .....	<b>26</b>
その他の関連資料 .....	26

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エンテカビルは HBV ポリメラーゼを選択的に阻害するグアノシンヌクレオシド類似体である。エンテカビル水和物製剤は、抗ウイルス薬であり、本邦では 2006 年 9 月に上市されている。

エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」は、薬食発第 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき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、2017 年 2 月にエンテカビル錠 0.5mg 「CMX」の承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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を効能・効果とする。
- (2) 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。
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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、乳酸アシドーシスがあらわれることがある。また、類薬の重大な副作用として、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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」

#### (2) 洋名

ENTECAVIR TABLETS 0.5mg 「CMX」

#### (3) 名称の由来

「有効成分」+「剤形」+「規格」+「屋号」より命名した

### 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）

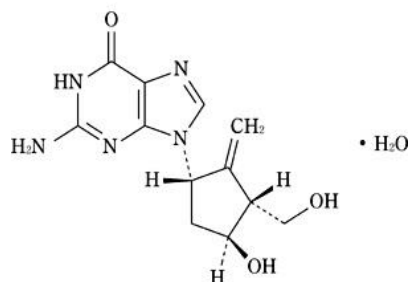
Entecavir（INN）

#### (3) ステム

抗ウイルス剤（未定義グループ）：-vir

（炭素環ヌクレオシド：-cavir）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O

分子量：295.29

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

209216-23-9（Entecavir Hydrate）

142217-69-4（Entecavir）



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

##### (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

赤外吸収スペクトル法



#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形			色調等
	表	裏	側面	
エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」				白色～微黄白色の三角形 のフィルムコート錠
	垂線 8.3mm	厚さ 3.7mm	重量 206mg	

###### (2) 製剤の物性

該当資料なし

###### (3) 識別コード

ETV 0.5

###### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量

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）

###### (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン

###### (3) その他

該当しない

##### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速試験<sup>2)</sup>

<試験条件>

温度：40±2℃

湿度：75±5% RH

保存形態：PTP 包装+紙箱

項目及び規格		開始時	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質： 0.5%以下	0.005～ 0.09	0.01～ 0.1	0.001～ 0.08	0.04～ 0.18	0.17～ 0.21
	総類縁物質： 2.0%以下	0.005～ 0.1	0.01～ 0.2	0.001～ 0.18	0.1～0.3	0.6～0.8
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率 が 85%以上	96.1～ 98.9	97.4～ 101.4	97.4～ 99.8	95.4～ 98.0	94.2～ 101.3
製剤均一性試験 （判定値：%）	判定値：15.0% 以下	1.3～3.0	—	—	—	1.5～4.8
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	97.1～ 101.2	98.2～ 100.3	98.0～ 100.2	97.1～ 99.3	96.6～ 98.7

各ロット n=3

—：測定せず

##### (2) 長期保存試験<sup>2)</sup>

<試験条件>

温度：25±2℃

湿度：65±5% RH

保存形態：PTP 包装+紙箱

項目及び規格		開始時	12ヶ月後	24ヶ月後	36ヶ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合
純度試験 （類縁物質含 量：%）	個々の類縁物質： 0.5%以下	0.005～0.09	0.03～0.05	0.03～0.06	0.04～0.07
	総類縁物質： 2.0%以下	0.005～0.10	0.07～0.10	0.07～0.10	0.2～ 0.3
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率 が 85%以上	96.1～98.9	98.9～102.2	97.0～99.6	95.7～ 97.2
製剤均一性試験 （判定値：%）	判定値： 15.0%以下	1.3～3.0	1.2～3.6	1.9～4.2	2.1～5.3
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	97.1～101.2	98.1～98.8	97.5～99.8	95.9～ 98.6

各ロット n=3

—：測定せず

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 65%、3年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

### (3) 苛酷試験<sup>2)</sup>

<試験条件>

①温度：50±2℃、PTP包装、13週

②温湿度：40±2℃、75±5% RH、開放、13週

③湿度：25±2℃ 60±5% RH、開放、52週

④光：総照度 136、272 万 Lx・hrs (17 万 Lx/hr、8 時間・16 時間)、20±2℃、開放

#### ①温度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
水分（%）		2.35	1.88	1.38	3.43
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率が 85%以上	97.3～ 99.1	99.0～ 101.6	96.5～ 100.8	95.4～ 97.9
硬度（kp）		8.1	9.3	9.8	9.2
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.01	0.3	0.05	0.09
	総類縁物質：2.0%以下	0.04	0.5	0.11	0.2
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	99.4	98.4	98.3	98.6

#### ②温湿度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
水分（%）		2.35	4.00	4.00	3.50
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率が 85%以上	97.3～ 99.1	95.9～ 101.8	97.2～ 98.3	95.4～ 97.3
硬度（kp）		8.1	5.5	5.8	8.6
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.01	0.06	0.04	0.06
	総類縁物質：2.0%以下	0.04	0.2	0.15	0.3
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	99.4	98.0	97.2	98.2

③湿度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後	26 週後	39 週後	52 週後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分（%）		2.35	3.17	2.84	3.63	2.97	3.38	2.85
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の 溶出率が 85%以上	97.3～ 99.1	96.7～ 102.4	98.4～ 100.8	94.5～ 98.6	96.3～ 98.7	92.8～ 97.8	96.0～ 99.6
硬度（kp）		8.1	6.3	5.9	6.2	5.8	6.2	5.7
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁 物質：0.5% 以下	0.01	0.1	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04
	総類縁物 質：2.0%以 下	0.04	0.2	0.19	0.06	0.1	0.09	0.1
定量試験 （含量：%）	95.0～ 105.0%	99.4	97.9	97.1	100.0	99.4	98.3	96.7

④光

項目及び規格		開始時	136 万 Lx・hrs	272 万 Lx・hrs
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合
水分（%）		2.35	2.33	2.80
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率 が 85%以上	97.3～99.1	96.4～98.5	97.2～100.7
硬度（kp）		8.1	8.2	8.4
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質： 0.5%以下	0.01	0.05	0.03
	総類縁物質： 2.0%以下	0.04	0.1	0.09
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	99.4	100.5	100.4

保存条件：蛍光ランプ+紫外ランプ、8 時間=1.36×10<sup>6</sup> Lx・hr+275.6 W・h/m<sup>2</sup>、16 時間=2.72×10<sup>6</sup> Lx・hr+551.2 W・h/m<sup>2</sup>（ICH ガイドライン Q1B に定められた基準値の 2 倍量、通常散光下 600 Lx とすると、曝光量 8 時間は 2000 時間、16 時間は 4000 時間にそれぞれ相当）。

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

溶出挙動<sup>3)</sup>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」と標準品との生物学的同等性を評価するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を行った結果、エンテカビル錠 0.5mg「CMX」と標準品の溶出挙動は類似していると判断した。

<試験条件>

溶出試験法：パドル法、1000mL、37±0.5℃

試験液：50rpm

水、pH1.2 試験液（溶出試験第1液）、pH3.0 緩衝液、pH4.0 緩衝液、pH5.0 緩衝液、pH6.8 緩衝液（溶出試験第2液）

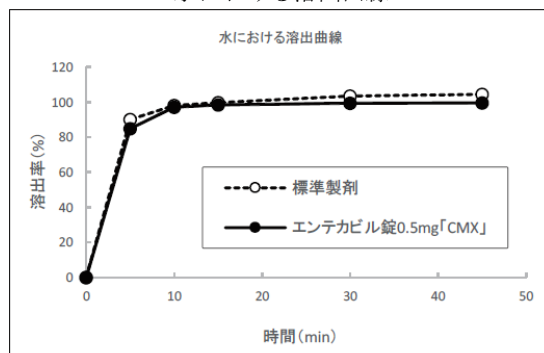
<試験結果>

試験液	回転数 (rpm)	判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤		
水	50	15	99.8	98.4	15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲	適合
pH1.2			105.9	96.5		適合
pH3.0			99.9	96.4		適合
pH4.0			97.0	95.5		適合
pH5.0			97.5	97.2		適合
pH6.8			102.0	97.5		適合

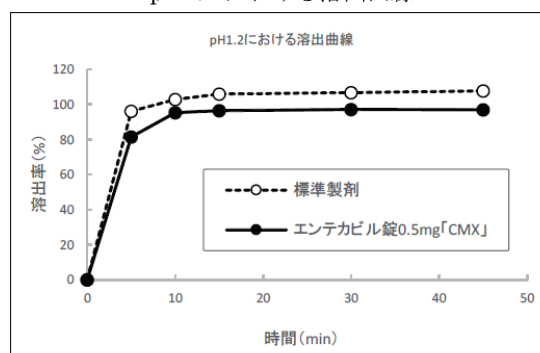
(n=12)

<溶出曲線>

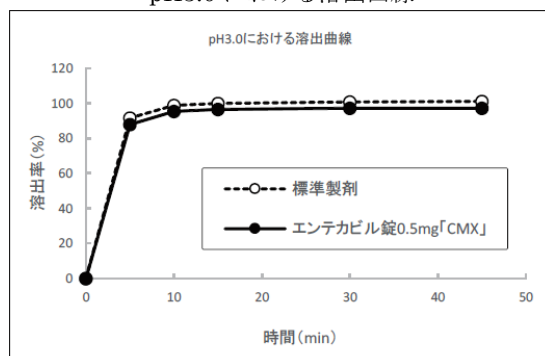
水における溶出曲線



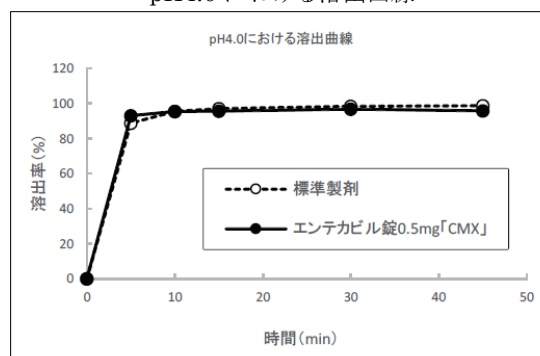
pH1.2における溶出曲線



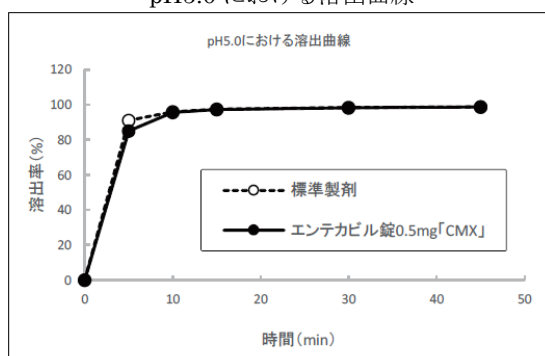
pH3.0 における溶出曲線



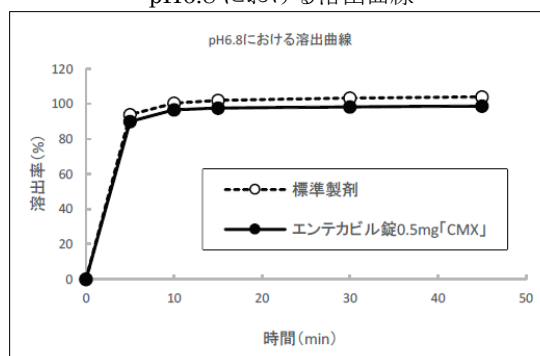
pH4.0 における溶出曲線



pH5.0 における溶出曲線



pH6.8 における溶出曲線



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. カ価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

### 2. 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。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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（【警告】の項参照）。
2. 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。
3. 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帯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（「慎重投与」の項参照）。

腎機能障害患者における用法・用量の目安

クレアチンクリアランス (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 <sup>注)</sup> 又は持続携帯式 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。



### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当資料なし

## 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

ラミブジン、アデホビル ピボキシル、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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エンテカビルは HBV ポリメラーゼを選択的に阻害するグアノシンヌクレオシド類似体である。本剤は細胞内でリン酸化され、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、内在性のデオキシグアノシン三リン酸と競合し、HBV ポリメラーゼの塩基のプライミング、プレゲノム mRNA からのマイナス鎖の逆転写、HBV DNA のプラス鎖の合成の三つの活性すべてを阻害する<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

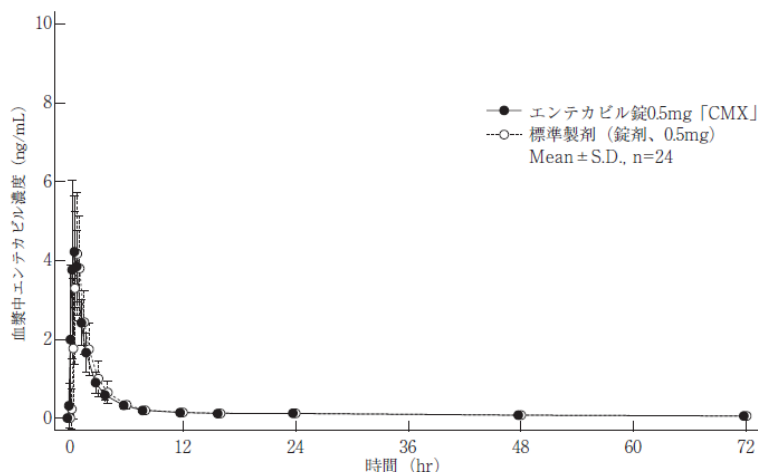
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（エンテカビルとして0.5mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中エンテカビル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エンテカビル錠 0.5mg「CMX」	14.8±2.4	5.0±1.3	0.8±0.4	49.0±11.8
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	14.9±2.8	4.7±1.1	0.9±0.6	46.6±10.3

(Mean±S.D., n=24)



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

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。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数<sup>4)</sup>

	投与量	投与方法	測定対象	kel/(hr)
エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」	1錠	絶食単回 経口投与	未変化体 (エンテカビル)	0.015±0.003

(Mean±S.D., n=24)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(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

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「15. その他の注意」の項を参照

(3) 乳汁への移行性

本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

<参考>

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。

(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

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (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比率

本剤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。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に腎から排泄される。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

「Ⅳ. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項を参照

## 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

#### 【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。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (2) 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。]
- (3) 非代償性肝硬変患者 [国内における使用経験が少ない。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 腎機能障害作用のある薬剤又は尿細管分泌により排泄される薬剤と本剤を併用する場合には、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（「相互作用」の項参照）。
- (3) 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。
- (4) 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ため、抗 HIV 療法を併用していない HIV/HBV 重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。
- (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。

い旨を患者に説明すること。

## 7. 相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるため、腎機能を低下させ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。なお、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本剤を併用した場合に、相互作用は認められなかった。本剤を主に腎から排泄される薬剤又は腎機能に影響する薬剤と併用投与した場合の相互作用は、これまでのところ知られていない。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **肝機能障害**：本剤での治療中に AST (GOT)、ALT (GPT) が上昇することがある。AST (GOT)、ALT (GPT) 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。
- 2) **投与終了後の肝炎の悪化**：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。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。ヌクレオシド類縁体未治療の患者を対象とした海外での臨床試験において、エンテカビル製剤投与終了後の観察期間中に ALT (GPT) 上昇 ( $>10 \times \text{ULN}$  かつ  $>2 \times$  参照値 (投与前または投与終了時のいずれか低い値)) が 6% (28/476) の患者に認められた。これらの試験において、HBe 抗原陽性の患者での発現率は 2% (4/174)、HBe 抗原陰性の患者での発現率は 8% (24/302) であった。また、ラミブジン不応の患者を対象とした海外での臨床試験において、エンテカビル製剤投与終了後の観察期間中に ALT (GPT) 上昇 ( $>10 \times \text{ULN}$  かつ  $>2 \times$  参照値) が 12% (6/52) の患者に認められた。
- 3) **アナフィラキシー**：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、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) **乳酸アシドーシス**：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。乳酸アシドーシスが疑われる臨床症状及び検査値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。

#### (2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）：死亡例を含む脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、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。

### (3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
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		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中ビリルビン増加、血中アマラーゼ増加、リパーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中乳酸増加、BUN 上昇、尿潜血陽性、尿中白血球陽性、白血球数減少、好酸球数増加

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【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

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

3) アナフィラキシー：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、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。

## 9. 高齢者への投与

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ため、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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦への投与

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。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 1 mg 投与時の曝露量のそれぞれ 180 倍及び 883 倍に相当する。]

2) 妊娠の可能性がある婦人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。]

3) 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。]

#### (2) 授乳婦への投与

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を中止させること。[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。]

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性と有効性は確立していない(使用経験がない)。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

過量投与の報告は限られている。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

### 14. 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)。

### 15. その他の注意

(1) **がん原性**：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 2.6 mg/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。

(2) **変異原性**：培養ヒトリンパ球に *in vitro* 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。

- (3) **生殖毒性**：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。

## 16. その他

該当しない

## 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（1）」及び「15. その他の注意（3）」の項を参照

(4) その他の特殊毒性

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「15. その他の注意（1）及び（2）」の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エンテカビル水和物 該当資料なし

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項参照

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び  
処置方法（5）」及び「14. 適用上の注意」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」：70錠（PTP）

### 7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニリデン、アルミ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バラクルード錠 0.5mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）

同 効 薬：ラミブジン、アデホビル ピボキシル、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 等

### 9. 国際誕生年月日

2005年3月29日（米国）

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製 品 名	製造販売承認年月日	承認番号
エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」	2017年2月15日	22900AMX00161000

**11. 薬価基準収載年月日**

2017年6月16日

**12. 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

**13. 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

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**16. 各種コード**

販 売 名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンテカビル錠 0.5mg 「CMX」	125336801	6250029F1032	622533601

**17. 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. 引用文献**

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床 第12版（廣川書店）、  
2013、2101-2102
- 2) (株)ケミックス 社内資料：安定性試験
- 3) (株)ケミックス 社内資料：溶出試験
- 4) (株)ケミックス 社内資料：生物学的同等性試験

### **2. その他の参考文献**

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし



製造販売(輸入)元  
株式会社 **ケミックス**  
横浜市港北区新横浜2-15-10