

## 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 エンテカビル水和物錠

# バラクルード<sup>®</sup>錠 0.5mg

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)

薬価基準収載

### Baraclude<sup>®</sup> Tablets (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)を含有
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2006年7月26日 薬価基準収載年月日：2006年9月15日 発売年月日：2006年9月21日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 TEL：0120-093-507 (9：00～17：30/土日祝日及び当社休業日を除く) FAX：03-6705-7954 医療関係者向けホームページ：http://www.bms.co.jp/medical/index.html

本IFは2019年5月改訂(第12版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<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/>)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・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。

- ②IF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】

- ①IF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。
- ②IF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)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 開発の経緯	1	13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に関する情報	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	14. その他	8
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1)和名	3	2. 用法及び用量	10
(2)洋名	3	3. 臨床成績	11
(3)名称の由来	3	(1)臨床データパッケージ	11
2. 一般名	3	(2)臨床効果	13
(1)和名(命名法)	3	1)B型慢性肝炎	13
(2)洋名(命名法)	3	2)B型肝炎硬変	15
(3)ステム(stem)	3	(3)臨床薬理試験	16
3. 構造式又は示性式	3	1)忍容性試験	16
4. 分子式及び分子量	3	2)薬力学的試験	16
5. 化学名(命名法)	3	3)QT/QTcに及ぼす影響	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(4)探索的試験：用量反応探索試験	17
7. CAS登録番号	3	(5)検証的試験	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	1)無作為化並行用量反応試験	18
1. 物理化学的性質	4	2)比較試験	24
(1)外観・性状	4	3)安全性試験	27
(2)溶解性	4	4)患者・病態別試験	31
(3)吸湿性	4	(6)治療的使用	31
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	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)	31
(5)酸塩基解離定数	4	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	31
(6)分配係数	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	32
(7)その他の主な示性値	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 薬理作用	32
3. 有効成分の確認試験法	5	(1)作用部位・作用機序	32
4. 有効成分の定量法	5	(2)薬効を裏付ける試験成績	33
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	(3)作用発現時間・持続時間	34
1. 剤形	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	35
(1)剤形の区別、外観及び性状	6	1. 血中濃度の推移・測定法	35
(2)製剤の物性	6	(1)治療上有効な血中濃度	35
(3)識別コード	6	(2)最高血中濃度到達時間	35
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	6	(3)臨床試験で確認された血中濃度	35
2. 製剤の組成	6	(4)中毒域	37
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(5)食事・併用薬の影響	38
(2)添加物	6	(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	39
(3)その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(1)解析方法	39
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2)吸収速度定数	39
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3)バイオアベイラビリティ	39
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(4)消失速度定数	39
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		
10. 製剤中の有効成分の定量法	8		
11. 力価	8		

(5)クリアランス	39	16. その他	56
(6)分布容積	39		
(7)血清蛋白結合率	39		
3. 吸収	40	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	57
4. 分布	40	1. 薬理試験	57
(1)血液-脳関門通過性	40	(1)薬効薬理試験	57
(2)血液-胎盤関門通過性	40	(2)副次的薬理試験	57
(3)乳汁中への移行性	40	(3)安全性薬理試験	57
(4)髄液への移行性	40	(4)その他の薬理試験	58
(5)その他の組織への移行性	41	2. 毒性試験	58
5. 代謝	42	(1)単回投与毒性試験	58
(1)代謝部位及び代謝経路	42	(2)反復投与毒性試験	59
(2)代謝に関与する		(3)生殖発生毒性試験	60
酵素(CYP450等)の分子種	42	(4)その他の特殊毒性	61
(3)初回通過効果の有無及びその割合	42	1)がん原性	61
(4)代謝物の活性の有無及び比率	42	2)変異原性(遺伝毒性)	61
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	42	3)肝細胞ミトコンドリア毒性	61
6. 排泄	43	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	62
(1)排泄部位及び経路	43	1. 規制区分	62
(2)排泄率	43	2. 有効期間又は使用期限	62
(3)排泄速度	43	3. 貯法・保存条件	62
7. トランスポーターに関する情報	43	4. 薬剤取扱い上の注意点	62
8. 透析等による除去率	43	(1)薬局での取り扱い上の留意点	62
		(2)薬剤交付時の注意の取り扱いについて	
		(患者等に留意すべき必須事項等)	62
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	44	(3)調剤時の留意点について	62
1. 警告内容とその理由	44	5. 承認条件等	62
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	44	6. 包装	62
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と		7. 容器の材質	62
その理由	45	8. 同一成分・同効薬	62
4. 用法・用量に関連する使用上の注意と		9. 国際誕生年月日	62
その理由	45	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	63
5. 慎重投与とその理由	46	11. 薬価基準収載年月日	63
6. 重要な基本的注意と		12. 効能又は効果追加、用法及び	
その理由及び処置方法	47	用量変更追加等の年月日及びその内容	63
7. 相互作用	47	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
8. 副作用	48	その内容	63
(1)副作用の概要(承認時まで)	48	14. 再審査期間	63
(2)重大な副作用と初期症状	49	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
(3)その他の副作用	51	16. 各種コード	63
(4)項目別副作用発現頻度及び		17. 保険給付上の注意	63
臨床検査値異常一覧	52		
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び		<b>XI. 文献</b>	64
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	53	1. 引用文献	64
(6)薬物アレルギーに対する注意及び		2. その他の参考文献	65
試験法	53	<b>XII. 参考資料</b>	66
9. 高齢者への投与	54	<b>XIII. 備考</b>	67
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54	その他の関連資料	67
11. 小児等への投与	54		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	55		
13. 過量投与	55		
14. 適用上の注意	55		
15. その他の注意	55		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

バラクルード<sup>®</sup>錠(エンテカビル水和物錠)は、米国 Bristol-Myers Squibb 社において合成された抗ウイルス薬である。グアノシン(グアニンのヌクレオシド)と類似構造を持つヌクレオシド類縁体であり、B型肝炎ウイルス(HBV)のDNAポリメラーゼに作用して強力かつ選択的にHBVの複製を阻害することから、抗HBV薬として開発された。海外では1993年から非臨床試験が、また、1997年には臨床試験が開始され、引き続きラミブジンを対照とした3つの第Ⅲ相試験がアジア及びヨーロッパを中心に世界規模で実施された。2004年9月に米国及びEUにおいて承認申請が行われ、米国ではFDAより優先審査を受け2005年3月に、EUでは2006年6月に承認されている。日本国内では2000年より第Ⅰ相試験が開始され、その後、ブリッジング試験と2つの第Ⅱ相試験が実施された。2005年8月に国内外の試験成績をもとに厚生労働省に申請を行い、優先審査のうえ、2006年7月に承認された。2016年2月現在、本剤は米国、欧州(EU)等60カ国以上で承認されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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(ETV-TP)となり、ETV-TPは、天然のデオキシグアノシン三リン酸と競合して、HBV DNAポリメラーゼの(1)プライミング、(2)mRNAからのマイナス鎖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(*in vitro*)。(p.32 参照)
2. HBVに対し強力かつ選択的な阻害活性( $EC_{50}$ 値：0.00375 $\mu$ M)を示し、ラミブジン耐性HBVに対しても抗ウイルス作用を有する(*in vitro*)。(p.33~34参照)
3. B型慢性肝疾患患者に対して優れたHBV DNA量減少作用、肝組織学的改善作用を示す。(p.13~31 参照)
4. 耐性変異を起こしにくく、国内臨床試験において耐性変異が認められたのは、ラミブジン耐性HBVを有していないヌクレオシド類縁体未治療患者への3年間投与では3.3%、ラミブジン不応患者への3年間投与では35.9%であった。(p.27~30 参照)
5. 副作用(承認時まで)

### <国内臨床試験>

本剤0.1mg(承認外用量)、0.5mgを1日1回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者134例中17.2%に中等度以上の副作用が認められ、主なものは頭痛7例(5.2%)、下痢3例(2.2%)、鼻咽頭炎2例(1.5%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、15.7%に認められ、主なものは、リパーゼ増加8例(6.0%)、ALT(GPT)上昇5例(3.7%)、血中ブドウ糖増加4例(3.0%)、AST(GOT)上昇3例(2.2%)、血中ビリルビン増加、血中アミラーゼ増加、尿中蛋白陽性がそれぞれ2例(1.5%)等であった。また、本剤0.5mg、1mgを1日1回投与されたラミブジン不応の患者84例中29.8%に中等度以上の副作用が認められ、主なものは鼻咽頭炎7例(8.3%)、頭痛4例(4.8%)、下痢、背部痛、不眠症がそれぞれ2例(2.4%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、26.2%に認められ、主なものは、リパーゼ増加11例(13.1%)、ALT(GPT)上昇7例(8.3%)、AST(GOT)上昇5例(6.0%)等であった。

### <海外臨床試験>

本剤0.5mgを1日1回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者679例中、中等度以上の副作用は頭痛(2%)、疲労(1%)、不眠症、浮動性めまい、傾眠、悪心、下痢、消化不良、嘔吐(1%未満)等であった。また、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times$ ULNかつ $>2\times$ 投与前値)が2%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が5%、ALT(GPT)( $>2\times$ 投与前値)かつ総ビリルビン( $>2\times$ ULNかつ $>2\times$ 投与前値)が1%未満、アルブミン( $<2.5$ g/dL)が1%未満、アミラーゼ( $>3\times$ 投与前値)が2%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が12%、血小板数( $<50,000/mm^3$ )が1%未満であった。また、本剤1mgを1日1回投与されたラミブジン不応の患者183例中、中等度以上の副作用は頭痛(4%)、疲労(3%)、下痢、消化不良(1%)等であった。また、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times$ ULNかつ $>2\times$ 投与前値)が2%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が4%、ALT(GPT)( $>2\times$ 投与前値)かつ総ビリルビン( $>2\times$ ULNかつ $>2\times$ 投与前値)が1%未満、アミラーゼ( $>3\times$ 投与前値)が2%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が18%、血小板数( $<50,000/mm^3$ )が1%未満であった。

### <重大な副作用>

投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシスが、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。(p.48~53 参照)

### エンテカビルの承認されている効能・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

### エンテカビルの承認されている用法・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。

# II. 名称に関する項目

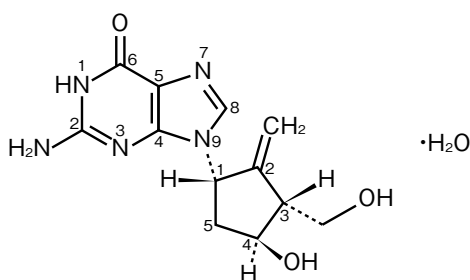
## 1.販売名

- (1)和名  
バラクルード®錠0.5mg
- (2)洋名  
Baraclude® Tablets 0.5mg
- (3)名称の由来  
B型肝炎を表す“B”と、～を閉じ込める、～を邪魔するといった意味を持つ“occlude”から命名した。

## 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)  
抗ウイルス剤(未定義のグループ): -vir

## 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)

(和名): 9-[(1S,3R,4S)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチレンシクロペンチル]グアニノー水和物  
(英名): 9-[(1S,3R,4S)-4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl] guanine monohydrate

## 6.慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: BMS-200475

## 7.CAS登録番号

209216-23-9



# 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

### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度		測定温度 25±0.5℃
溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	2.4	溶けにくい
2-プロパノール	2.4	溶けにくい
エタノール(99.5)	3.8	溶けにくい
メタノール	7.0	溶けにくい
ポリエチレングリコール300	12.9	やや溶けにくい
ポリプロピレングリコール	21.9	やや溶けにくい
N,N-ジメチルホルムアミド	27.8	やや溶けにくい
N,N-ジメチルアセトアミド	58.0	やや溶けやすい

### (3) 吸湿性

エンテカビル水和物を温度25±0.5℃、相対湿度25～95%で保存したときの水分量を測定したところ、水分の増加は認められず、エンテカビル水和物は吸湿性物質ではないと判断された。

### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

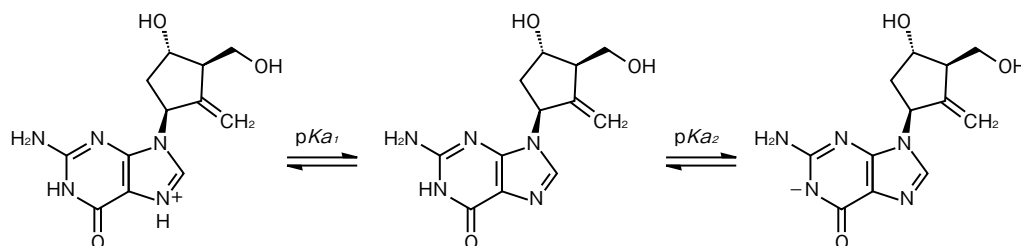
明確な融点を示さない。温度を上げたとき70～160℃で結晶水が脱離し、160℃以上で融解及び再結晶化が起こる。

### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=2.75$

$pK_{a2}=9.59$

紫外吸収スペクトル法により求めた左記解離定数は下記のイオン化に基づくものである。



### (6) 分配係数

測定温度 24±3℃

溶媒	分配係数*
pH2.1緩衝液	0.05
pH7.1緩衝液	0.15
pH9.4緩衝液	0.09

\* 分配係数: n-オクタノール/緩衝液

### (7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ : +26.3°〔濃度1%、メタノール/N,N-ジメチルホルムアミド混液(1:1)〕  
25±0.5℃での飽和水溶液(2.4mg/mL)のpHは7.9である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

25℃/60%RHで104週間、30℃/60%RHで52週間、40℃/75%RHで26週間及び50℃で13週間保存したとき、いずれの条件下でも変化は認められなかった。60℃の開放状態で9又は10日間保存したときのみ、水分減少が認められた。エンテカビル水和物は光に対して安定であり、保存時に光を避ける必要はないと考えられた。

安定性試験成績の概略

試験項目	保存条件			保存期間	保存形態	結果*	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所・気密	13, 26, 39, 52, 78, 104週	二重のポリエチレン袋 1ガロン缶	変化なし	
中間試験	30℃	60%RH	暗所・気密	13, 26, 39, 52週			
加速試験	40℃	75%RH	暗所・気密	4, 13, 26週			
苛酷試験	熱	50℃	—	暗所・気密	4, 13週	二重のポリエチレン袋	9又は10日で 水分減少
		60℃	—	暗所・開放	5, 9, 10日		
	湿度	25℃	90%	暗所・開放	5, 9, 10日	二重のポリエチレン袋	変化なし
		40℃	75%	暗所・開放	4, 13, 26週		
	光 <sup>1)</sup>	高照度光 紫外線			52, 103, 206時間	シャーレ <sup>2)</sup>	

\* 性状、類縁物質、水分、含量、結晶形

1) 温度25℃±2、(照度120万Lx・hr+総近紫外放射エネルギー200W・hr/m<sup>2</sup>)×0.5÷1/2

— 規定せず

2) プラスチックフィルムで覆う。対照はアルミニウム箔で覆い遮光。

## 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

製剤	性状	外観	サイズ	重さ
バラクルード錠 0.5mg	白色～微黄白色の三角形の フィルムコート錠	  	垂線：8.4mm 厚さ：3.7mm	206mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

BMS1611

(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錠中にエンテカビル水和物0.53mg(エンテカビルとして0.5mg)を含有

(2) 添加物

添加物：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、乳糖水和物、酸化チタン、ヒプロメ  
ロース、マクロゴール400及びポリソルベート80

(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

製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件			保存期間	保存形態	結果*	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	13, 26, 39, 52, 65**, 78, 95, 104週	PTP包装	104週で、溶出速度の低下がわずかにみられたが、安定であった。	
	30℃	70%RH					
冷蔵保存試験	5℃	—		2**, 4**, 9**, 13, 26, 39, 52, 65**, 78, 104週		104週まで安定であった。	
加速試験	40℃	75%RH		4, 9, 13, 26週		26週まで安定であった。	
苛酷試験	温度	50℃		—	4, 9, 13週	シヤーレ開放	13週で、水分及び類縁物質の増加、溶出率の低下がみられたが、安定であった。
	温湿度	40℃		75%RH			52週で、水分の増加及び溶出率の低下がみられたが、安定であった。
	湿度	25℃		60%RH	4, 9, 21, 26, 39, 52週	8日で類縁物質の総量にわずかな増加がみられたが、安定であった。	
	光 <sup>1)</sup>	25℃		—	蛍光灯/ 紫外線	4, 8日	

\* 性状、水分、硬度、溶出性、純度試験(類縁物質)、含量

\*\* 性状、純度試験(類縁物質)、含量

1) 保存条件：蛍光ランプ+紫外線ランプ、4日=1.2×10<sup>6</sup>Lx・hr+200W・h/m<sup>2</sup>、8日=2.4×10<sup>6</sup>Lx・hr+400W・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、通常散光下の照度を600Lxとすると曝光量4日は2000時間、8日は4000時間にそれぞれ相当)

— 規定せず

## 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

(方法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)

条件: 回転数: 50rpm

試験液: pH6.8の0.05mol/Lリン酸塩緩衝液 1,000mL

(結果) 85%以上(30分間の溶出率)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 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. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 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。

(解説)

### 効能又は効果

本剤は、ブリッジング試験成績(AI463-047試験)<sup>1)2)</sup>と海外のブリッジング対象試験成績(AI463-005試験)<sup>3)4)</sup>との類似性が示され、海外臨床試験成績の外挿を可能と判断した。その結果、以下に示す2つの国内第2相試験及び海外の主要臨床試験の成績に基づいて効能・効果を設定した。

ヌクレオシド類縁体未治療の成人B型慢性肝炎患者を対象とした国内第2相試験(AI463-053試験)<sup>5)6)</sup>では、エンテカビル0.1mg群及び0.5mg群ともに良好なHBV DNA減少作用及びALT正常化作用が認められ、肝組織学的所見では、Knodelスコア及び新犬山分類の壊死炎症所見が両投与群ともに改善し、0.5mg群のみで線維化所見の改善が認められた。また、ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者を対象とした国内第2相試験(AI463-052試験)<sup>7)8)</sup>でも0.5mg群及び1mg群ともに良好なHBV DNA減少作用及びALT正常化作用が認められた。そして、海外主要臨床第3相試験(AI463-022試験、AI463-026試験、AI463-027試験、AI463-014試験)<sup>9-15)</sup>では、本剤のラミブジンに対する優越性が示された。さらに、代償性及び非代償性肝硬変患者に対する有効性も示され、本剤の効果がB型肝炎ウイルス増殖抑制作用に基づくものと考えられた。以上から、本剤の効能・効果を「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」と設定した。

«「V.治療に関する項目 3.臨床成績 (2)臨床効果、(4)探索的試験及び(5)検証的試験」参照»

### 効能・効果に関連する使用上の注意

抗HBV薬に共通する注意事項である。

本剤による治療開始前にウイルス検査(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が必須である。

## 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(【薬物動態】の項参照)。
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」、【薬物動態】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。

(解説)

### 用法及び用量

ヌクレオシド類縁体未治療例を対象とした国内外の第2相用量反応試験(AI463-047試験<sup>1)2)</sup>、AI463-005試験<sup>3)4)</sup>でHBV DNA量に対するエンテカビル0.01、0.1、0.5mgの用量反応性が認められた。そして、国内第2相試験(AI463-053試験<sup>5)6)</sup>により0.5mg群の肝線維化の改善が示され、さらに海外第3相試験(AI463-022試験<sup>9)10)</sup>、AI463-027試験<sup>13)14)</sup>でエンテカビル0.5mgの有効性及び安全性が確認されたことから、HBV DNAの減少量を指標として0.5mgを設定した。

ラミブジン不応例を対象とした海外第2相試験(AI463-014試験<sup>15)</sup>でエンテカビル0.1、0.5及び1mgの用量反応性が認められ、国内第2相試験(AI463-052試験<sup>7)8)</sup>及び海外第3相試験(AI463-026試験<sup>11)12)</sup>で1mgの有効性及び安全性が確認されたことから、1mgを設定した。

«「V.治療に関する項目 3.臨床成績 (2)臨床効果、(4)探索的試験及び(5)検証的試験」参照»

### 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 抗HBV薬に共通する注意事項である。

本剤の投与終了後、薬剤により増殖を抑制されていたHBVが再増殖し肝炎が再燃するおそれがある。医師は本剤投与を開始するにあたり、患者に対し、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が起こるおそれがあることを説明し、医師の指示なく患者の自己判断で本剤の服用を中止しないよう十分指導することが必要である。

2. 本剤は食事の影響により吸収率が低下するので、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項においても、「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」旨を記載し注意喚起した。
3. 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。海外試験のデータより、腎機能障害を有する成人に対して1mg単回投与後の薬物動態を検討した結果、クレアチンクリアランスが50mL/min未満の患者なら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には、本剤の投与間隔による調節が必要であることから、「腎機能障害患者における用法・用量の目安」の表に従って本剤を投与すること。

### 3.臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

申請資料として提出した臨床試験データパッケージ

	国内		海外	
	Phase(試験番号)	組入れ症例数	Phase(試験番号)	組入れ症例数
第1相試験	第1相単回投与試験 (AI463-021)	日本人健康成人男子： 40例	第1相単回投与試験 (AI463-001)	外国人健康成人：48例
	第1相反復投与試験 (AI463-029)	日本人健康成人男子： 25例	第1相用量漸増反復投与試験 (AI463-033)	外国人健康成人：26例
			第1相反復投与試験 (AI463-002)	外国人健康成人：33例
			第1相単回・反復投与試験 (AI463-018)	中国人健康成人男子：68例
臨床薬理試験			[ <sup>14</sup> C]-エンテカビルのADME試験 (AI463-031)	外国人健康成人男性：6例
			ラミブジンとの薬物相互作用試験 (AI463-010)	外国人健康成人：41例
			ラミブジンとの薬物相互作用試験 (AI463-058)	外国人健康成人：30例
			アデホビルとの薬物相互作用試験 (AI463-063)	外国人健康成人：26例
			テノホビルとの薬物相互作用試験 (AI463-066)	外国人健康成人：34例
			年齢及び性別の影響 (AI463-042)	外国人高齢(≥65歳)男女及び 若年(18~40歳)男女：52例
			腎機能障害患者の薬物動態試験 (AI463-011)	外国人腎機能障害患者：28例 健康被験者：6例
			肝機能障害患者の薬物動態試験 (AI463-032)	外国人肝機能障害患者：16例 肝機能正常者：16例
			錠剤とカプセル剤の生物学的同等性 試験(AI463-034)	外国人健康成人：40例
			錠剤と液剤の生物学的同等性試験 (AI463-035)	外国人健康成人：24例
			1mg錠と0.5mg錠の生物学的同等性 試験(AI463-065)	外国人健康成人：30例
			食事(高脂肪食)の影響試験 (AI463-003)	外国人健康成人：13例
			食事(高脂肪食又は軽食)の影響試験 (AI463-016)	外国人健康成人：42例



	国内		海外	
	Phase(試験番号)	組入れ症例数	Phase(試験番号)	組入れ症例数
第2相試験	第2相ブリッジング試験 (AI463-047)	日本人未治療：137例	第2相ブリッジング対象試験 (AI463-005)	外国人未治療：177例
	第2相試験 (AI463-053)	日本人未治療：66例	第2相試験 (AI463-014)	外国人ラミブジン不応：181例
	第2相試験 (AI463-052)	日本人ラミブジン不応：84例	第2相試験 (AI463-004)	外国人成人B型慢性肝炎患者：40例
	第2相長期継続投与試験 (AI463-060)	日本人成人B型慢性肝炎患者：249例	第2相試験 (AI463-012)	中国人成人B型慢性肝炎患者：212例
			第2相試験 (AI463-056)	中国人ラミブジン不応：145例
			第2相長期継続投与試験 (AI463-007)	AI463-004を完了した外国人成人B型慢性肝炎患者28例
			第2相長期継続投与試験 (AI463-901)	第2/3相試験 (AI463-901)長期継続の外国人成人B型慢性肝炎患者：859例
第3相試験			第3相試験 (AI463-022)	外国人未治療 (HBe抗原陽性)：709例
			第3相試験 (AI463-027)	外国人未治療 (HBe抗原陰性)：638例
			第3相試験 (AI463-026)	外国人ラミブジン不応：286例
			第3相試験 (AI463-023)	中国人成人B型慢性肝炎患者：525例
特別な患者集団			第2相試験 (AI463-038)	外国人ラミブジン療法施行下のHIV/HBV重複感染患者：68例
			第1/2相試験 (AI463-015)	外国人B型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者：9例
			第3b相試験 (AI463-048)	外国人非代償性肝障害のB型慢性肝炎患者：191例

未治療：ヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎患者  
 ラミブジン不応：ラミブジン不応のB型慢性肝炎患者

(2) 臨床効果

1) B型慢性肝炎<sup>1-18)</sup>

<ヌクレオシド類縁体未治療例>

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ピルの用量反応性試験は国内<sup>1)2)</sup>及び海外<sup>3)4)</sup>で実施された。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下表に示す。

≪「V.治療に関する項目 3.臨床成績 (4)探索的試験」参照≫

ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカピル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

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-047試験 (32例)	AI463-005試験 (29例) <sup>d</sup>
投与前HBe抗原	陽性及び陰性	陽性及び陰性
投与前平均HBV DNA値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	8.42	8.08
HBV DNAの投与前値からの 平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-5.16±0.13 (-5.42, -4.90)	-4.72±0.13 (-4.99, -4.45)
HBV DNA陰性化率(bDNA法) <sup>a</sup>	100% (32/32例)	82.8% (24/29例)
ALT (GPT) 正常化率 <sup>b</sup>	80.0% (24/30例)	69.0% (20/29例)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	3.6% (1/28例)	0% (0/21例)

a 0.7 MEq/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 (GPT) 値が基準値上限の1.25倍以上の部分集団

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ピルの臨床効果は国内<sup>5)6)</sup>及び海外<sup>9)10)13)14)</sup>の臨床試験で評価された。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下表に示す。国内で実施したヌクレオシド類縁体未治療患者を対象とした臨床第2相試験 (AI463-053試験)<sup>5)6)</sup>において、本剤0.5mgを1日1回投与した際、主要評価項目である48週目のPCR法によるlog<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400 copies/mL)未満となった患者の割合は100%(34/34例)であった。

≪「V.治療に関する項目 3.臨床成績 (5)検証的試験」参照≫

ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカピル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

	国内臨床試験	海外臨床試験	
試験番号	AI463-053試験 (34例)	AI463-022試験 (354例)	AI463-027試験 (325例)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性	陽性	陰性
投与前平均HBV DNA値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	7.68	9.62	7.60
HBV DNAの投与前値からの 平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-4.84±0.14 (-5.12, -4.56)	-6.98±0.11 (-7.19, -6.77)	-5.20±0.10 (-5.39, -5.01)
HBV DNA陰性化率(PCR法) <sup>a</sup>	67.6% (23/34例)	69.5% (246/354例)	91.4% (297/325例)
ALT (GPT) 正常化率 <sup>b</sup>	93.8% (30/32例)	78.2% (277/354例)	85.5% (278/325例)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	29.6% (8/27例)	20.9% (74/354例)	NA
組織学的改善率 <sup>d</sup>	80.0% (24/30例)	72.0% (226/314例)	70.3% (208/296例)

a 400 copies/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

### <ラミブジン不応例>

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<sup>7)8)</sup>及び海外<sup>11)12)</sup>臨床試験で評価された。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下表に示す。国内で実施したラミブジン不応患者を対象とした臨床第2相試験(AI463-052試験)<sup>7)8)</sup>において、本剤1mgを1日1回投与した際、主要評価項目である48週目のPCR法によるlog<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400 copies/mL)未満となった患者の割合は93%(39/42例)であった。

«[V.治療に関する項目 3.臨床成績 (5)検証的試験]参照»

#### 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

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-052試験(42例)	AI463-026試験(141例)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性	陽性
投与前平均HBV DNA値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	7.60	9.48
HBV DNAの投与前値からの 平均変化量±標準誤差(log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-3.75±0.19 (-4.13, -3.36)	-5.14±0.20 (-5.52, -4.76)
HBV DNA陰性化率(PCR法) <sup>a</sup>	33.3%(14/42例)	20.6%(29/141例)
ALT(GPT)正常化率 <sup>b</sup>	78.4%(29/37例)	75.2%(106/141例)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	15.2%(5/33例)	7.8%(11/141例)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	60.0%(21/35例)	54.8%(68/124例)

a 400 copies/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

### <長期投与試験>

国内で臨床試験(AI463-047試験<sup>1)2)</sup>、AI463-053試験<sup>5)6)</sup>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試験)<sup>7)8)</sup>を終了したラミブジン不応患者に継続試験(AI463-060試験)<sup>16-18)</sup>でそれぞれ本剤0.5mg及び1mgを1日1回投与したときの組織学的改善率、線維化ステージの改善率を下表に示す。

«[V.治療に関する項目 3.臨床成績 (5)検証的試験]参照»

#### 組織学的改善率(100週、148週<sup>a</sup>)

	ヌクレオシド類縁体未治療患者		ラミブジン不応患者	
	100週(18例)	148週(36例)	100週(21例)	148週(25例)
改善率 <sup>b</sup>	83.3%(15/18例)	97.2%(35/36例)	81.0%(17/21例)	88.0%(22/25例)

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

#### 線維化ステージ改善率(148週<sup>a</sup>)

	ヌクレオシド類縁体未治療患者(36例)	ラミブジン不応患者(25例)
改善率 <sup>b</sup>	58.3%(21/36例)	40.0%(10/25例)

a 観察時期はエンテカビル投与の通算期間

b 新犬山分類による線維化ステージが1以上低下

**2) B型肝炎**<sup>9-14) 19) 20)</sup>

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ピルの臨床効果は海外臨床第3相試験の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。ヌクレオシド類縁体未治療(HBe抗原陽性)患者を対象とした海外臨床試験(AI463-022試験)<sup>9) 10)</sup>において、本剤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 $-6.2 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は96%、ALT正常化率(基準値上限 $\times 1.0$ 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。また、ヌクレオシド類縁体未治療(HBe抗原陰性)患者を対象とした海外臨床試験(AI463-027試験)<sup>13) 14)</sup>において、本剤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 $-5.2 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は95%、ALT正常化率(基準値上限 $\times 1.0$ 倍以下)は79%、組織学的改善率は74%であった。ラミブジン不応患者を対象とした海外臨床試験(AI463-026試験)<sup>11) 12)</sup>において、本剤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 $-5.5 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は21%、ALT正常化率(基準値上限 $\times 1.0$ 倍以下)は50%、組織学的改善率は50%であった。

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験(AI463-048試験)<sup>19) 20)</sup>において、本剤1mg投与を受けた76例中、24週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-4.48 \log_{10}$  copies/mLであった。また、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は24週目で49%、48週目で57%、ALT正常化率(基準値上限 $\times 1.0$ 倍以下)は24週目で59%、48週目で63%であった。

**(3) 臨床薬理試験****1) 忍容性試験<sup>21)22)</sup>**

国内で実施した健康成人男子を対象としたエンテカビル0.05、0.1、0.5、1、2.5mg(各群6例)又はプラセボ(10例)の単回経口投与試験(AI463-021試験)<sup>21)</sup>では、エンテカビル投与群で30例中9例に10件の副作用が発現した。いずれもグレード1であり、無処置にて消失し、臨床上問題となる事象は認められなかった。

また、エンテカビル0.1(6例)、0.5(6例)、1mg(7例)又はプラセボ(6例)の14日間反復経口投与試験(AI463-029試験)<sup>22)</sup>では、エンテカビル投与群で19例中3例に7件の副作用が発現した。いずれもグレード1であり、試験期間中又は追跡調査において回復した。副作用による試験の中止は0.1mg投与群の第一度房室ブロックを発現した1例であった。

エンテカビル2.5mgまでの単回投与及び1mg/日までの反復投与における忍容性は良好であった。いずれの試験においても、用量の増加に伴う副作用発現頻度の上昇は認められなかった。

**2) 薬力学的試験<sup>23)24)</sup>**

ラミブジン不応例に対して、海外第2相臨床試験成績を用いたPK/PD解析<sup>23)</sup>によりエンテカビル投与量を1mgに増量する必要性が示され、第3相臨床試験<sup>11)12)</sup>において既存の治療法で期待される以上のHBV DNA量の減少効果が認められた。また、薬剤に起因する急性の有害事象に関するPK/PD解析では、エンテカビルの安全域は広いことが示唆された。最終的に、設定した用量でエンテカビルを投与することにより、高い治療効果が得られ、安全性に対するリスクを最小限にできることが明らかとなった。

国内第2相試験(AI463-052試験、AI463-053試験)を用いたPK/PD解析<sup>24)</sup>でも海外の成績と同様に、ヌクレオシド類縁体未治療例よりもラミブジン不応例に対して増量する必要性が示された。また、国内用量反応性試験(AI463-047試験)を加えた3試験の結果より、エンテカビル0.01~0.5mgの範囲において、ヌクレオシド類縁体未治療例ではHBV DNA量の減少効果に用量反応性が認められ、0.5mgで最も大きく減少し、かつ0.1mg以上でPD曲線は緩やかとなった<sup>24)</sup>。したがって、ヌクレオシド類縁体未治療例に対して0.5mgを投与することで最大効果に近い効果が得られるものと考えられた。

一方、ラミブジン不応例に対して0.5mg及び1mgの2用量を比較すると、HBV DNA量は1mgの方が0.5mgよりも減少の程度が大きかった。また、ヌクレオシド類縁体未治療例に0.5mg、ラミブジン不応例に1mgを投与したときに予測されるHBV DNA量の減少の経時変化を海外のPK/PD解析結果と比較した結果、両患者群とも国内と海外で類似したHBV DNA量の減少の推移を示した。安全性に関しては、0.1~1mgの用量範囲で、曝露量と急性の有害事象(頭痛、中枢神経系及び消化器系)の重症度に明らかな関連性は認められなかった。

«[VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移・測定法 (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]参照»

**3) QT/QTcに及ぼす影響**

該当資料なし

(参考:イヌ)<sup>25)</sup>

覚醒下のイヌにエンテカビル0.1、0.3及び1mg/kgを経口投与し、テレメトリー法で検討した結果、投与後6時間まで及び投与24時間後において、心電図上のQT及びQTcには影響を及ぼさなかった。イヌにエンテカビル1mg/kgを単回経口投与したときのAUC(2,791 ng・h/mL)はヒトに1mgを反復経口投与した場合の定常状態におけるAUC(26.38 ng・h/mL)の約100倍に相当することから、エンテカビルは臨床において心電図に対して有害作用を発現する可能性は極めて低いと推察された。

**エンテカビルの承認されている用法・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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<ブリッジング試験>国内第2相試験(AI463-047試験)<sup>1)2)</sup>

目的	ヌクレオシド類縁体未治療の日本人B型慢性肝炎患者におけるエンテカビルの用量反応性、抗ウイルス作用及び安全性について、海外で実施されたAI463-005試験との類似性を評価する(ブリッジング試験)。
試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検試験
対象	ヌクレオシド類縁体未治療の成人B型慢性肝炎患者(HBe抗原の有無は問わない)137例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20～75歳のB型慢性肝炎患者*で、ALT値が50～400 IU/L(基準値上限の1.25～10倍)、かつプロトロンビン時間が基準値<math>\leq</math>3秒延長/INR<math>\leq</math>1.5、アルブミン<math>\geq</math>3.0 g/dL、総ビリルビン<math>\leq</math>2.5mg/dLのすべてを満たす患者</li> <li>※①HBs抗原が24週間以上陽性、又はIgM HBe抗体が陰性であり肝生検によりB型慢性肝炎を確定診断、②12週間以上にわたってHBe抗原が陽性又はHBe抗原が陰性でHBe抗体が陽性、③HBV DNA量が2週間以上前の直近の時点でウイルス血症[HBV DNA量がbDNA法で40 MEq/mL(143 pg/mL)以上、TMA法で7.6 LGE以上、PCR法で<math>10^{7.6}</math> copies/mL以上]で、スクリーニング時のHBV DNA量が40MEq/mL(bDNA法)以上の①～③をすべて満たす患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝硬変患者</li> <li>・血清クレアチニン&gt;基準値上限の1.5倍の患者</li> <li>・ヌクレオシド類縁体のB型肝炎治療薬の治療歴を有する患者</li> <li>・妊婦及び授乳婦</li> </ul>
試験方法	エンテカビル0.01、0.1、0.5mg又はラミブジン100mgを1日1回、24週間投与した。
主要評価項目	22週目にPCR法で測定したlog <sub>10</sub> HBV DNA量を指標とするエンテカビルの用量反応性
主な副次評価項目	12及び22週目のPCR法によるHBV DNA量が2 log <sub>10</sub> 以上減少又は測定限界未満になった被験者の割合 など
有効性評価	<p>エンテカビルは用量反応的にHBV DNA量減少作用を示した(図左)。</p> <p>エンテカビル0.01mg群、0.1mg群、0.5mg群とラミブジン100mg群の比較において、ラミブジン100mg群に対するエンテカビル0.1mg群(P=0.081*)の非劣性及び0.5mg群(P=0.007*)の優越性が示され、海外試験成績との類似性が認められた。</p> <p>なお、AI463-047試験は海外臨床試験(AI463-005試験)<sup>3)4)</sup>をブリッジング対象としてデザインされた試験であり、両試験の安全性プロファイルについても大きく相違するものがないことから、海外試験データの日本人への外挿が可能であると判断された(図右)。</p> <p style="text-align: right;">*Cochran-Mantel-Haenszel検定</p>
安全性評価	副作用の発現率は、エンテカビル0.01mg群80.0%(28/35例)、0.1mg群70.6%(24/34例)、0.5mg群61.8%(21/34例)、ラミブジン100mg群76.5%(26/34例)で、主な副作用は頭痛[それぞれ6例(17.1%)、7例(20.6%)、0例、5例(14.7%)]であった。

エンテカビルの承認されている用法・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。



(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

ヌクレオシド類縁体未治療を対象とした国内第2相試験 (AI463-053試験)<sup>5)6)</sup>

目的	ヌクレオシド類縁体未治療の日本人B型慢性肝炎患者にエンテカビル0.1及び0.5mgを52週間投与したときの安全性、抗ウイルス作用及び薬物動態を検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検試験	
対象	ヌクレオシド類縁体未治療の成人B型慢性肝炎患者 (HBe抗原の有無は問わない) 66例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20～75歳のB型慢性肝炎患者*で、ALT値が基準値上限の1.3～10倍、かつプロトロンビン時間が基準値<math>\leq</math>3秒延長/INR<math>\leq</math>1.5、アルブミン<math>\geq</math>3.0g/dL、総ビリルビン<math>\leq</math>2.5mg/dL (42.75<math>\mu</math>mol/L)のすべてを満たす患者</li> <li>※①HBs抗原が24週間以上陽性、又はIgM Hbc抗体が陰性であり肝生検によりB型慢性肝炎を確定診断、②12週間以上にわたってHBe抗原が陽性又はHBe抗原が陰性でHBe抗体が陽性、③HBV DNA量が2週間以上前の直近の時点でウイルス血症 (HBV DNA量がTMA法で5 LGE又はPCR法で<math>10^5</math> copies/mL以上) で、スクリーニング時のHBV DNA量が、<math>10^5</math> copies/mL (PCR法) 以上の①～③をすべて満たす患者</li> </ul>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝硬変患者</li> <li>・ 血清クレアチニン<math>&gt;</math>基準値上限の1.5倍の患者</li> <li>・ ヌクレオシド類縁体B型肝炎治療薬の治療歴を有する患者</li> <li>・ 妊婦及び授乳婦</li> </ul>	
試験方法	エンテカビル0.1又は0.5mgを1日1回、52週間投与した。52週目の評価でComplete Responseに達した被験者は、継続投与 (AI463-060試験) <sup>16-18)</sup> に参加するか、治験薬の投与を終了して無治療で24週間観察し、効果の持続性及び安全性を検討した。	
主要評価項目	48週目のHBV DNA量 (PCR法) が2 log <sub>10</sub> 以上減少または検出限界未満になった被験者割合	
主な副次評価項目	log <sub>10</sub> HBV DNA量の平均値の推移、HBV DNA陰性化、HBVの血清学的検査の検討、血清ALT値正常化、Complete Responseに達した被験者割合、肝組織学的検査の検討 など	
有効性評価	<b>主要評価項目</b> ・ log <sub>10</sub> HBV DNA量 投与48週目のlog <sub>10</sub> HBV DNA量が2以上減少又は検出限界 (400 copies/mL) 未満になった被験者の割合は、0.1mg群及び0.5mg群でそれぞれ4週目に93.8%及び91.2%となり、8週目にはそれぞれ100% [32/32例、95%信頼区間 (89.1, 100.0)]、100% [34/34例、(89.7, 100.0)] に達して、以後48週目まで100%で推移した。48週目の両投与群の有効率は、いずれも閾値有効率 (60%) を上回った。両投与群の成績が同一であったため、両投与群のオッズ比は推定できなかった。	
	<b>log<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少又は検出限界未満になった被験者割合の推移</b>	
	検査時期	2 log <sub>10</sub> 以上減少した被験者数 (%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	0.1mg群 (32例)	0.5mg群 (34例)
投与4週目	30例 (93.8%) (79.2, 99.2)	31例 (91.2%) (76.3, 98.1)
投与8週目	32例 (100%) (89.1, 100.0)	34例 (100%) (89.7, 100.0)
投与12週目	32例 (100%) (89.1, 100.0)	34例 (100%) (89.7, 100.0)
投与24週目	32例 (100%) (89.1, 100.0)	34例 (100%) (89.7, 100.0)
投与36週目	32例 (100%) (89.1, 100.0)	34例 (100%) (89.7, 100.0)
投与48週目	32例 (100%) (89.1, 100.0)	34例 (100%) (89.7, 100.0)
	a log <sub>10</sub> HBV DNA量がベースライン時に比べ2以上減少又は検出限界 (400 copies/mL) 未満	

有効性評価	副次評価項目			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>log<sub>10</sub>HBV DNA量の平均値の推移</li> <li>log<sub>10</sub>HBV DNA量のベースライン時からの変化量は、両群とも同様に4週目以降マイナス値、かつ95%信頼上限0未満で、48週目まで有意な減少が認められた。</li> </ul>			
	log <sub>10</sub> HBV DNA量の測定値と変化量[平均値±標準誤差(95%信頼区間)]			
			0.1mg群(32例)	0.5mg群(34例)
	測定値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	ベース ライン時	7.26±0.19	7.68±0.17
		48週目	2.76±0.07	2.84±0.07
	変化量 <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)		-4.49±0.16(-4.83, -4.16)	-4.84±0.14(-5.12, -4.56)
	<p>HBV DNA量の検出限界400(2.6 log<sub>10</sub>)copies/mL未満はすべて2.6 log<sub>10</sub> copies/mLとして計算</p> <p>a ベースライン時からの変化量</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNAの陰性化(HBV DNA量&lt;400 copies/mL)</li> <li>HBV DNAが陰性化した被験者割合は、24週目には0.1mg群62.5%及び0.5mg群55.9%、48週目には81.3%及び67.6%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</li> </ul>			
	48週目のlog <sub>10</sub> HBV DNAが陰性化した被験者の割合			
		0.1mg群(32例)	0.5mg群(34例)	
HBV DNAが陰性化した被験者数 <sup>a</sup>		26例	23例	
%(95%信頼区間)		81.3%(63.6, 92.8)	67.6%(49.5, 82.6)	
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)		-	0.45(0.14, 1.47)	
P値 <sup>c</sup>		-	0.189	
<p>a HBV DNAの陰性化は、PCR法によるHBV DNA量が検出限界(400 copies/mL)未満とした</p> <p>b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定</p> <p>c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>HBVの血清学的検査の検討(ベースライン時のHBe抗原陽性の被験者)</li> <li>HBe抗原が陰性化した被験者割合は、24週目には0.1mg群30.8%及び0.5mg群14.8%、48週目には30.8%及び29.6%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</li> </ul>				
48週目のHBe抗原が陰性化した被験者の割合(ベースライン時のHBe抗原陽性例)				
		0.1mg群(26例)	0.5mg群(27例)	
HBe抗原が陰性化した被験者数		8例	8例	
%(95%信頼区間)		30.8%(14.3, 51.8)	29.6%(13.8, 50.2)	
オッズ比(95%信頼区間)		-	0.95(0.29, 3.06)	
P値 <sup>a</sup>		-	1.000	
<p>a HBe抗原の有無で層別しないχ<sup>2</sup>検定</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>血清ALT値の正常化(ベースライン時のALT異常値の被験者)</li> <li>ALT値が正常化した被験者の割合は、24週目には0.1mg群85.7%及び0.5mg群84.4%、48週目には96.4%及び93.8%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</li> </ul>				
血清ALT値が正常化した被験者の割合(ベースライン時のALT異常値の被験者)				
		0.1mg群(28例)	0.5mg群(32例)	
ALTが正常化した被験者数 <sup>a</sup>		27例	30例	
%(95%信頼区間)		96.4%(81.7, 99.9)	93.8%(79.2, 99.2)	
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)		-	0.65(0.07, 6.34)	
P値 <sup>c</sup>		-	0.686	
<p>a ALT値の正常化: WHO毒性グレードでグレード0、基準値上限の1.25倍未満</p> <p>b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定</p> <p>c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p>				



有効性評価	<p>・ Complete Responseに達した被験者の割合 Complete Response[HBV DNA量(PCR法)が検出限界未満、HBe抗原が陰性、かつALT値が正常]を示した被験者割合は、24週目には0.1mg群34.4%及び0.5mg群23.5%、48週目には37.5%及び38.2%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>48週目のComplete Response<sup>a</sup>を示した被験者の割合</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.1mg群 (32例)</th> <th style="text-align: center;">0.5mg群 (34例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete Responseを示した被験者数<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">12例</td> <td style="text-align: center;">13例</td> </tr> <tr> <td>% (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">37.5% (21.1, 56.3)</td> <td style="text-align: center;">38.2% (22.2, 56.4)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>b</sup> (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.99 (0.34, 2.93)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>c</sup></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.989</td> </tr> </tbody> </table> <p>a HBV DNA量が検出限界未満で、HBe抗原が陰性であり、かつALT値が正常 b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定 c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p> <p>なお、投与終了後、24週間の無治療期間に移行した被験者がなかったため、Complete Responseを示した被験者の投与終了後の効果の持続性については評価できなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>肝組織学的検査の検討</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.1mg群</th> <th style="text-align: center;">0.5mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>組織学的改善がみられた被験者数(%)<sup>a</sup> (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">21例 (72.4%) (52.8, 87.3)</td> <td style="text-align: center;">24例 (80.0%) (61.4, 92.3)</td> </tr> <tr> <td>Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">-3.2 (P&lt;0.0001)</td> <td style="text-align: center;">-4.6 (P&lt;0.0001)</td> </tr> <tr> <td>Knodell線維化スコアの推移<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">有意差なし (P=1.00)</td> <td style="text-align: center;">有意に改善 (P=0.004)</td> </tr> <tr> <td>新犬山分類<sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)</td> <td style="text-align: center;">有意差なし (P=0.432) 有意に改善 (P&lt;0.0001) 改善: 20例 (64.5%) 不変: 11例 (35.5%) 悪化: 0例 (0%)</td> <td style="text-align: center;">有意に改善 (P=0.003) 有意に改善 (P&lt;0.0001) 改善: 23例 (74.2%) 不変: 8例 (25.8%) 悪化: 0例 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>検定方法 (投与前との比較): 1標本Wilcoxon検定 a 対象症例: 0.1mg群29例、1mg群30例 b 対象症例: 0.5mg群31例、1mg群31例</p>				0.1mg群 (32例)	0.5mg群 (34例)	Complete Responseを示した被験者数 <sup>a</sup>	12例	13例	% (95%信頼区間)	37.5% (21.1, 56.3)	38.2% (22.2, 56.4)	オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	0.99 (0.34, 2.93)	P値 <sup>c</sup>	—	0.989		0.1mg群	0.5mg群	組織学的改善がみられた被験者数(%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)	21例 (72.4%) (52.8, 87.3)	24例 (80.0%) (61.4, 92.3)	Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値 <sup>a</sup>	-3.2 (P<0.0001)	-4.6 (P<0.0001)	Knodell線維化スコアの推移 <sup>a</sup>	有意差なし (P=1.00)	有意に改善 (P=0.004)	新犬山分類 <sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)	有意差なし (P=0.432) 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 20例 (64.5%) 不変: 11例 (35.5%) 悪化: 0例 (0%)	有意に改善 (P=0.003) 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 23例 (74.2%) 不変: 8例 (25.8%) 悪化: 0例 (0%)
		0.1mg群 (32例)	0.5mg群 (34例)																														
	Complete Responseを示した被験者数 <sup>a</sup>	12例	13例																														
	% (95%信頼区間)	37.5% (21.1, 56.3)	38.2% (22.2, 56.4)																														
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	0.99 (0.34, 2.93)																															
P値 <sup>c</sup>	—	0.989																															
	0.1mg群	0.5mg群																															
組織学的改善がみられた被験者数(%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)	21例 (72.4%) (52.8, 87.3)	24例 (80.0%) (61.4, 92.3)																															
Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値 <sup>a</sup>	-3.2 (P<0.0001)	-4.6 (P<0.0001)																															
Knodell線維化スコアの推移 <sup>a</sup>	有意差なし (P=1.00)	有意に改善 (P=0.004)																															
新犬山分類 <sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)	有意差なし (P=0.432) 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 20例 (64.5%) 不変: 11例 (35.5%) 悪化: 0例 (0%)	有意に改善 (P=0.003) 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 23例 (74.2%) 不変: 8例 (25.8%) 悪化: 0例 (0%)																															
安全性評価	<b>エンテカビル群の副作用のまとめ: 発現例数 (%)</b>																																
		0.1mg群 (32例)	0.5mg群 (34例)																														
	すべての副作用	23例 (71.9%)	26例 (76.5%)																														
	主な副作用 <sup>a</sup>																																
	頭痛	5例 (15.6%)	8例 (23.5%)																														
	白血球数減少	5例 (15.6%)	0例																														
	血中乳酸増加	8例 (25.0%)	10例 (29.4%)																														
	血中アルカリホスファターゼ増加	4例 (12.5%)	1例 (2.9%)																														
	アミラーゼ増加	4例 (12.5%)	5例 (14.7%)																														
	リパーゼ増加	3例 (9.4%)	7例 (20.6%)																														
a いずれかの投与群で発現頻度 $\geq$ 10%の副作用																																	

**エンテカビルの承認されている用法・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。

ラミブジン不応例を対象とした国内第2相試験(AI463-052試験)<sup>7)8)</sup>

目的	ラミブジン不応の日本人B型慢性肝炎患者にエンテカビル0.5及び1mgを52週間投与したときの安全性、抗ウイルス作用及び薬物動態を検討する。																																						
試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検試験																																						
対象	ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者84例																																						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20～75歳のB型慢性肝炎患者<sup>*</sup>で、ALT値が基準値上限の1.3～10倍、かつプロトロンビン時間が基準値<math>\leq</math>3秒延長／INR<math>\leq</math>1.5、アルブミン<math>\geq</math>3.0g/dL、総ビリルビン<math>\leq</math>2.5mg/dL (42.75<math>\mu</math>mol/L)のすべてを満たす患者</li> <li>・過去に24週間以上ラミブジンによる治療を受け現在も投与されている患者、又はラミブジン投与期間中にYMDDなどのラミブジン耐性変異株を検出した患者</li> </ul> <p>※①HBs抗原が24週間以上陽性、又はIgM HBe抗体が陰性であり肝生検によりB型慢性肝炎を確定診断、②HBV DNA量が2週間以上前の直近の時点でウイルス血症(HBV DNA量がTMA法で5LGE又はPCR法で<math>10^5</math> copies/mL以上)で、スクリーニング時のHBV DNA量が、<math>10^5</math> copies/mL (PCR法)以上の①②を満たす患者</p>																																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝硬変患者</li> <li>・血清クレアチニン<math>&gt;</math>基準値上限の1.5倍の患者</li> <li>・12週間を超えてラミブジン以外のヌクレオシド類縁体B型肝炎治療薬を投与した患者</li> <li>・妊婦及び授乳婦</li> </ul>																																						
試験方法	エンテカビル0.5又は1mgを1日1回、52週間投与した。52週目の評価でComplete Responseに達した被験者は、継続投与(AI463-060試験) <sup>16-18)</sup> に参加するか、治療薬の投与を終了して無治療で24週間観察し、効果の持続性及び安全性を検討した。																																						
主要評価項目	48週目のHBV DNA量(PCR法)が2 log <sub>10</sub> 以上減少／検出限界未満になった被験者割合																																						
主な副次評価項目	log <sub>10</sub> HBV DNA量の平均値の推移、HBV DNA陰性化、HBVの血清学的検査の検討、血清ALT値正常化、Complete Responseに達した被験者割合、肝組織学的検査の検討 など																																						
有効性評価	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・log<sub>10</sub>HBV DNA量</li> </ul> <p>投与48週目のlog<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400 copies/mL)未満になった被験者の割合は、1mg群が0.5mg群に比べて効果発現が速やかで、48週目には0.5mg群で90.0%[36/40例、95%信頼区間(76.3, 97.2)]及び1mg群が92.9%[39/42例、(80.5, 98.5)]に達し、いずれも閾値有効率(45%)を上回った。1mg群の0.5mg群に対するオッズ比(95%信頼区間)は、1.47(0.32, 6.82)で、有意差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>48週目のHBV DNA量が2 log<sub>10</sub>以上減少／検出限界未満の被験者割合の比較</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群 (40例)</th> <th>1mg群 (42例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 log<sub>10</sub>以上減少した被験者数<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">36例</td> <td style="text-align: center;">39例</td> </tr> <tr> <td>% (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">90.0%(76.3, 97.2)</td> <td style="text-align: center;">92.9%(80.5, 98.5)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>b</sup> (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">1.47(0.32, 6.82)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>c</sup></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.613</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 48週目におけるlog<sub>10</sub>HBV DNA量がベースライン時に比べ2以上減少又は検出限界(400 copies/mL)未満  b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定  c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p> <p style="text-align: center;"><b>log<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少／検出限界未満になった被験者割合の推移</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査時期</th> <th colspan="2">2 log<sub>10</sub>以上減少した被験者数 (%)<sup>a</sup> (95%信頼区間)</th> </tr> <tr> <th>0.5mg群 (40例)</th> <th>1mg群 (42例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与4週目</td> <td style="text-align: center;">21例 (52.5%) (36.1, 68.5)</td> <td style="text-align: center;">31例 (73.8%) (58.0, 86.1)</td> </tr> <tr> <td>投与8週目</td> <td style="text-align: center;">27例 (67.5%) (50.9, 81.4)</td> <td style="text-align: center;">38例 (90.5%) (77.4, 97.3)</td> </tr> <tr> <td>投与12週目</td> <td style="text-align: center;">29例 (72.5%) (56.1, 85.4)</td> <td style="text-align: center;">40例 (95.2%) (83.8, 99.4)</td> </tr> <tr> <td>投与24週目</td> <td style="text-align: center;">37例 (92.5%) (79.6, 98.4)</td> <td style="text-align: center;">40例 (95.2%) (83.8, 99.4)</td> </tr> <tr> <td>投与36週目</td> <td style="text-align: center;">35例 (87.5%) (73.2, 95.8)</td> <td style="text-align: center;">40例 (95.2%) (83.8, 99.4)</td> </tr> <tr> <td>投与48週目</td> <td style="text-align: center;">36例 (90.0%) (76.3, 97.2)</td> <td style="text-align: center;">39例 (92.9%) (80.5, 98.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a log<sub>10</sub>HBV DNA量がベースライン時に比べ2以上減少又は検出限界(400 copies/mL)未満</p>		0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)	2 log <sub>10</sub> 以上減少した被験者数 <sup>a</sup>	36例	39例	% (95%信頼区間)	90.0%(76.3, 97.2)	92.9%(80.5, 98.5)	オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.47(0.32, 6.82)	P値 <sup>c</sup>	—	0.613	検査時期	2 log <sub>10</sub> 以上減少した被験者数 (%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)		0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)	投与4週目	21例 (52.5%) (36.1, 68.5)	31例 (73.8%) (58.0, 86.1)	投与8週目	27例 (67.5%) (50.9, 81.4)	38例 (90.5%) (77.4, 97.3)	投与12週目	29例 (72.5%) (56.1, 85.4)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)	投与24週目	37例 (92.5%) (79.6, 98.4)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)	投与36週目	35例 (87.5%) (73.2, 95.8)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)	投与48週目	36例 (90.0%) (76.3, 97.2)	39例 (92.9%) (80.5, 98.5)
	0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)																																					
2 log <sub>10</sub> 以上減少した被験者数 <sup>a</sup>	36例	39例																																					
% (95%信頼区間)	90.0%(76.3, 97.2)	92.9%(80.5, 98.5)																																					
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.47(0.32, 6.82)																																					
P値 <sup>c</sup>	—	0.613																																					
検査時期	2 log <sub>10</sub> 以上減少した被験者数 (%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)																																						
	0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)																																					
投与4週目	21例 (52.5%) (36.1, 68.5)	31例 (73.8%) (58.0, 86.1)																																					
投与8週目	27例 (67.5%) (50.9, 81.4)	38例 (90.5%) (77.4, 97.3)																																					
投与12週目	29例 (72.5%) (56.1, 85.4)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)																																					
投与24週目	37例 (92.5%) (79.6, 98.4)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)																																					
投与36週目	35例 (87.5%) (73.2, 95.8)	40例 (95.2%) (83.8, 99.4)																																					
投与48週目	36例 (90.0%) (76.3, 97.2)	39例 (92.9%) (80.5, 98.5)																																					

有効性評価	副次評価項目															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>log<sub>10</sub>HBV DNA量の平均値の推移</li> </ul> <p>log<sub>10</sub>HBV DNA量のベースライン時からの変化量は、両群とも同様に4週目以降マイナス値、かつ95%信頼上限0未満で、48週目まで有意な減少が認められた。</p>															
	<b>log<sub>10</sub>HBV DNA量の測定値と変化量[平均値±標準誤差(95%信頼区間)]</b>															
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>0.5mg群(40例)</th> <th>1mg群(42例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">測定値 (log<sub>10</sub> copies/mL)</td> <td style="text-align: center;">ベース ライン時</td> <td style="text-align: center;">7.78±0.11</td> <td style="text-align: center;">7.60±0.17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">48週目</td> <td style="text-align: center;">4.20±0.22</td> <td style="text-align: center;">3.85±0.19</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">変化量<sup>a</sup>(log<sub>10</sub> copies/mL)</td> <td style="text-align: center;">-3.58±0.21(-4.01, -3.16)</td> <td style="text-align: center;">-3.75±0.19(-4.13, -3.36)</td> </tr> </tbody> </table>			0.5mg群(40例)	1mg群(42例)	測定値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	ベース ライン時	7.78±0.11	7.60±0.17	48週目	4.20±0.22	3.85±0.19	変化量 <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)		-3.58±0.21(-4.01, -3.16)	-3.75±0.19(-4.13, -3.36)
			0.5mg群(40例)	1mg群(42例)												
	測定値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	ベース ライン時	7.78±0.11	7.60±0.17												
		48週目	4.20±0.22	3.85±0.19												
	変化量 <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)		-3.58±0.21(-4.01, -3.16)	-3.75±0.19(-4.13, -3.36)												
	<p>HBV DNA量の検出限界400(2.6 log<sub>10</sub>)copies/mL未満はすべて2.6 log<sub>10</sub> copies/mLとして計算 a ベースライン時からの変化量</p>															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>HBV DNAの陰性化(HBV DNA量&lt;400 copies/mL)</li> </ul> <p>HBV DNAが陰性化した被験者割合は、24週目には0.5mg群12.5%及び1mg群19.0%、48週目には32.5%及び33.3%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</p>															
<b>48週目のlog<sub>10</sub>HBV DNAが陰性化した被験者の割合</b>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群(40例)</th> <th>1mg群(42例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HBV DNAが陰性化した被験者数<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">13例</td> <td style="text-align: center;">14例</td> </tr> <tr> <td>%(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">32.5%(18.6, 49.1)</td> <td style="text-align: center;">33.3%(19.6, 49.5)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>b</sup>(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">1.11(0.43, 2.85)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>c</sup></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.830</td> </tr> </tbody> </table>		0.5mg群(40例)	1mg群(42例)	HBV DNAが陰性化した被験者数 <sup>a</sup>	13例	14例	%(95%信頼区間)	32.5%(18.6, 49.1)	33.3%(19.6, 49.5)	オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.11(0.43, 2.85)	P値 <sup>c</sup>	—	0.830	
	0.5mg群(40例)	1mg群(42例)														
HBV DNAが陰性化した被験者数 <sup>a</sup>	13例	14例														
%(95%信頼区間)	32.5%(18.6, 49.1)	33.3%(19.6, 49.5)														
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.11(0.43, 2.85)														
P値 <sup>c</sup>	—	0.830														
<p>a HBV DNAの陰性化をPCR法によるHBV DNA量が検出限界(400 copies/mL)未満とした b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定 c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p>																
<ul style="list-style-type: none"> <li>HBVの血清学的検査の検討(ベースライン時のHBe抗原陽性の被験者)</li> </ul> <p>HBe抗原が陰性化した被験者割合は、24週目には0.5mg群0.0%及び1mg群9.1%、48週目には17.2%及び15.2%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</p>																
<b>48週目のHBe抗原が陰性化した被験者の割合(ベースライン時のHBe抗原陽性例)</b>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群(29例)</th> <th>1mg群(33例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HBe抗原が陰性化した被験者数</td> <td style="text-align: center;">5例</td> <td style="text-align: center;">5例</td> </tr> <tr> <td>%(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">17.2%(5.8, 35.8)</td> <td style="text-align: center;">15.2%(5.1, 31.9)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.86(0.22, 3.32)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">1.000</td> </tr> </tbody> </table>		0.5mg群(29例)	1mg群(33例)	HBe抗原が陰性化した被験者数	5例	5例	%(95%信頼区間)	17.2%(5.8, 35.8)	15.2%(5.1, 31.9)	オッズ比(95%信頼区間)	—	0.86(0.22, 3.32)	P値 <sup>a</sup>	—	1.000	
	0.5mg群(29例)	1mg群(33例)														
HBe抗原が陰性化した被験者数	5例	5例														
%(95%信頼区間)	17.2%(5.8, 35.8)	15.2%(5.1, 31.9)														
オッズ比(95%信頼区間)	—	0.86(0.22, 3.32)														
P値 <sup>a</sup>	—	1.000														
<p>a HBe抗原の有無で層別しないχ<sup>2</sup>検定</p>																
<ul style="list-style-type: none"> <li>血清ALT値の正常化(ベースライン時のALT異常値の被験者)</li> </ul> <p>ALT値が正常化した被験者割合は、24週目には0.5mg群75.7%及び1mg群73.0%、48週目には86.5%及び78.4%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</p>																
<b>血清ALT値が正常化した被験者の割合(ベースライン時のALT異常値の被験者)</b>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群(37例)</th> <th>1mg群(37例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALTが正常化した被験者数<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">32例</td> <td style="text-align: center;">29例</td> </tr> <tr> <td>%(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">86.5%(71.2, 95.5)</td> <td style="text-align: center;">78.4%(61.8, 90.2)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>b</sup>(95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.60(0.17, 2.07)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>c</sup></td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">0.422</td> </tr> </tbody> </table>		0.5mg群(37例)	1mg群(37例)	ALTが正常化した被験者数 <sup>a</sup>	32例	29例	%(95%信頼区間)	86.5%(71.2, 95.5)	78.4%(61.8, 90.2)	オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	0.60(0.17, 2.07)	P値 <sup>c</sup>	—	0.422	
	0.5mg群(37例)	1mg群(37例)														
ALTが正常化した被験者数 <sup>a</sup>	32例	29例														
%(95%信頼区間)	86.5%(71.2, 95.5)	78.4%(61.8, 90.2)														
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	0.60(0.17, 2.07)														
P値 <sup>c</sup>	—	0.422														
<p>a ALT値の正常化: WHO毒性グレードでグレード0、基準値上限の1.25倍未満 b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定 c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</p>																

有効性評価	<p>・ Complete Responseに達した被験者の割合 Complete Response[HBV DNA量 (PCR法)が検出限界未満、HBe抗原が陰性、かつALT値が正常]を示した被験者割合は、24週目には0.5mg群7.5%及び1mg群4.8%、48週目には15.0%及び14.3%となり、オッズ比に有意差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>48週目のComplete Responseを示した被験者の割合</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群 (40例)</th> <th>1mg群 (42例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete Responseを示した被験者数<sup>a</sup></td> <td>6例</td> <td>6例</td> </tr> <tr> <td>% (95%信頼区間)</td> <td>15.0% (5.7, 29.8)</td> <td>14.3% (5.4, 28.5)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>b</sup> (95%信頼区間)</td> <td>—</td> <td>1.14 (0.29, 4.39)</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>c</sup></td> <td>—</td> <td>0.855</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>a HBV DNA量が検出限界未満で、HBe抗原が陰性であり、かつALT値が正常 b 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたMantel-Haenszel法により推定 c 層別因子としてHBe抗原の有無を用いたCochran-Mantel-Haenszel検定</small></p> <p>なお、投与終了後、24週間の無治療期間に移行した被験者がなかったため、Complete Responseを示した被験者の投与終了後の効果の持続性については評価できなかった。</p>				0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)	Complete Responseを示した被験者数 <sup>a</sup>	6例	6例	% (95%信頼区間)	15.0% (5.7, 29.8)	14.3% (5.4, 28.5)	オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.14 (0.29, 4.39)	P値 <sup>c</sup>	—	0.855																																			
		0.5mg群 (40例)	1mg群 (42例)																																																		
	Complete Responseを示した被験者数 <sup>a</sup>	6例	6例																																																		
	% (95%信頼区間)	15.0% (5.7, 29.8)	14.3% (5.4, 28.5)																																																		
オッズ比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)	—	1.14 (0.29, 4.39)																																																			
P値 <sup>c</sup>	—	0.855																																																			
<p><b>肝組織学的検査の検討</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群</th> <th>1mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>組織学的改善がみられた被験者数 (%)<sup>a</sup> (95%信頼区間)</td> <td>12例 (52.2%) (30.6, 73.2)</td> <td>21例 (60.0%) (42.1, 76.1)</td> </tr> <tr> <td>Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値<sup>a</sup></td> <td>-3.3 (P&lt;0.0001)</td> <td>-3.6 (P&lt;0.0001)</td> </tr> <tr> <td>Knodell線維化スコアの推移<sup>a</sup></td> <td>有意に改善せず</td> <td>有意に改善せず</td> </tr> <tr> <td>新犬山分類<sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)</td> <td>有意に改善せず 有意に改善 (P&lt;0.0001) 改善: 16例 (61.5%) 不変: 10例 (38.5%) 悪化: 0例 (0%)</td> <td>有意に改善せず 有意に改善 (P&lt;0.0001) 改善: 19例 (54.3%) 不変: 16例 (45.7%) 悪化: 0例 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>検定方法 (投与前との比較): 1標本Wilcoxon検定 a 対象症例: 0.5mg群23例、1mg群35例 b 対象症例: 0.5mg群26例、1mg群35例</small></p>				0.5mg群	1mg群	組織学的改善がみられた被験者数 (%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)	12例 (52.2%) (30.6, 73.2)	21例 (60.0%) (42.1, 76.1)	Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値 <sup>a</sup>	-3.3 (P<0.0001)	-3.6 (P<0.0001)	Knodell線維化スコアの推移 <sup>a</sup>	有意に改善せず	有意に改善せず	新犬山分類 <sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)	有意に改善せず 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 16例 (61.5%) 不変: 10例 (38.5%) 悪化: 0例 (0%)	有意に改善せず 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 19例 (54.3%) 不変: 16例 (45.7%) 悪化: 0例 (0%)																																				
	0.5mg群	1mg群																																																			
組織学的改善がみられた被験者数 (%) <sup>a</sup> (95%信頼区間)	12例 (52.2%) (30.6, 73.2)	21例 (60.0%) (42.1, 76.1)																																																			
Knodell HAIスコア (壊死炎症の改善)の 投与前後差の平均値 <sup>a</sup>	-3.3 (P<0.0001)	-3.6 (P<0.0001)																																																			
Knodell線維化スコアの推移 <sup>a</sup>	有意に改善せず	有意に改善せず																																																			
新犬山分類 <sup>b</sup> 線維化の程度 (Staging) 壊死・炎症所見の程度 (Grading)	有意に改善せず 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 16例 (61.5%) 不変: 10例 (38.5%) 悪化: 0例 (0%)	有意に改善せず 有意に改善 (P<0.0001) 改善: 19例 (54.3%) 不変: 16例 (45.7%) 悪化: 0例 (0%)																																																			
<p><b>エンテカビル群の副作用のまとめ: 発現例数 (%)</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mg群 (41例)</th> <th>1mg群 (43例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての副作用</td> <td>36例 (87.8%)</td> <td>35例 (81.4%)</td> </tr> <tr> <td>主な副作用<sup>a</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>8例 (19.5%)</td> <td>9例 (20.9%)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>6例 (14.6%)</td> <td>6例 (14.0%)</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>6例 (14.6%)</td> <td>5例 (11.6%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>5例 (12.2%)</td> <td>0例 (0%)</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>10例 (24.4%)</td> <td>3例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>リパーゼ増加</td> <td>8例 (19.5%)</td> <td>8例 (18.6%)</td> </tr> <tr> <td>好酸球数増加</td> <td>5例 (12.2%)</td> <td>1例 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td>AST上昇</td> <td>5例 (12.2%)</td> <td>3例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>血中ブドウ糖増加</td> <td>5例 (12.2%)</td> <td>3例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>尿潜血陽性</td> <td>5例 (12.2%)</td> <td>1例 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td>血中乳酸増加</td> <td>4例 (9.8%)</td> <td>11例 (25.6%)</td> </tr> <tr> <td>アミラーゼ増加</td> <td>4例 (9.8%)</td> <td>6例 (14.0%)</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加</td> <td>4例 (9.8%)</td> <td>5例 (11.6%)</td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>3例 (7.3%)</td> <td>5例 (11.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>a いずれかの投与群で発現頻度≥10%の副作用</small></p>				0.5mg群 (41例)	1mg群 (43例)	すべての副作用	36例 (87.8%)	35例 (81.4%)	主な副作用 <sup>a</sup>			頭痛	8例 (19.5%)	9例 (20.9%)	倦怠感	6例 (14.6%)	6例 (14.0%)	鼻咽頭炎	6例 (14.6%)	5例 (11.6%)	悪心	5例 (12.2%)	0例 (0%)	白血球数減少	10例 (24.4%)	3例 (7.0%)	リパーゼ増加	8例 (19.5%)	8例 (18.6%)	好酸球数増加	5例 (12.2%)	1例 (2.3%)	AST上昇	5例 (12.2%)	3例 (7.0%)	血中ブドウ糖増加	5例 (12.2%)	3例 (7.0%)	尿潜血陽性	5例 (12.2%)	1例 (2.3%)	血中乳酸増加	4例 (9.8%)	11例 (25.6%)	アミラーゼ増加	4例 (9.8%)	6例 (14.0%)	血中ビリルビン増加	4例 (9.8%)	5例 (11.6%)	BUN上昇	3例 (7.3%)	5例 (11.6%)
	0.5mg群 (41例)	1mg群 (43例)																																																			
すべての副作用	36例 (87.8%)	35例 (81.4%)																																																			
主な副作用 <sup>a</sup>																																																					
頭痛	8例 (19.5%)	9例 (20.9%)																																																			
倦怠感	6例 (14.6%)	6例 (14.0%)																																																			
鼻咽頭炎	6例 (14.6%)	5例 (11.6%)																																																			
悪心	5例 (12.2%)	0例 (0%)																																																			
白血球数減少	10例 (24.4%)	3例 (7.0%)																																																			
リパーゼ増加	8例 (19.5%)	8例 (18.6%)																																																			
好酸球数増加	5例 (12.2%)	1例 (2.3%)																																																			
AST上昇	5例 (12.2%)	3例 (7.0%)																																																			
血中ブドウ糖増加	5例 (12.2%)	3例 (7.0%)																																																			
尿潜血陽性	5例 (12.2%)	1例 (2.3%)																																																			
血中乳酸増加	4例 (9.8%)	11例 (25.6%)																																																			
アミラーゼ増加	4例 (9.8%)	6例 (14.0%)																																																			
血中ビリルビン増加	4例 (9.8%)	5例 (11.6%)																																																			
BUN上昇	3例 (7.3%)	5例 (11.6%)																																																			
安全性評価																																																					

**エンテカビルの承認されている用法・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、ラムブジン不応(ラムブジン投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる又はラム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)比較試験

該当資料なし

<参考>ヌクレオシド類縁体未治療例を対象とした海外第3相試験(AI463-022試験<sup>9)10)</sup>、AI463-027試験<sup>13)14)</sup>)

目的	【AI463-022試験】ヌクレオシド類縁体未治療でHBe抗原陽性の成人B型慢性肝炎患者におけるエンテカビル0.5mgの抗ウイルス作用をラミブジン100mgと比較する。 【AI463-027試験】ヌクレオシド類縁体未治療でHBe抗原陰性の成人B型慢性肝炎患者におけるエンテカビル0.5mgの抗ウイルス作用をラミブジン100mgと比較する。
試験デザイン	多施設国際共同、無作為化二重盲検試験
対象	ヌクレオシド類縁体未治療でHBe抗原陽性の成人B型慢性肝炎患者(AI463-022試験)709例 ヌクレオシド類縁体未治療でHBe抗原陰性の成人B型慢性肝炎患者(AI463-027試験)638例
主な登録基準	・16歳(又は実施国で定められた年齢)以上のB型慢性肝炎患者*で、総ビリルビン $\leq$ 2.5mg/dL(42.75 $\mu$ mol/L)、プロトロンビン時間が基準値 $\leq$ 3秒延長/INR $\leq$ 1.5、アルブミン $\geq$ 3.0g/dLのすべてを満たし、肝生検で慢性肝炎が確認されている患者 ※①HBs抗原が24週間以上陽性、又はIgM HBe抗体が陰性であり肝生検によりB型慢性肝炎を確定診断、 ②ALT値が基準値上限の1.3~10倍、③ウイルス血症を確認 AI463-022試験では①~③+HBe抗原の検出を確認+スクリーニング時のHBV DNA量3.0MEq/mL(bDNA法)以上の患者 AI463-027試験では①~③+HBe抗原陰性かつHBe抗体陽性+スクリーニング時のHBV DNA量0.7MEq/mL(bDNA法)以上の患者
主な除外基準	・血清クレアチニン $>$ 1.5mg/dL(133 $\mu$ mol/L)の患者 ・妊婦及び授乳婦
試験方法	エンテカビル0.5mg又はラミブジン100mgを1日1回、52週間投与した。48週目の血清HBV DNA量及びHBe抗原に基づいて、52週目に各被験者のその後の治療法を決定し、最長96週間投与した。
主要評価項目	「肝組織学的改善」*が得られた被験者の割合(改善率)。 ※「肝組織学的改善」: 48週目の肝生検において、投与開始前と比較して壊死炎症反応が改善(Knodell壊死炎症性スコアが2ポイント以上減少)し、かつ線維症の悪化(Knodell線維化スコアが1ポイント以上上昇)がない。
副次評価項目	HBV DNA量の変化量、HBV DNA陰性化、HBe抗原の消失割合、ALT値正常化 など

		ヌクレオシド類縁体未治療患者に対する48週投与時の効果			
		AI463-022試験 (HBe抗原陽性患者)		AI463-027試験 (HBe抗原陰性患者)	
		エンテカビル0.5mg群 (354例)	ラミブジン100mg群 (355例)	エンテカビル0.5mg群 (325例)	ラミブジン100mg群 (313例)
有効性評価	肝組織学的改善率 <sup>a</sup>	226/314例 (72%)	195/314例 (62%)	208/296例 (70%)	174/287例 (61%)
		P=0.0085 (X <sup>2</sup> 検定)		P=0.0143 (X <sup>2</sup> 検定)	
	PCR法によるHBV DNAの投与前からの 変化量(Log <sub>10</sub> copies/mL)：平均値±標準誤差	-6.98 ±0.108	-5.46 ±0.145	-5.20 ±0.099	-4.66 ±0.112
		P<0.0001 (t検定)		P<0.0001 (t検定)	
	PCR法によるHBV DNAが400copies/mL 未満になった患者数(%)	246 (69%)	135 (38%)	297 (91%)	230 (73%)
		P<0.0001 (X <sup>2</sup> 検定)		P<0.0001 (X <sup>2</sup> 検定)	
	bDNA法によるHBV DNAが0.7MEq/mL 未満になった患者数(%)	322 (91%)	232 (65%)	309 (95%)	279 (89%)
	P<0.0001 (X <sup>2</sup> 検定)		P=0.0053 (X <sup>2</sup> 検定)		
HBe抗原が消失した患者数(%) <sup>b</sup>	78 (22%)	70 (20%)	—		
	P=0.45 (X <sup>2</sup> 検定)				
セロコンバージョン(HBe抗原消失かつHBe 抗体出現)した患者数(%) <sup>b</sup>	74 (21%)	64 (18%)	—		
	P=0.33 (X <sup>2</sup> 検定)				
ALT(GPT)が正常化(基準値上限の1.25倍 未満)した患者数(%) <sup>c</sup>	277 (78%)	249 (70%)	278 (86%)	255 (81%)	
	P=0.0136 (X <sup>2</sup> 検定)		P=0.17 (X <sup>2</sup> 検定)		
<p>a 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した。 また、肝組織学的評価が可能な患者を対象とした。</p> <p>b 投与前のHBe抗原が陽性の患者を対象とした。</p> <p>c 投与前のALT(GPT)値が基準値上限の1.25倍以上の患者を対象とした。</p>					
安全性評価	エンテカビル群の有害事象のまとめ：発現例数(%)				
		AI463-022試験 (354例)		AI463-027試験 (325例)	
	すべての有害事象	306例(86%)		246例(76%)	
	因果関係が疑われた有害事象	(39%)		(34%)	
	主な有害事象 <sup>a</sup>				
	頭痛	87例(25%)		50例(15%)	
	上気道感染	77例(22%)		44例(14%)	
	鼻咽頭炎	52例(15%)		28例(9%)	
	咳嗽	53例(15%)		20例(6%)	
	発熱	42例(12%)		14例(4%)	
	上腹部痛	39例(11%)		30例(9%)	
疲労	39例(11%)		27例(8%)		
下痢	39例(11%)		20例(6%)		
a いずれかの試験で発現頻度≥10%の有害事象					



<参考>ラミブジン不応例を対象とした海外第3相試験(AI463-026試験)<sup>11)12)</sup>

目的	ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者におけるエンテカビル1mgの抗ウイルス作用をラミブジン100mgと比較する。																																															
試験デザイン	多施設国際共同、無作為化二重盲検試験																																															
対象	ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者286例																																															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・16歳(又は実施国で定められた年齢)以上のB型慢性肝炎患者*で、総ビリルビン<math>\leq</math>2.5mg/dL(42.75<math>\mu</math>mol/L)、プロトロンビン時間が基準値<math>\leq</math>3秒延長/INR<math>\leq</math>1.5、アルブミン<math>\geq</math>3.0g/dLのすべてを満たし、ラミブジン治療効果不十分(36週以上投与以上でHBV DNAが検出など)で、肝生検により慢性肝炎が確認されている患者</li> <li>※①HBs抗原が24週間以上陽性、又はIgM HBe抗体が陰性であり肝生検によりB型慢性肝炎を確定診断、②HBe抗原が陽性、③ALT値が基準値上限の1.3~10倍、④ウイルス血症を確認、⑤スクリーニング時のHBV DNA量3.0MEq/mL(bDNA法)以上のすべてを満たす患者</li> </ul>																																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清クレアチニン<math>&gt;</math>1.5mg/dL(133<math>\mu</math>mol/L)の患者</li> <li>・妊婦及び授乳婦</li> </ul>																																															
試験方法	エンテカビル1mg又はラミブジン100mgを1日1回、52週間投与した。48週目の血清HBV DNA量及びHBe抗原に基づいて、52週目に各被験者のその後の治療法を決定し、最長96週間投与した。																																															
主要評価項目	「肝組織学的改善」*が得られた被験者の割合(改善率)。 ※「肝組織学的改善」: 48週目の肝生検において、投与開始前と比較して壊死炎症反応が改善(Knodell壊死炎症性スコアが2ポイント以上減少)し、かつ線維症の悪化(Knodell線維化スコアが1ポイント以上上昇)がない。																																															
副次評価項目	HBV DNA量の変化量、HBV DNA陰性化、HBe抗原の消失割合、ALT値正常化 など																																															
有効性評価	<p style="text-align: center;"><b>ラミブジン不応患者に対する48週投与時の効果</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">AI463-026試験</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">エンテカビル1mg群 (141例)</th> <th style="text-align: center;">ラミブジン100mg群 (145例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝組織学的改善率<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">68/124例 (55%)</td> <td style="text-align: center;">32/116例 (28%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P&lt;0.0001 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> <tr> <td>PCR法によるHBV DNAの投与前からの 変化量(Log<sub>10</sub> copies/mL): 平均値±標準誤差</td> <td style="text-align: center;">-5.14 ±0.196</td> <td style="text-align: center;">-0.48 ±0.175</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P&lt;0.0001 (t検定)</td> </tr> <tr> <td>PCR法によるHBV DNAが400copies/mL 未満になった患者数(%)</td> <td style="text-align: center;">29 (21%)</td> <td style="text-align: center;">2 (1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P&lt;0.0001 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> <tr> <td>bDNA法によるHBV DNAが0.7MEq/mL 未満になった患者数(%)</td> <td style="text-align: center;">93 (66%)</td> <td style="text-align: center;">8 (6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P&lt;0.0001 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> <tr> <td>HBe抗原が消失した患者数(%)<sup>b</sup></td> <td style="text-align: center;">14 (10%)</td> <td style="text-align: center;">5 (3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0.0278 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> <tr> <td>セロコンバージョン(HBe抗原消失かつHBe 抗体出現)した患者数(%)<sup>b</sup></td> <td style="text-align: center;">11 (8%)</td> <td style="text-align: center;">4 (3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0.06 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT)が正常化(基準値上限の1.25倍 未満)した患者数(%)<sup>c</sup></td> <td style="text-align: center;">106 (75%)</td> <td style="text-align: center;">34 (23%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P&lt;0.0001 (<math>\chi^2</math>検定)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;"> <sup>a</sup> 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した。          また、肝組織学的評価が可能な患者を対象とした。  <sup>b</sup> 投与前のHBe抗原が陽性の患者を対象とした。  <sup>c</sup> 投与前のALT(GPT)値が基準値上限の1.25倍以上の患者を対象とした。       </p>		AI463-026試験		エンテカビル1mg群 (141例)	ラミブジン100mg群 (145例)	肝組織学的改善率 <sup>a</sup>	68/124例 (55%)	32/116例 (28%)	P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)			PCR法によるHBV DNAの投与前からの 変化量(Log <sub>10</sub> copies/mL): 平均値±標準誤差	-5.14 ±0.196	-0.48 ±0.175	P<0.0001 (t検定)			PCR法によるHBV DNAが400copies/mL 未満になった患者数(%)	29 (21%)	2 (1%)	P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)			bDNA法によるHBV DNAが0.7MEq/mL 未満になった患者数(%)	93 (66%)	8 (6%)	P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)			HBe抗原が消失した患者数(%) <sup>b</sup>	14 (10%)	5 (3%)	P=0.0278 ( $\chi^2$ 検定)			セロコンバージョン(HBe抗原消失かつHBe 抗体出現)した患者数(%) <sup>b</sup>	11 (8%)	4 (3%)	P=0.06 ( $\chi^2$ 検定)			ALT(GPT)が正常化(基準値上限の1.25倍 未満)した患者数(%) <sup>c</sup>	106 (75%)	34 (23%)	P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)		
	AI463-026試験																																															
	エンテカビル1mg群 (141例)	ラミブジン100mg群 (145例)																																														
肝組織学的改善率 <sup>a</sup>	68/124例 (55%)	32/116例 (28%)																																														
P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)																																																
PCR法によるHBV DNAの投与前からの 変化量(Log <sub>10</sub> copies/mL): 平均値±標準誤差	-5.14 ±0.196	-0.48 ±0.175																																														
P<0.0001 (t検定)																																																
PCR法によるHBV DNAが400copies/mL 未満になった患者数(%)	29 (21%)	2 (1%)																																														
P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)																																																
bDNA法によるHBV DNAが0.7MEq/mL 未満になった患者数(%)	93 (66%)	8 (6%)																																														
P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)																																																
HBe抗原が消失した患者数(%) <sup>b</sup>	14 (10%)	5 (3%)																																														
P=0.0278 ( $\chi^2$ 検定)																																																
セロコンバージョン(HBe抗原消失かつHBe 抗体出現)した患者数(%) <sup>b</sup>	11 (8%)	4 (3%)																																														
P=0.06 ( $\chi^2$ 検定)																																																
ALT(GPT)が正常化(基準値上限の1.25倍 未満)した患者数(%) <sup>c</sup>	106 (75%)	34 (23%)																																														
P<0.0001 ( $\chi^2$ 検定)																																																

安全性評価	エンテカビル群の有害事象のまとめ：発現例数(%)	
		AI463-026試験 (141例)
	すべての有害事象	120例(85%)
	因果関係が疑われた有害事象	(44%)
	主な有害事象 <sup>a</sup>	
	上気道感染	26例(18%)
	頭痛	25例(18%)
	疲労	19例(13%)
	咳嗽	17例(12%)
	鼻咽頭炎	14例(10%)

a 発現頻度 $\geq$ 10%の有害事象

### 3)安全性試験

#### 国内第2相試験からの継続試験(AI463-060試験)<sup>16-18)</sup>

目的	日本人B型慢性肝炎患者を対象に実施した第2相試験を終了し、更なる継続治療が必要と判断した被験者に対して、エンテカビルを継続投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験(第2相試験継続投与試験)
対象	ヌクレオシド類縁体未治療の成人B型慢性肝炎患者(AI463-047及びAI463-053試験)167例 ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者(AI463-052試験)82例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上で先行の第2相試験を終了し、他のB型慢性肝炎の治療を受けていない被験者</li> <li>・ALT値が基準値上限の10倍以下の患者</li> <li>・プロトロンビン時間が基準値<math>\leq</math>3秒延長／INR<math>\leq</math>1.5、アルブミン<math>\geq</math>3.0g/dL、総ビリルビン<math>\leq</math>2.5mg/dL(42.75 <math>\mu</math>mol/L)のすべてを満たす患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な病状により、試験を実施することが困難な患者</li> <li>・血清クレアチニン<math>&gt;</math>基準値上限の1.5倍の患者</li> <li>・妊婦及び授乳婦</li> </ul>
試験方法	先行する第2相試験を終了し、継続治療が必要と判断した被験者を対象として、ヌクレオシド類縁体未治療例にはエンテカビル0.5mg、ラミブジン不応例には1mgを1日1回、最大96週間投与した。なお、先行試験でComplete Responseに達し、治療薬投与を中断した被験者で、無治療観察期間中に再発した症例も組み入れ可とした。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性：有害事象及び臨床検査値異常の発現率並びに有害事象による中止例の割合</li> <li>・有効性：有効性の持続効果、HBVの遺伝子的な耐性株出現頻度 など</li> </ul>



安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヌクレオシド類縁体未治療の成人B型慢性肝炎患者 平均投与期間は103.9週間(範囲：5.1～140.6週間)で、有害事象は99.4%(166/167例)に発現したが、多くの有害事象が軽度～中等度であった。重篤な有害事象は13.7%(22/167例)で、ほとんどがエンテカビル投与中に回復した。中止に至った有害事象は3.0%(5/167例)に発現した。ALTフレア及び死亡例は認められなかった。</li> <li>・ラミブジン不応の成人B型慢性肝炎患者 平均投与期間は101.3週間(範囲：7.1～148週間)で、有害事象は100%(82/82例)に発現した。重篤な有害事象は11.0%(9/82例)で、1例が57週目に肝細胞がんを発現した。中止に至った有害事象は9.8%(8/82例)に発現した(先行試験で5例が0.5mg、3例が1mgを投与)。ALTフレア及び死亡例は認められなかった。</li> </ul> <p>以上から、エンテカビルは3年にわたる長期投与において良好な忍容性を示した。</p>		
	<b>安全性の概要</b>	例数(%)	
		ヌクレオシド類縁体未治療例(0.5mg投与) (167例)	ラミブジン不応例(1mg投与) (82例)
	すべての有害事象	166(99.4)	82(100)
	臨床症状における有害事象	161(96.4)	78(95.1)
	臨床症状における重篤な有害事象	22(13.7)	6(7.3)
	Grade 3～4の臨床症状の有害事象	8(4.8)	2(2.4)
	発現頻度の高い有害事象		
	鼻咽頭炎	102(61.1)	57(69.5)
	頭痛	34(20.4)	21(25.6)
	下痢	26(15.6)	12(14.6)
	臨床検査値の異常	160(95.8)	77(93.9)
	重篤な臨床検査値の異常	0	3(3.7)
Grade 3～4の臨床検査値の異常	16(9.6)	15(18.3)	
ALT上昇	10(6)	24(29.3)	
ALTフレア <sup>a</sup>	0	0	
中止に至った有害事象	5(3.0)	8(9.8)	
死亡	0	0	
	a ALT>ベースライン時の2倍及び基準値上限>10倍		
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HBV DNA量(PCR法)の推移 平均HBV DNA量は先行試験期間中に速やかに低下し、本試験登録時にはヌクレオシド類縁体未治療例及びラミブジン不応例で、それぞれ7.88→3.41及び7.69→3.99 log<sub>10</sub> copies/mLに至った。その後、HBV DNA量は本試験期間においても低下が継続し、400 copies/mL未満の被験者の割合は、ヌクレオシド類縁体未治療例及びラミブジン不応例で、本試験登録時の49%及び33%から96週間後には88%及び55%まで増加した。</li> <li>ヌクレオシド類縁体未治療例では、登録時に400 copies/mL未満の被験者82例のうち81例(99%)は治療を終了するまで維持された。</li> </ul>		

log <sub>10</sub> HBV DNA量が2以上減少／検出限界未満になった被験者割合の推移					
対象	HBV DNA量 (copies/mL)	BL <sup>b</sup>	投与後(週)		
			0 <sup>c</sup>	48	96
ヌクレオシド 類縁体未治療例 (全例)	症例数	167例	167例	154例	140例
	≥10 <sup>7</sup>	87%	0%	0%	0%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	12%	14%	0%	1%
	400~<10 <sup>5</sup>	1%	37%	19%	11%
ヌクレオシド 類縁体未治療 0.5mg投与例 <sup>a</sup>	症例数	66例	66例	60例	58例
	≥10 <sup>7</sup>	92%	0%	0%	0%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	8%	2%	0%	0%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	42%	23%	17%
ラミブジン 不応例	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%
	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%
	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%
	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%
	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%
	症例数	84例	82例	75例	65例
	≥10 <sup>7</sup>	83%	2%	5%	8%
	10 <sup>5</sup> ~<10 <sup>7</sup>	17%	27%	16%	12%
	400~<10 <sup>5</sup>	0%	38%	32%	25%

有効性評価

a 先行試験開始時より継続して承認用量0.5mgを投与  
b BL：先行試験のベースライン時  
c 投与0週後：本試験への登録時

・ALTが正常化した被験者の割合  
先行試験のベースライン時において、ほとんどの被験者はALT異常値(ALT>1.0×基準値上限)を示した。これらALT異常値を示した被験者は、本試験登録時にはヌクレオシド類縁体未治療例及びラミブジン不応例で、それぞれ81.0%(132/163例)及び79.5%(62/78例)が正常化(ALT≤1.0×基準値上限)し、96週後にはそれぞれ90.1%(128/142例)及び85.2%(52/61例)まで増加した。

ALTが正常化 <sup>a</sup> した被験者割合の推移				
対象	ALT異常値の 症例数 <sup>c</sup>	投与後(週)に正常化した割合		
		0 <sup>d</sup>	48	96
ヌクレオシド類縁体 未治療例(全例)	163/167例 (97.6%)	81.0% (132/163例)	86.7% (130/150例)	90.1% (128/142例)
ヌクレオシド類縁体 未治療0.5mg投与例 <sup>b</sup>	64/66例 (97.0%)	86.4% (57/66例)	86.7% (52/60例)	88.1% (52/59例)
ラミブジン 不応例	78/82例 (95.1%)	79.5% (62/78例)	78.9% (56/71例)	85.2% (52/61例)

a ALT≤1.0×基準値上限  
b 先行試験開始時より継続して承認用量0.5mgを投与  
c 先行試験のベースライン時にALT異常値(ALT>1.0×基準値上限)を示した被験者数  
d 投与0週後：本試験への登録時

有効性評価	<p>・ HBe抗原が消失した被験者の割合及びセロコンバージョンした被験者の割合</p> <p>先行試験のベースライン時におけるHBe抗原陽性の被験者は、ヌクレオシド類縁体未治療例及びラミブジン不応例で、それぞれ141例及び62例であった。これらの被験者は、本試験登録時には16.3%及び16.1%でHBe消失及びセロコンバージョンを示し、96週後にはヌクレオシド類縁体未治療例ではいずれも増加を示し、ラミブジン不応例ではHBe消失の被験者割合は増加したが、セロコンバージョンの増加はみられなかった。</p>					
	<b>HBe抗原が消失した被験者の割合及びセロコンバージョンした被験者の割合</b>					
				投与後(週)		
	対象	HBe抗原陽性例 <sup>c</sup>		0 <sup>d</sup>	48	96
	ヌクレオシド類縁体未治療例(全例)	141/167例(84.4%)	症例数	141例	129例	121例
			HBe抗原消失	16.3%	24.8%	38.8%
			セロコンバージョン <sup>a</sup>	16.3%	18.6%	26.4%
	ヌクレオシド類縁体未治療0.5mg投与例 <sup>b</sup>	55/66例(83.3%)	症例数	55例	49例	49例
			HBe抗原消失	16.4%	26.5%	36.7%
			セロコンバージョン <sup>a</sup>	16.4%	20.4%	20.4%
ラミブジン不応例	62/82例(75.6%)	症例数	62例	56例	48例	
		HBe抗原消失	16.1%	17.9%	33.3%	
		セロコンバージョン <sup>a</sup>	16.1%	10.7%	14.6%	
<p>a セロコンバージョン：HBe抗原の消失+HBe抗体の出現                  b 先行試験開始時より継続して承認用量0.5mgを投与                  c 先行試験のベースライン時にHBe抗原陽性の被験者数                  d 投与0週後：本試験への登録時</p>						
<p>・ HBVの遺伝子的な耐性株出現頻度</p> <p>ヌクレオシド類縁体未治療例164例及びラミブジン不応例81例から得られた評価可能(HBV DNA量400 copies/mL以上)な検体のエンテカビル耐性関連遺伝子変異(ETVr)の発現は、ヌクレオシド類縁体未治療例で3年目に3.3%、ラミブジン不応例で3年目までに35.9%であった。なお、ヌクレオシド類縁体未治療患者164例中66例及びラミブジン不応患者81例中41例は、試験開始時より継続して承認用量0.5mg及び1mgを投与していたが、他の症例は本試験に移行するまで低用量を投与していた。なお、海外でも同様の傾向であった<sup>26)27)</sup>。</p>						
<b>確認されたエンテカビル耐性関連遺伝子変異(ETVr)<sup>a</sup></b>						
対象		1年目	2年目	3年目		
ヌクレオシド類縁体未治療例(全例)	症例数	164例	160例	151例		
	ETVr発現症例数	0例	0例	5例		
	ETVr累積発現率	0%	0%	3.3%		
ヌクレオシド類縁体未治療0.5mg投与例 <sup>b</sup>	症例数	66例	63例	60例		
	ETVr発現症例数	0例	0例	1例		
	ETVr累積発現率	0%	0%	1.7%		
ラミブジン不応例(全例)	症例数	81例	81例	74例		
	ETVr発現症例数	0例	21例	10例		
	ETVr累積発現率	0%	25.9%	35.9%		
ラミブジン不応1mg投与例 <sup>c</sup>	症例数	41例	41例	37例		
	ETVr発現症例数	0例	9例	4例		
	ETVr累積発現率	0%	22.0%	30.4%		
<p>a ヌクレオシド類縁体未治療例におけるラミブジン耐性関連遺伝子変異(rtM204及びrtL180のアミノ酸置換)の他に、エンテカビル耐性関連遺伝子変異(rtT184又はrtS202のアミノ酸置換)を伴う。                  ラミブジン不応例における既存のラミブジン耐性関連遺伝子変異(rtM204 I/V±rtL180Mのアミノ酸置換)に加え、エンテカビル耐性関連遺伝子変異(rtT184、rtS202、rtM250のアミノ酸置換)を伴う。                  b 試験開始時より継続して承認用量0.5mgを投与                  c 試験開始時より継続して承認用量1mgを投与</p>						

#### 4) 患者・病態別試験<参考>(海外データ)

##### 1. HIV/HBV重複感染患者(AI463-038試験)<sup>28)29)</sup>

ラミブジン(150mgを1日2回又は300mgを1日1回)を含むHAART<sup>a</sup>療法を受けているHIV/HBV重複感染患者(51例)に対するエンテカビル1mg、24週間1日1回投与は、プラセボと比較して血清HBV DNA量の有意な減少を示したことから、エンテカビルはHIVの病態に影響を及ぼすことなく、血清HBV DNA量を減少させるものと考えられた。

a Highly Active Anti-Retroviral Therapyの略で、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)患者におけるプロテアーゼ阻害薬及びヌクレオシド類縁体の3剤併用療法。

##### 2. B型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者(AI463-015試験)<sup>30)</sup>

移植後100日を超え、臨床症状が安定している同所性肝移植患者で、B型肝炎治療薬の投与にもかかわらずHBVに再感染した患者(9例)に対するエンテカビル1mg 1日1回経口投与は、48週目に全例で2 log<sub>10</sub> copies/mL以上の減少又は検出限界(400 copies/mL)未満となり、ALT改善も認められた。

##### 3. 代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者(海外データ)

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、海外臨床第Ⅲ相試験の投与前肝生検で肝硬変が確認された部分集団において評価された。

- ・ヌクレオシド類縁体未治療(HBe抗原陽性)患者(AI463-022試験)<sup>9)10)</sup>: エンテカビル0.5mg投与下の代償性肝硬変患者25例の48週目におけるHBV DNAの投与前値からの平均変化量は-6.2 log<sub>10</sub> copies/mL、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は96%、ALT(GPT)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。

- ・ヌクレオシド類縁体未治療(HBe抗原陰性)患者(AI463-027試験)<sup>13)14)</sup>: エンテカビル0.5mg投与下の代償性肝硬変患者19例の48週目におけるHBV DNAの投与前値からの平均変化量は-5.2 log<sub>10</sub> copies/mL、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)は95%、ALT(GPT)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。

- ・ラミブジン不応患者患者(AI463-026試験)<sup>11)12)</sup>: エンテカビル1mg投与下の代償性肝硬変患者14例の48週目におけるHBV DNAの投与前値からの平均変化量は-5.5 log<sub>10</sub> copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は21%、ALT(GPT)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。

##### 4. 非代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者(AI463-048試験)<sup>19)20)</sup>

非代償性肝硬変を伴うB型慢性肝炎患者(Child-Turcotte-Pughスコア7以上)100例に対するエンテカビル1mg 1日1回投与において、24週目のHBV DNA(PCR法)の投与前から平均変化量は、対照薬であるアデホビルとの差が-1.74 log<sub>10</sub> copies/mLであった。また、HBV DNA量が300 copies/mL未満になった被験者の割合は、24週目で49%、48週目で57%、ALTの正常化率は24週目で59%、48週目で63%であった。約2/3の被験者はChild-Turcotte-Pughスコアが改善あるいは安定化し、48週目のMayo End-Stage Liver Disease(MELD)の投与前から平均変化量は-2.6であった。

#### (6) 治療の使用

##### 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、テノホビルジノプロキシルフマル酸塩

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序<sup>31)</sup>

グアノシンヌクレオチド類縁体であ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(ETV-TP)に変化する。ETV-TPは、天然の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からのマイナス鎖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。

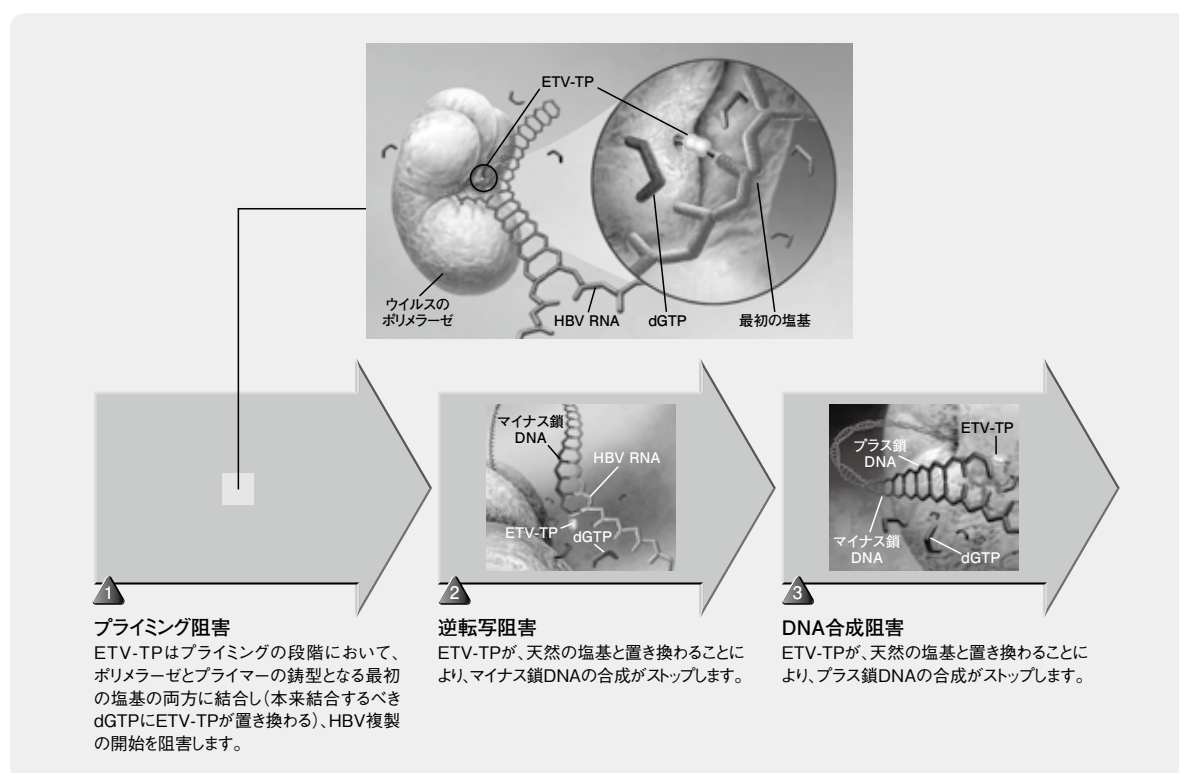
プライミング反応に関してはアヒルB型肝炎ウイルス(DHBV)を、プライミング及び内因性逆転写(すなわちマイナス鎖DNA合成)に関しては組換えバキュロウイルスで発現させたHBVヌクレオカプシドを、また内因性DNAポリメラーゼのプラス鎖DNA合成反応に関してはウイルス感染ウツダックの血清から単離したウイルス粒子(WHV)を用いて検討した。各試験におけるETV-TP及びラミブジン三リン酸(LVD-TP)のDNAポリメラーゼ阻害作用は下表のとおりである。ETV-TPはHBVポリメラーゼの3種いずれの酵素活性も阻害したが、LVD-TPはHBV複製の後半に関する2つのポリメラーゼ活性のみを阻害し、プライミングに対する効果は認められなかった。

ETV-TPとLVD-TPによるHBV DNAポリメラーゼ活性の阻害 (*in vitro*)

	IC <sub>50</sub> *[類縁体-TP/(dNTP)]		
	DHBVプライミング	HBV内因性逆転写酵素	WHV**内因性ポリメラーゼ
ETV-TP	0.30	0.32	0.18
LVD-TP	>500	>4.70	7.44

\* IC<sub>50</sub>は各試験系における天然基質三リン酸(LVDはdC-TP、ETVはdG-TP)の活性を50%阻害するヌクレオチド類縁体三リン酸濃度(IC<sub>50</sub>値)を各試験に用いた天然基質三リン酸濃度で補正した数値を表す。各値は2試験以上の平均値を示す。

\*\* ウツダック肝炎ウイルス(WHV)感染ウツダックの血清から単離したウイルス粒子



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

1. *In vitro* 試験

エンテカビルの抗ウイルス活性は、HBVをトランスフェクトしたヒト肝HepG2細胞を用いた試験<sup>32)</sup>では、EC<sub>50</sub>値は0.00375μMであった(下表：試験1)。また、Huh7肝細胞を用いた試験<sup>33)</sup>でのEC<sub>50</sub>値は、0.00036μMであった(下表：試験2)。

HBVに対する抗ウイルス薬の活性 (*in vitro*)

	細胞株	EC <sub>50</sub> * (μM)		
		エンテカビル	ラミブジン	アデホビル
試験1 <sup>a</sup>	HepG2	0.00375	0.116	—
試験2 <sup>b</sup>	Huh7	0.00036	0.56	0.58

\* ウイルス生成を50%抑制する濃度 a 各値は9試験の平均値を示す。 b 各値は2試験の平均値を示す。

エンテカビルの抗ウイルススペクトルを検討したところ、下表のように、HIV、インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスに対する阻害活性(EC<sub>50</sub>)は弱く、HBVに対する阻害活性(0.00375μM)の1/21,333~1/2,667であった。また、肝細胞を用いて細胞毒性(CC<sub>50</sub>)を調べたところ30μM(EC<sub>50</sub>の約8,000倍の濃度)であった<sup>32)</sup>。

エンテカビルの抗ウイルススペクトルと細胞毒性 (*in vitro*)

ウイルスの種類	細胞株	由来	EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> * (μM)
B型肝炎ウイルス(HBV)	HepG2 2.2.15	ヒト肝癌細胞	0.00375	30
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	CEM-SS	ヒトT細胞系白血病細胞	>10	21
インフルエンザウイルス	MDBK	ウシ腎由来株化細胞	>80	78
ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)	HFF	ヒト包皮線維芽細胞	15	—
単純ヘルペスウイルス(HSV-1)	WI-38	ヒト胎児肺線維芽細胞	32	>90
水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)	WI-38	ヒト胎児肺線維芽細胞	30~60	120

\* 50%の細胞に細胞毒性を発現する濃度

HIV-1の標準株及び臨床分離株に対するエンテカビルのEC<sub>50</sub>値は0.026~10μMを超える濃度であり、HIV量を感染に必要な最低量で試験した場合に、1μM未満での阻害活性が認められた。細胞培養試験において、エンテカビルはμMレベルの高濃度でM184I変異を選択した。また、M184V変異を有するHIVは、エンテカビルに対する感受性低下を示した。

HBVの複製を指標としたエンテカビルと6種類のHIV核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI：アバカビル、ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン、テノホビル又はジドブジン)との併用試験において、HIV NRTI存在下でもエンテカビルの抗HBV活性は影響を受けなかった。一方、抗HIV活性を指標とした試験において、エンテカビルは臨床でのC<sub>max</sub>の4倍に相当する濃度でも、これらのNRTIの抗HIV活性に影響を及ぼさなかった。

2. *In vivo* 試験

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<sup>34)</sup>及びアヒルB型肝炎ウイルスに感染したアヒル<sup>35)</sup>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(4~8log<sub>10</sub>)減少が認められた。ウッドチャックを用いた長期投与試験では、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ず、エンテカビルの治療によりこれらの動物の生存期間延長及び肝細胞癌の発症抑制が示された。



## 2) 薬剤耐性

### 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。一方、エンテカビル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<sup>(36)(37)</sup>。アデホビルの耐性変異であるrtN236T又はrtA181V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<sup>(38)</sup>。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<sup>(37)</sup>。ラミブジン耐性変異(rtL180M及びrtM204Vのアミノ酸置換)に加えて、rtA181Cのアミノ酸置換が伴うことにより、エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して1/16~1/122に低下した。

野生型HBV及びラミブジン耐性HBVに対するエンテカビル及びラミブジンの効力(*in vitro*)

HBV	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>a</sup>		相対効力 <sup>b</sup> (B/A)	耐性度 <sup>c</sup>
	エンテカビル(A)	ラミブジン(B)		
野生型(BAC-HBV WT) <sup>d</sup>	0.003	0.196	65	1
ラミブジン耐性(BAC-L180M/M204V) <sup>d</sup>	0.061	>100	>1640	20
野生型(CMV-HBV WT) <sup>e</sup>	0.001	0.139	139	1
ラミブジン耐性(CMV-L180M/M204V) <sup>e</sup>	0.029	>100	>3450	29
ラミブジン耐性(CMV-M204I) <sup>e</sup>	0.031	>100	>3230	31

a 各値は2~3試験の平均値を示す。

b エンテカビルのラミブジンに対する相対効力

c エンテカビルの野生型におけるEC<sub>50</sub>値に対する変異体におけるEC<sub>50</sub>値の比

d 組換えバキュロウイルスで発現させたHBV

e HBV発現プラスミドをトランスフェクトしたHepG2細胞

### 2. *In vivo* 試験

#### 1) 国内臨床成績

«[V.治療に関する項目 3.臨床成績 (5) 検証的試験 3) 安全性試験]参照»

#### 2) 海外臨床試験

エンテカビル耐性データの統合解析を実施した結果、本剤の治療期間中にエンテカビル耐性関連遺伝子変異であるrtA181Cのアミノ酸置換が1461例中5例に認められた。rtA181Cのアミノ酸置換は、ラミブジン耐性関連遺伝子変異(rtL180M及びrtM204Vのアミノ酸置換)の存在下においてのみ認められた。

## (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. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照≫

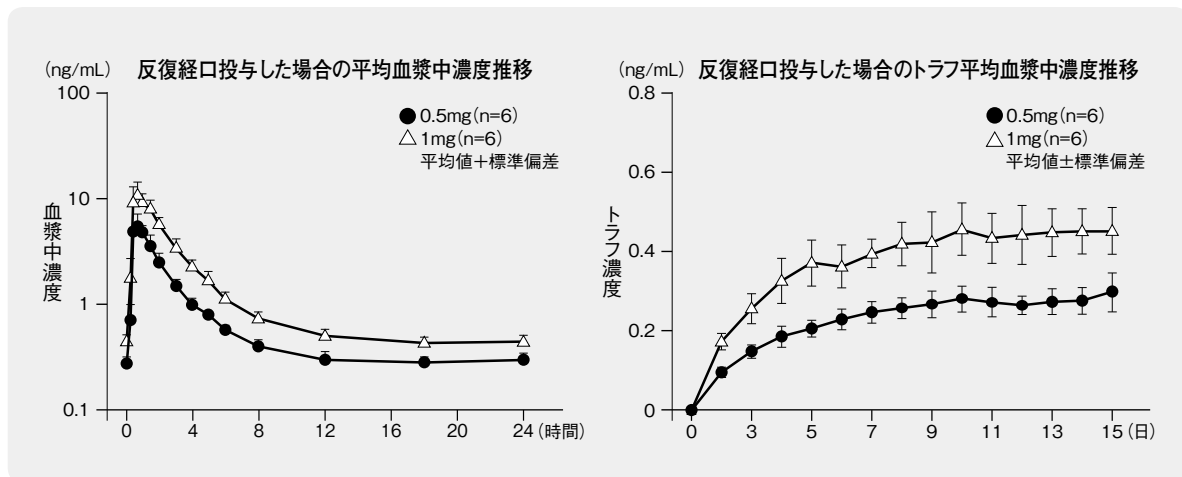
### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回経口投与試験<sup>21)</sup>

エンテカビル0.5mg又は1mgを健康成人男子に単回経口投与したところ、エンテカビルは速やかに吸収され、投与後0.5～1.5時間で最高血中濃度(C<sub>max</sub>)に到達した。C<sub>max</sub>の幾何平均値(CV)はそれぞれ3.53(21.5)ng/mL、9.87(26.6)ng/mLであった。

#### 2) 反復経口投与試験<sup>22)</sup>

エンテカビル0.5mg又は1mgを健康成人男子に1日1回14日間反復経口投与した時の定常状態におけるC<sub>max</sub>及び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日で定常状態に達し、累積係数は約2であった。定常状態におけるC<sub>max</sub>及び血漿中トラフ濃度(C<sub>min</sub>)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。



反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	幾何平均値 (変動係数)				算術平均値 ±標準偏差				中央値 (最小, 最大)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	Cl <sub>tot</sub> /F (mL/min)	Cl <sub>R</sub> (mL/min)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	尿中排泄率 (%)	累積係数	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
0.5mg (n=6)	6.4 (34.8%)	17.8 (7.4%)	468.7 (7.4%)	372.1 (17.1%)	0.3 ±0.03	79.8 ±8.6	1.8 ±0.1	96.6 ±20.3	0.63 (0.50, 1.00)
1mg (n=6)	11.6 (19.7%)	35.4 (8.1%)	470.5 (8.1%)	366.4 (8.8%)	0.5 ±0.06	78.0 ±3.8	1.5 ±0.2	83.3 ±19.0	0.75 (0.50, 1.50)

Cl<sub>tot</sub>/F=みかけの全身クリアランス

Cl<sub>R</sub>=腎クリアランス

C<sub>min</sub>=血漿中トラフ濃度



3)腎機能障害患者(参考:外国人データ)<sup>39)40)</sup>

血液透析及び持続携帯式腹膜透析(CAPD)患者を含む腎機能障害患者にエンテカビル1mgを単回経口投与し、その薬物動態を健康成人と比較した。その結果、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。

«[VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由]の項参照»

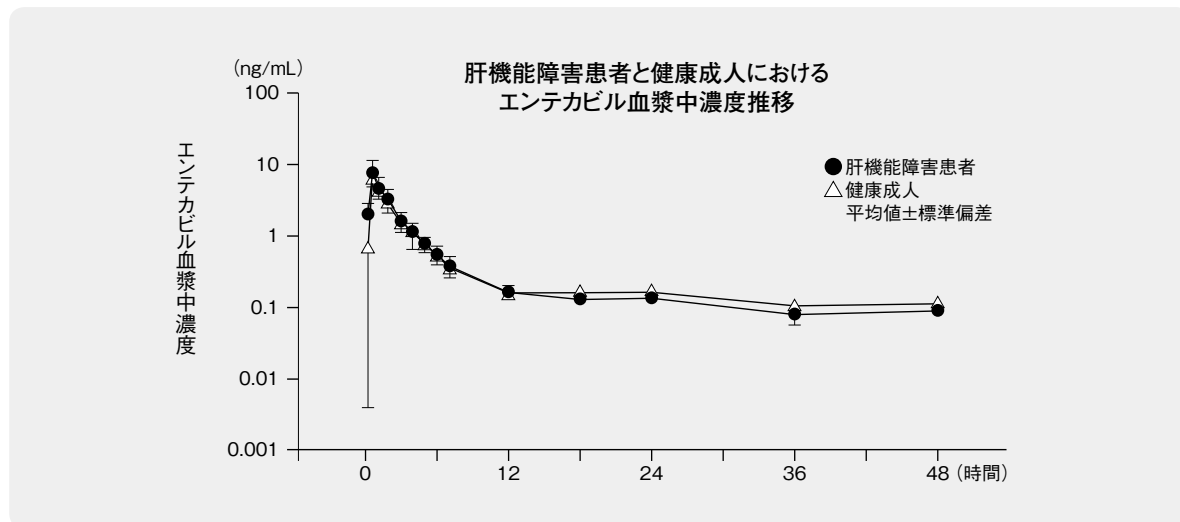
腎機能障害患者における1mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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 <sup>a</sup> (n=6)	重度 CAPD <sup>a</sup> (n=4)
C <sub>max</sub> (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 <sub>0-T</sub> (ng・h/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 <sub>R</sub> (mL/min)	平均値 ±標準偏差	383.2 ±101.8	197.9 ±78.1	135.6 ±31.6	40.3 ±10.1	NA	NA
Cl <sub>tot</sub> /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<sub>R</sub>=腎クリアランス Cl<sub>tot</sub>/F=みかけの全身クリアランス HD=血液透析 CAPD=持続携帯式腹膜透析 NA:データなし  
a 4時間のHDで投与量の約13%、投与後7日間にわたるCAPDで投与量の約0.3%が除去された。

4)肝機能障害患者(参考:外国人データ)<sup>41)</sup>

中等度から重度の肝機能障害患者(16例、Child-Pugh分類のB及びC)にエンテカビル1mgを単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人(16例)と同様であった。



肝機能障害患者と健康成人での薬物動態パラメータ

	幾何平均値(変動係数)			算術平均値±標準偏差			中央値 (最小, 最大)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-T</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率 (%)	Cl <sub>R</sub> (mL/min)	t <sub>max</sub> (h)
肝機能障害患者 (n=16)	8.52 (34.32%)	29.03 (26.90%)	26.82 (25.89%)	92.79 ±48.31	45.22* ±22.78	328.99* ±156.40	0.75 (0.50, 1.50)
健康成人 (n=16)	8.22 (29.91%)	31.28 (21.56%)	30.07 (22.45%)	92.10 ±14.51	52.77 ±15.21	374.23 ±133.16	0.75 (0.50, 2.00)

Cl<sub>R</sub>=腎クリアランス \* n=15

**5) 肝移植患者(参考: 外国人データ)<sup>30)</sup>**

肝移植患者におけるエンテカビルの安全性及び有効性は不明である。しかし、小規模のパイロット試験では、肝移植後シクロスポリン(5例)又はタクロリムス(4例)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低下によるものと考えられた。

«[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与とその理由]の項参照»

**6) 高齢者(参考: 外国人データ)<sup>42)</sup>**

健康な非高齢者(18~40歳, 27例)及び高齢者(65歳以上, 24例)を対象としてエンテカビル1mgを単回経口投与した結果、高齢者のAUCは非高齢者に比べ29.3%増大した。体重及びクレアチニンクリアランスで補正したAUCでは高齢者と非高齢者の差が小さくなったことから、高齢者におけるAUCの増大は、加齢に伴う腎機能低下が原因であると考えられた。

«[VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 9. 高齢者への投与]の項参照»

エンテカビルの薬物動態に及ぼす年齢の影響

パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (高齢者/非高齢者) (90%信頼区間)
	非高齢者 (n=27)	高齢者 (n=24)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.00	9.09	1.009 (0.896, 1.137)
C <sub>max</sub> (ng/mL): 体重, C <sub>cr</sub> で補正	8.95	9.15	1.021 (0.881, 1.184)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	30.19	39.05	1.293 (1.201, 1.393)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL): 体重, C <sub>cr</sub> で補正	32.26	36.31	1.125 (1.059, 1.196)

C<sub>cr</sub>=クレアチニンクリアランス

**7) 小児(参考: 海外データ)<sup>43)</sup>**

海外において、2歳以上18歳未満のヌクレオシド類縁体未治療のB型慢性肝炎(HBe抗原陽性)患者を対象とした無作為化プラセボ対照第3相臨床試験が進行中である。中間成績ではプラセボ群に対するエンテカビル群の有効性及び忍容性が示されている。

**(4) 中毒域**

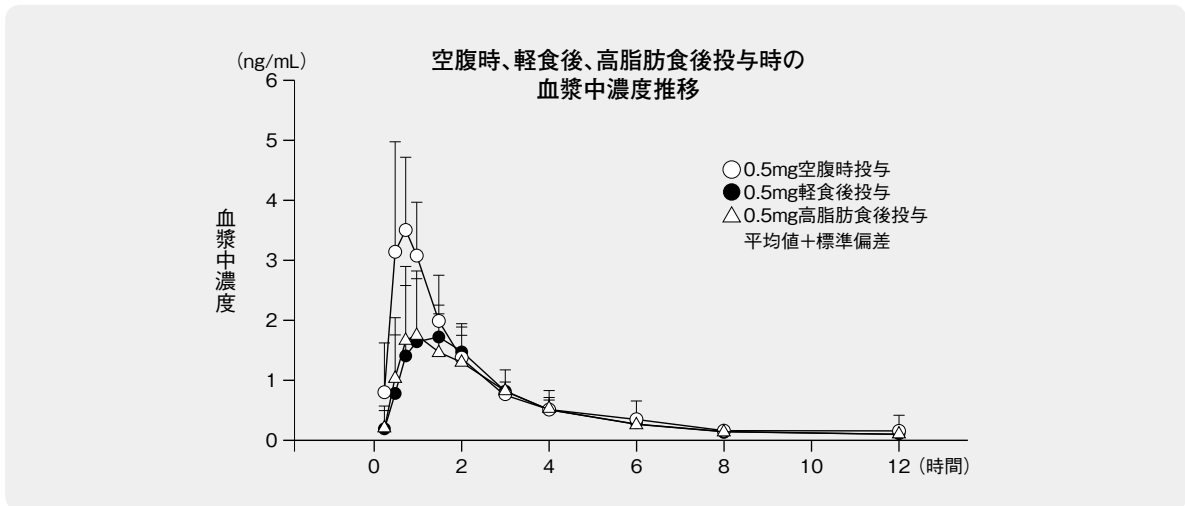
該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(参考: 外国人データ)<sup>44)</sup>

健康成人男子を対象にエンテカビル0.5mgを空腹時又は標準高脂肪食(945kcal、脂肪54.6g)後又は軽食(379kcal、脂肪8.2g)後に単回経口投与した場合、食後では空腹時に対し、吸収( $t_{max}$ )はわずかに遅延し、 $C_{max}$ が44~46%、AUCが18~20%低下したことから、食事により影響を受ける薬剤であることが確認された。

《「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照》



空腹時、軽食後、高脂肪食後投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与群(n=37)	幾何平均値	空腹時投与との比較 幾何平均値比(90%信頼区間)
$C_{max}$ (ng/mL)	空腹時	3.87	—
	軽食後	2.19	0.565(0.509, 0.628)
	高脂肪食後	2.09	0.540(0.485, 0.601)
$AUC_{0-72h}$ (ng・h/mL)	空腹時	12.69	—
	軽食後	10.14	0.799(0.769, 0.830)
	高脂肪食後	10.38	0.818(0.787, 0.850)

2) 併用薬の影響(参考: 外国人データ)<sup>45-47)</sup>

健康成人を対象にエンテカビル1mgとラミブジン150mg(30例)、アデホビルピボキシル10mg(26例)及びフマル酸テノホビルジシプロキシル300mg(34例)を併用した場合、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

エンテカビルは主に腎から排泄されるので、腎機能を低下させるような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、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。エンテカビルの薬物動態はCYP450による代謝を受ける薬剤、CYP450の誘導剤又は阻害剤との併用による影響を受けないものと考えられた。

《「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7.相互作用」の項参照》

(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<sup>(24)</sup>

国内試験におけるB型慢性肝炎患者(142例)の血漿中濃度成績を用いて、母集団薬物動態解析(PPK)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。

健康成人及びB型慢性肝炎患者における反復経口投与時の定常状態の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL) 平均値±標準偏差	$t_{max}$ (h) 中央値 (最小, 最大)	$AUC_{0-24h}$ (ng・h/mL) 平均値±標準偏差	$Cl_{tot}/F$ (mL/min) 平均値±標準偏差
健康成人	0.5	6	6.73±2.07	0.63(0.5, 1.0)	17.82±1.29	469.7±34.9
	1	6	11.83±2.46	0.75(0.5, 1.5)	35.52±2.83	471.8±38.8
B型慢性肝炎患者 <sup>a</sup>	0.5	72	3.60±0.46	— <sup>b</sup>	19.56±4.14	442.4±81.3
	1	38	7.26±0.64		38.34±6.55	447.7±79.3

a PPKモデル解析及びシミュレーションに基づき算出した。142例中0.1mg投与群32例を除く。

b PPKモデル解析では、 $t_{max}$ を約0.6時間に設定した。

なお、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PPK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( $p < 0.001$ )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。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

エンテカビルの各臨床薬理試験において、薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。

(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(参考: 外国人データ)<sup>(48)</sup>

健康成人男子(6例)を対象に $[^{14}C]$ -エンテカビル(放射能108.1 $\mu$ Ci)を含むエンテカビル1mg溶液を単回経口投与した時、生物学的利用率は70%以上であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>(21)</sup>

健康成人男子を対象にエンテカビル0.5mg(6例)又は1mg(6例)を単回経口投与した時の腎クリアランス( $Cl_R$ ) (変動係数)はそれぞれ505.59(11.8%)、357.22(66.4%)mL/minであった。

(6) 分布容積<sup>(21)</sup>

健康成人男子を対象にエンテカビル0.5mg(6例)又は1mg(6例)を単回経口投与した時の分布容積( $Vd\beta/F$ ) (変動係数)はそれぞれ2466.59(17.1%)L、2014.93(22.8%)Lであった。

(7) 血清蛋白結合率(*in vitro*)<sup>(49)</sup>

*In vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約13%(限外ろ過法)であった。

### 3.吸収(参考：外国人データ)<sup>48)</sup>

健康成人男子(6例)を対象に[<sup>14</sup>C]-エンテカビル(放射能108.1 $\mu$ Ci)を含むエンテカビル1mg溶液を単回経口投与した時、エンテカビル血漿中濃度は経口投与後速やかに増加し、 $t_{max}$ の中央値は1時間未満であった。

### 4.分布

#### (1)血液-脳関門通過性

該当資料なし。

(参考：ラット)<sup>50)</sup>

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-エンテカビル10mg/kgを単回経口投与し組織内分布を検討した結果、脳への移行が認められたことから、エンテカビルは血液-脳関門を通過すると考えられた。

#### (2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし。

(参考：ラット)<sup>51)</sup>

妊娠18日目の雌ラット(n=3)に[<sup>14</sup>C]-エンテカビル10mg/kgを単回経口投与した結果、[<sup>14</sup>C]-エンテカビルは胎盤を通過し、母動物よりも低い濃度で胎児の組織に広く移行した。

#### (3)乳汁中への移行性

該当資料なし。

(参考：ラット)<sup>51)</sup>

授乳期(分娩後7日目)の雌ラット(n=3)に[<sup>14</sup>C]-エンテカビル10mg/kgを単回経口投与した結果、[<sup>14</sup>C]-エンテカビルは乳汁に移行することが確認された。

#### (4)髄液への移行性

該当資料なし。

(参考：ラット)<sup>50)</sup>

雌雄ラットに[<sup>14</sup>C]-エンテカビル10mg/kgを単回経口投与し組織内分布を検討した結果、脳脊髄液に低濃度で移行した。

(5) その他の組織への移行性

エンテカビルの分布容積は体内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<sup>50)</sup>。

(参考：ラット)<sup>50)</sup>

雌雄ラットに<sup>14</sup>C]-エンテカビル10mg/kgを単回経口投与し組織内分布を検討した。その結果、<sup>14</sup>C]-エンテカビルは各種組織及び臓器に広く分布し、その分布は雌雄で類似していた。投与後1時間に大腸を除くすべての組織で最高濃度に達し、その後速やかに低下した。脳及び精巣を除いて、組織中濃度は投与後24時間までに各組織の最高濃度の10%以下まで低下した。

[<sup>14</sup>C]-エンテカビル(10mg/kg)を用いた組織分布

組織/臓器	[ <sup>14</sup> C]-エンテカビルの平均濃度 (ng equiv/g)、各n=3							
	1時間		4時間		8時間		24時間	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
副腎	4260	3670	1690	1200	841	725	309	226
膀胱	65600	7950	12400	3470	1630	532	274	228
血液	2290	2860	638	329	132	85.8	17.3	9.29
大腿骨(骨髄含まず)	3140	2410	1340	671	455	188	123	81.5
骨髄(大腿骨)	6880	24500	2160	1290	604	413	114	44.7
脳	251	245	251	165	183	156	143	120
脳脊髄液	112	69.5 <sup>b</sup>	28.9	9.21	—	—	—	—
両眼	781	681	298	188	101	123	58.4	37.2
脂肪	1620	1420	407	263	215	139	46.7	53.7
心臓	5130	3160	1360	904	799	633	489	365
腎臓	17000	16500	4380	3460	2520	1870	916	958
大腸(盲腸を含む)	8270	6870	12400	12900	10700	10300	416	449
肝臓	19300	20800	5320	3270	1920	1790	812	687
肺	6760	5720	2040	1320	778	614	327	328
リンパ節(腸間膜)	14100	12500	3420	2520	1310	841	225	237
筋肉(大腿)	2770	2250	1110	615	585	307	317	223
卵巣	/	3680	/	1040	/	475	/	219
脾臓	4320	3520	1670	1140	1020	765	456	406
下垂体	2930	2370	919	1040	699	561	362	161
血漿 <sup>a</sup>	2690	3850	750	465	145	101	22.5	24.9
前立腺	7560	/	5830	/	1690	/	357	/
唾液腺	4490	5180	1800	1270	953	832	507	507
皮膚(背部)	3080	3170	1300	846	657	428	182	114
小腸	61900	65300	14800	15900	1550	1350	366	328
脾臓	24300	23100	6710	4320	1510	1180	240	214
胃	7960	5190	1490	974	723	546	345	317
精巣	996	/	672	/	315	/	193	/
胸腺	9390	10700	7520	4510	2470	2120	319	250
甲状腺	3310	2790	1250	832	958	519	345	224
子宮	/	6040	/	1380	/	498	/	217

a ng equiv [<sup>14</sup>C]-エンテカビル/mL

b n=2の平均値(1匹のラットから脳脊髄液が採取できなかったため)

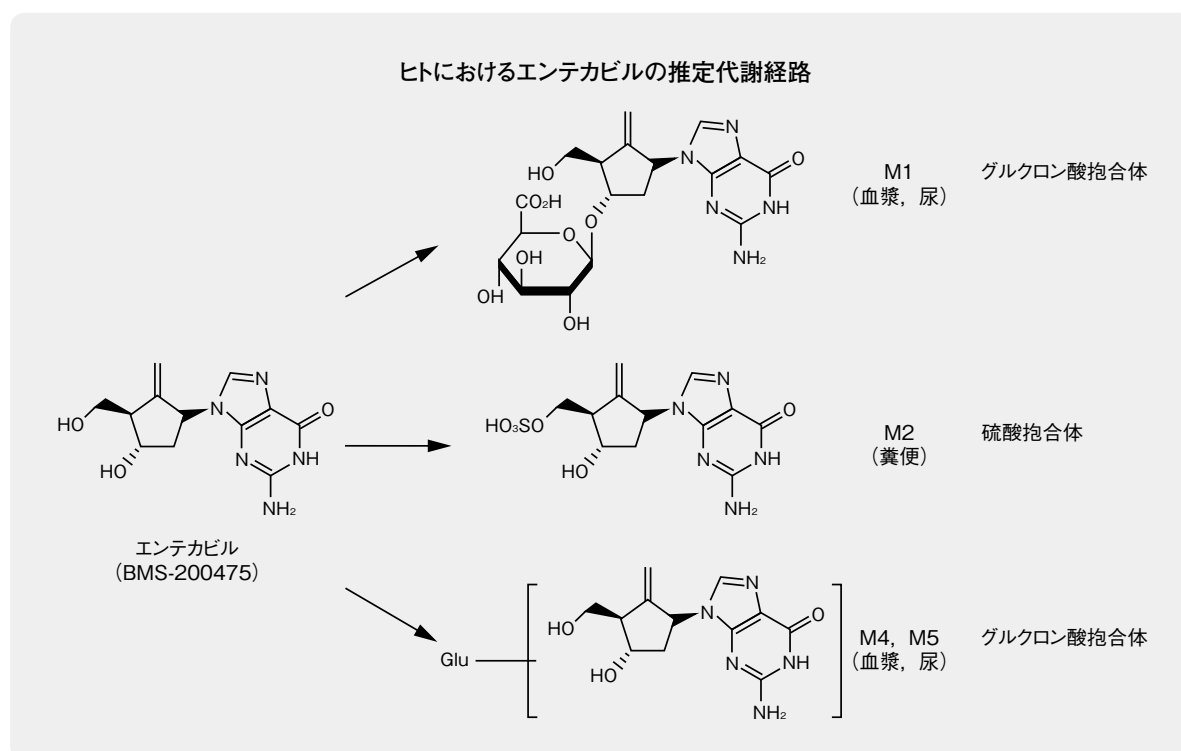
/ 該当せず

— 定量下限未満

## 5.代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路<sup>48)</sup>

エンテカビルの人における代謝経路は下図のように推定されている。エンテカビルはチトクロームP450 (CYP450)による酸化代謝を受けず、主な代謝物はグルクロン酸抱合体M1、M4、M5であった。エンテカビル1mgを外国人の健康成人男子に経口投与した試験では、1～2時間後の血漿中にはエンテカビル未変化体が70～79%、代謝物が20～29%認められた。投与後336時間までの排泄をみると、尿中では未変化体が87%、M1及びM5が約10%、また、糞便中では未変化体が66%、M2が15%であった。



### (2)代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種<sup>52-54)</sup>

エンテカビルはCYP450の基質ではなく、また本剤による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。

### (3)初回通過効果の有無及びその割合(参考:外国人データ)<sup>48)</sup>

健康成人男子(6例)を対象に<sup>14</sup>C-エンテカビル(放射能108.1μCi)を含むエンテカビル1mg溶液を単回経口投与した時、尿中未変化体の排泄率が高かったこと及び生成した代謝物が微量であったことから、顕著な肝初回通過効果を受けないと考えられた。

### (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし。

### (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

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。

### (2)排泄率<sup>22)</sup>

健康成人男子(各6例)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、定常状態における未変化体の尿中排泄率は78~80%であった。

### (3)排泄速度<sup>22)</sup>

健康成人男子(各6例)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、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。

## 7.トランスポーターに関する情報

エンテカビルは*in vitro*試験によりP-糖蛋白(P-gp)の基質ではないことが示唆されている<sup>55)</sup>。他のトランスポーターについては検討していないが、有機陰イオン及び陽イオントランスポーターやヌクレオシドトランスポーター等によって輸送される可能性も考えられる。一方、ヒトではラミブジン、アデホビル又はテノホビルとの間に相互作用は認められず、エンテカビルが生理的条件下で中性であり、構造的にプリンヌクレオシド類縁体であることが関与していると考えられる。

## 8.透析等による除去率(参考：外国人データ<sup>39)40)</sup>)

血液透析(6例)及び持続携帯式腹膜透析(CAPD)(4例)患者を含む腎機能障害患者にエンテカビル1mgを単回経口投与した試験において、4時間の透析で投与量の約13%、投与後7日間にわたる持続携帯式腹膜透析で投与量の約0.3%が除去された。

# 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。

### 解説

B型慢性肝炎に対する抗HBV薬の治療を終了した場合、増殖を抑制されていたウイルスが再増殖し肝炎が再燃する可能性があるため、以下に該当する場合には、患者の状態、検査値等の観察を十分に行い、必要に応じ本剤の再投与又は既存の治療法により適切に対処する必要がある。

#### 1. 本剤を含む抗HBV薬の投与を終了する場合

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。

#### 2. 効果が認められ抗HBV薬の投与を終了する場合又は患者の希望により投薬を中止する場合

投与終了後も慎重に経過を観察し、肝炎の再燃時には経過に応じて、本剤の再投与又は既存の治療法を考慮する。

海外臨床試験<sup>3)4)9)10)</sup>において、本剤投与終了後24週間の観察期間中に肝炎の悪化が認められている(下表)。本剤投与終了後の肝炎の悪化の大半は可逆的であるが、他の抗HBV薬において、投与終了後の肝炎の重度の増悪とそれによる死亡例の報告があることから、B型肝炎に対する治療を終了する場合の一般的な注意事項及び肝炎の再燃に対処可能な観察期間を米国添付文書及びCompany Core Data Sheet(CDDS)に準拠し「少なくとも数ヵ月間」として記載した。

投与終了後の観察期間における肝炎の悪化(海外臨床試験)

	ALT(GPT)上昇 ( $>10\times\text{ULN}$ (基準値上限)かつ $>2\times$ 参照値 <sup>a)</sup> )	
	エンテカビル	ラミブジン
ヌクレオシド類縁体未治療患者	28/476(6%)	43/417(10%)
HBe抗原陽性患者	4/174(2%)	13/147(9%)
HBe抗原陰性患者	24/302(8%)	30/270(11%)
ラミブジン不応患者	6/52(12%)	0/16(0%)

a 参照値は、投与前値または投与終了時の値のうち、いずれか低い方の値を指す。  
投与終了後から悪化までの中央値は本剤投与例で23週、ラミブジン投与例で10週であった。

## 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

### 解説

医薬品の一般的な注意事項。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与は行わないこと。

### 本剤の成分

有効成分	エンテカビル水和物
添加剤	結晶セルロース、クロスボビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール400及びポリソルベート80

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

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。

#### 解説

«[V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果]参照»

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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(【薬物動態】の項参照)。
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」、【薬物動態】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 <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。

#### 解説

«[V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量]参照»

## 5. 慎重投与とその理由

- (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>及び【薬物動態】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。]

### 解 説

- (1) <用法・用量に関連する使用上の注意とその理由>の項を参照。
- (2) 肝移植患者における本剤の安全性及び有効性は不明であるが、海外で実施された小規模のパイロット試験<sup>30)</sup>では、肝移植後シクロスポリン(5例)又はタクロリムス(4例)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低下によるものと推察される。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に本剤を投与する場合、本剤の投与開始前と投与中に患者の腎機能の観察を十分に行い、腎機能に応じて投与間隔の調節を行う必要がある。
- (3) 国内臨床試験では肝硬変患者における本剤の有効性・安全性は確認されていないが、再審査期間中の使用成績調査等における非代償性肝硬変患者への本剤使用に関する情報が得られ記載した。なお、海外では非代償性肝硬変患者に対する試験<sup>89)</sup>が終了している。

## 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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(3.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旨を患者に説明すること。

### 解説

- (1)B型慢性肝疾患の治療における抗ウイルス薬の一般的な注意事項である。本剤の投与に際しては、投与中のみならず投与終了後も十分な経過観察を行い、経過に応じて適切な処置が必要となるため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。
- (2)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ため、腎機能を低下させる薬剤又は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必要がある。
- (3)本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、肝機能の状態を十分に観察する必要がある。
- (4)抗HIV薬を投与されていないHIV/HBV重複感染患者に対して、B型肝炎の治療を目的に本剤を投与すると薬剤耐性のHIVが発現する可能性がある。
- (5)抗HBV薬に共通する注意事項である。  
本剤投与により他者へのHBV感染が避けられることは証明されていないことを患者に十分説明する必要がある。

## 7.相互作用

### (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

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(【薬物動態】の項参照)。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。

### 解説

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ので注意すること。エンテカビルは、P-gpの基質、チトクロームP450(CYP450)酵素の基質ではなく、CYP450の阻害剤及び誘導剤としても作用しないため、P-gpによって輸送される薬剤、CYP450により代謝される薬剤、CYP450を阻害又は誘導する薬剤、基質となる薬剤との相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

なお、HIV/HBV混合感染患者等、臨床上本剤と併用する可能性のあるラミブジン、アデホビルピボキシル又はフマル酸テノホビルジプロキシルについては、臨床試験において併用時に薬物動態学的な相互作用は認められなかった<sup>45-47)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要(承認時まで)

#### <国内臨床試験>

国内で実施した臨床試験において、本剤0.1mg(承認外用量)、0.5mgを1日1回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者134例中17.2%に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は頭痛(5.2%)、下痢(2.2%)、鼻咽頭炎(1.5%)等であった。また、副作用としての臨床検査値の異常は、15.7%に認められ、主なものは、リパーゼ増加(6.0%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ブドウ糖増加(3.0%)、AST(GOT)上昇(2.2%)、血中ビリルビン増加(1.5%)、血中アミラーゼ増加(1.5%)、尿中蛋白陽性(1.5%)等であった。

なお、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times\text{ULN}$ (基準値上限)かつ $>2\times$ 投与前値)が4.5%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が4.5%、アミラーゼ( $>3\times$ 投与前値)が0.7%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が0.7%であった。

また、国内で実施した臨床試験において、本剤0.5mg、1mgを1日1回投与されたラミブジン不応の患者84例中29.8%に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎(8.3%)、頭痛(4.8%)、下痢(2.4%)、背部痛(2.4%)、不眠症(2.4%)等であった。また、副作用としての臨床検査値の異常は、26.2%に認められ、主なものは、リパーゼ増加(13.1%)、ALT(GPT)上昇(8.3%)、AST(GOT)上昇(6.0%)等であった。

なお、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times\text{ULN}$ かつ $>2\times$ 投与前値)が3.6%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が3.6%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が1.2%であった。

#### <海外臨床試験>

海外で実施した臨床試験において、本剤0.5mgを1日1回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者679例中、中等度以上の副作用は不眠症(1%未満)、頭痛(2%)、浮動性めまい(1%未満)、傾眠(1%未満)、悪心(1%未満)、下痢(1%未満)、消化不良(1%未満)、嘔吐(1%未満)、疲労(1%)等であった。また、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times\text{ULN}$ かつ $>2\times$ 投与前値)が2%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が5%、ALT(GPT)( $>2\times$ 投与前値)かつ総ビリルビン( $>2\times\text{ULN}$ かつ $>2\times$ 投与前値)が1%未満、アルブミン( $<2.5\text{g/dL}$ )が1%未満、アミラーゼ( $>3\times$ 投与前値)が2%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が12%、血小板数( $<50,000/\text{mm}^3$ )が1%未満であった。

また、海外で実施した臨床試験において、本剤1mgを1日1回投与されたラミブジン不応の患者183例中、中等度以上の副作用は頭痛(4%)、下痢(1%)、消化不良(1%)、疲労(3%)等であった。また、治療中に発現した肝機能に関連する臨床検査値異常は、ALT(GPT)( $>10\times\text{ULN}$ かつ $>2\times$ 投与前値)が2%、ALT(GPT)( $>3\times$ 投与前値)が4%、ALT(GPT)( $>2\times$ 投与前値)かつ総ビリルビン( $>2\times\text{ULN}$ かつ $>2\times$ 投与前値)が1%未満、アミラーゼ( $>3\times$ 投与前値)が2%、リパーゼ( $>3\times$ 投与前値)が18%、血小板数( $<50,000/\text{mm}^3$ )が1%未満であった。

### 解 説

国内及び海外の臨床試験成績についてそれぞれ概要を記載した。

#### <国内臨床試験>

ヌクレオシド類縁体未治療患者134例(エンテカビル0.1mg、0.5mgを1日1回投与)及びラミブジン不応患者84例(エンテカビル0.5mg、1mgを1日1回投与)において認められた中等度以上(WHO毒性グレード2-4)の主な副作用とその発現頻度を記載した。

また、治療中に発現した肝機能に関する臨床検査値異常について記載し、注意喚起した。

#### <海外臨床試験>

米国添付文書及びCCDSに基づき記載した。

国内の臨床試験で発現していない副作用で、米国添付文書及びCCDSに記載されている消化不良、嘔吐、疲労は海外臨床成績の項に反映した。



## (2) 重大な副作用と初期症状

### 1) 肝機能障害(頻度不明\*):

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。

\*: 発現率は、自発報告のため頻度不明

#### 解説

本剤投与中に治療反応(HBV DNA量の減少など)に関連した肝機能検査値の上昇が発現することが報告されているが、一方で、本剤との因果関係が否定できない症例も報告されたことから、「重大な副作用」の項へ「肝機能障害」を追記し、注意喚起することとした。

### 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、本剤投与終了後の観察期間中にALT(GPT)上昇(>10×ULNかつ>2×参照値(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、本剤投与終了後の観察期間中にALT(GPT)上昇(>10×ULNかつ>2×参照値)が12%(6/52)の患者に認められた。

#### 解説

投与終了後の肝炎の悪化については、警告の項で注意喚起しているが、更に「重大な副作用」の項に記載し注意喚起した。国内臨床試験では投与終了後24週間の観察を行った患者が少なく(ヌクレオシド類縁体未治療患者2例、ラミブジン不応患者2例)、投与後の肝炎の悪化の発現率について具体的に記載するのに十分なデータがない。そのため、ヌクレオシド類縁体未治療の患者を対象とした海外臨床試験に基づき、本剤投与終了後の観察期間中に認められたALT(GPT)上昇(>10×ULNかつ>2×参照値)の発現率6%(28/476)を記載し、HBe抗原陽性の患者(2%)・HBe抗原陰性の患者(8%)の発現率をそれぞれ示した。

なお、ラミブジン不応の患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与終了後の観察期間中にALT(GPT)上昇(>10×ULNかつ>2×参照値)が12%(6/52)の患者に認められている。ラミブジン不応患者では、治療終了基準に合致した患者数が52例と少なく、発現率としては明確なものではないが、数値を記載した(【警告】、〈用法・用量に関連する使用上の注意とその理由〉の項参照)。

### 3) アナフィラキシー様症状:

アナフィラキシー様症状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。

#### 解説

国内でアナフィラキシー様症状が報告されていることから記載した。



**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。

**解 説**

本剤の市販後において乳酸アシドーシスが収集され、CCDSに追記されたことから、「重大な副作用(類薬)」に記載していた「乳酸アシドーシス」を「重大な副作用」へ移行し、注意喚起を行うこととした。

**重大な副作用(類薬)****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。

**解 説**

他のヌクレオシド類縁体の単独又は抗HIV薬との併用療法において、脂肪沈着による重度の肝腫大が報告されているため、類薬の重大な副作用として設定した。

(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。

	ヌクレオシド類縁体未治療患者	ラミブジン不応患者
胃腸障害		
下痢	6.0%	3.6%
悪心	4.5%	6.0%
便秘	3.7%	2.4%
上腹部痛	3.0%	2.4%
全身障害及び投与局所様態		
倦怠感	1.5%	14.3%
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3.0%	13.1%
筋骨格系及び結合組織障害		
筋硬直	2.2%	3.6%
神経系障害		
頭痛	14.2%	20.2%
浮動性めまい	3.0%	3.6%
皮膚及び皮下組織障害		
発疹*		頻度不明
脱毛*		頻度不明
臨床検査		
AST(GOT)上昇	3.7%	9.5%
ALT(GPT)上昇	3.7%	8.3%
血中ビリルビン増加	6.0%	10.7%
血中アマラーゼ増加	10.4%	11.9%
リパーゼ増加	10.4%	19.0%
血中ブドウ糖増加	6.0%	9.5%
血中乳酸増加	23.1%	17.9%
BUN上昇	6.7%	9.5%
尿潜血陽性	4.5%	7.1%
尿中白血球陽性	3.0%	8.3%
白血球数減少	8.2%	15.5%
好酸球数増加	0.7%	7.1%

注) 副作用(全てのグレード)の発現率  
\* : 発現率は、自発報告のため頻度不明

解 説

国内の臨床試験成績に基づき設定した。

ヌクレオシド類縁体未治療患者134例(エンテカビル0.1mg、0.5mgを1日1回投与)における発現頻度とラミブジン不応患者84例(エンテカビル0.5mg、1mgを1日1回投与)における発現頻度を記載した。

また、市販直後調査の結果を受けて、「皮膚及び皮下組織障害」の項に「発疹」、「脱毛」を記載した(発現率は、自発報告のため頻度不明)。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験 中等度(グレード2)以上の自他覚症状にかかわる副作用

	例数 (%)			
	ヌクレオシド類縁体未治療患者		ラミブジン不応患者	
投与量	0.1mg*	0.5mg	0.5mg	1mg
例数	n=66	n=68	n=41	n=43
発現例数	14(21.2)	9(13.2)	11(26.8)	14(32.6)
眼障害	1( 1.5)			
眼充血	1( 1.5)			
胃腸障害	4( 6.1)	4( 5.9)	2( 4.9)	3( 7.0)
腹部不快感		1( 1.5)		
腹痛		1( 1.5)		
上腹部痛		1( 1.5)		1( 2.3)
便秘	1( 1.5)			
下痢	2( 3.0)	1( 1.5)	1( 2.4)	1( 2.3)
胃潰瘍		1( 1.5)		
歯肉炎			1( 2.4)	
口唇乾燥		1( 1.5)		
悪心		1( 1.5)		
胃不快感	1( 1.5)			
口内炎				1( 2.3)
全身障害及び投与局所様態		1( 1.5)		1( 2.3)
胸痛				1( 2.3)
倦怠感		1( 1.5)		
感染症及び寄生虫症	1( 1.5)	3( 4.4)	5(12.2)	5(11.6)
慢性副鼻腔炎				1( 2.3)
単純ヘルペス			1( 2.4)	
鼻咽頭炎	1( 1.5)	1( 1.5)	4( 9.8)	3( 7.0)
白癬感染		1( 1.5)		
咽喉頭炎				1( 2.3)
ヘルペス眼感染		1( 1.5)		
代謝及び栄養障害		1( 1.5)		
糖尿病		1( 1.5)		
筋骨格系及び結合組織障害	1( 1.5)		1( 2.4)	3( 7.0)
関節痛				1( 2.3)
背部痛			1( 2.4)	1( 2.3)
単関節炎	1( 1.5)			
筋骨格硬直				1( 2.3)
神経系障害	6( 9.1)	3( 4.4)	2( 4.9)	3( 7.0)
浮動性めまい			1( 2.4)	
味覚異常		1( 1.5)		
頭痛	5( 7.6)	2( 2.9)	1( 2.4)	3( 7.0)
片頭痛	1( 1.5)			
精神障害			1( 2.4)	1( 2.3)
うつ病			1( 2.4)	
不眠症			1( 2.4)	1( 2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			1( 2.4)	1( 2.3)
アレルギー性鼻炎				1( 2.3)
アレルギー性気管支炎			1( 2.4)	
皮膚及び皮下組織障害	3( 4.5)	3( 4.4)	3( 7.3)	
ざ瘡			1( 2.4)	
皮膚嚢腫			1( 2.4)	
皮膚炎	1( 1.5)			
アトピー性皮膚炎	1( 1.5)			
湿疹	1( 1.5)			
紅斑		1( 1.5)	1( 2.4)	
結節性紅斑		1( 1.5)		
そつ痒症		1( 1.5)		

\* 0.1mg: 承認外用量

国内臨床試験 中等度(グレード2)以上の臨床検査値症状にかかわる副作用

	例数 (%)			
	ヌクレオシド類縁体未治療患者		ラブリジン不応患者	
投与量	0.1mg*	0.5mg	0.5mg	1mg
例数	n=66	n=68	n=41	n=43
発現例数	11(16.7)	10(14.7)	13(31.7)	9(20.9)
消化管検査	4( 6.1)	4( 5.9)	6(14.6)	6(14.0)
血中アミラーゼ増加	2( 3.0)		1( 2.4)	
リパーゼ増加	4( 6.1)	4( 5.9)	5(12.2)	6(14.0)
血液学的検査(血液型検査を含む)	1( 1.5)		1( 2.4)	
好中球数減少	1( 1.5)			
血小板数減少			1( 2.4)	
白血球数減少	1( 1.5)			
肝胆道系検査	4( 6.1)	3( 4.4)	4( 9.8)	4( 9.3)
ALT(GPT)上昇	3( 4.5)	2( 2.9)	4( 9.8)	3( 7.0)
AST(GOT)上昇	2( 3.0)	1( 1.5)	3( 7.3)	2( 4.7)
血中ビリルビン増加	1( 1.5)	1( 1.5)		1( 2.3)
代謝、栄養学的及び血液ガス検査	1( 1.5)	3( 4.4)	1( 2.4)	
血中ブドウ糖増加	1( 1.5)	3( 4.4)	1( 2.4)	
腎尿路系検査及び尿検査	2( 3.0)	2( 2.9)	3( 7.3)	
尿中ブドウ糖陽性		1( 1.5)		
尿中血陽性		1( 1.5)	1( 2.4)	
尿中赤血球陽性		1( 1.5)		
尿中白血球陽性	1( 1.5)		1( 2.4)	
尿中蛋白陽性	1( 1.5)	1( 1.5)	1( 2.4)	

\* 0.1mg: 承認外用量

(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

国内臨床試験における投与前ALT値で分類したALTフレアの発現状況

ALTフレア	例数 (%)	
	ALT<2.6×基準値上限 (97例)	ALT≥2.6×基準値上限 (121例)
ALTフレア単独	2(2.1)	7(5.8)
ALTフレア+非代償性肝障害の臨床症状、 臨床検査値異常	0	0
非代償性肝障害の臨床症状	0	0
臨床検査値異常	0	0

(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

**8. 副作用**

**(2) 重大な副作用と初期症状**

**3) アナフィラキシー様症状：**

アナフィラキシー様症状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。

**解説**

≪「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)及び8.副作用 (2)重大な副作用と初期症状」参照≫

## 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。

### 解 説

海外で実施された試験<sup>35)</sup>において、年齢がエンテカビルの薬物動態に及ぼす影響は、健康な非高齢者及び高齢者における1mg単回経口投与後に評価された。エンテカビルのAUCは、非高齢者に比べ高齢者において29.3%増大した。高齢者と非高齢者のこの曝露量の相違は腎機能の差に起因するものと考えられたことから記載した。

なお、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため、投与間隔の選択に注意し、腎機能をモニタリングすることを注意喚起した。

## 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1mg投与時の曝露量のそれぞれ180倍及び883倍に相当する。]

2)妊娠の可能性の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。]

### 解 説

#### (1)妊婦への投与

1)本剤の高用量投与により、ラット及びウサギの胚・胎児発生に影響が認められたことから、米国添付文書及びCCDSに基づき記載した。

2)胎児の発育に影響を及ぼすおそれがあるため、妊娠の可能性のある婦人に対しては避妊するよう指導する必要があることから、類薬を参考に記載した。

3)米国添付文書及びCCDSに基づき記載した。

#### (2)授乳婦への投与

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が、ヒトの乳汁中に分泌されるかは不明である。米国添付文書及びCCDSに基づき記載した。

## 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)。

### 解 説

小児を対象とした臨床試験を実施していないため、これらの患者に対する本剤の安全性は確立していない。

## 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。

### 解 説

海外において過量投与が報告されていることから記載した。過量投与がみられた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。健康成人を対象として海外で実施した第I相単回投与試験(AI463-001)では最高40mg、第I相反復投与試験(AI463-002)では、最高20mg/日を14日間投与したが、安全性について特記すべき所見は認められなかった。

## 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)。

### 解 説

「PTPシートの誤飲対策について(平成8年3月27日付 日薬連発第240号)」に従い、PTPで包装した医薬品共通の注意事項として記載した。

## 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2.6mg/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。

### (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、精巢の変化は認められなかった。

### 解 説

米国添付文書及びCCDSに基づき記載した。

## 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 *In vitro* 試験<sup>56-59)</sup>

評価対象となる組織	系統	濃度 ( $\mu\text{M}$ )	特記すべき所見
受容体/ イオンチャネル/ 酵素試験	マウス、ラット、モルモット、 ウサギ又はヒトの受容 体、イオンチャネル及び 酵素	10又は100 (2.8, 28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Phencyclidine受容体へのtenocyclidine結合を中等度 に(44%)阻害したが、その他の受容体及び酵素系に著 明な影響なし。 100 $\mu\text{M}$ (ヒトに1mgを投与した場合の $C_{\text{max}}$ の3,000 倍以上)の濃度で明らかな作用なし。
hERG	ヒト胎児腎(HEK293) 細胞	3, 10, 30 (0.8, 2.8, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	30 $\mu\text{M}$ (ヒトに1mgを投与した場合の $C_{\text{max}}$ の約1,000 倍)までの濃度でhERG電流に影響なし。
Caチャネル (パッチクランプ法)	イヌ心室筋細胞	30 (8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	30 $\mu\text{M}$ (ヒトに1mgを投与した場合の $C_{\text{max}}$ の約1,000 倍)の濃度でL型Caチャネル電流に影響なし。
ブルキンエ線維	イヌ又はウサギ摘出ブル キンエ線維	3, 10, 30 (0.8, 2.8, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	30 $\mu\text{M}$ (ヒトに1mgを投与した場合の $C_{\text{max}}$ の約1,000 倍)までの濃度で影響なし。

### *In vivo* 試験<sup>60-62)</sup>

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	用量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	特記事項
中枢神経系	ラット/SD	経口/ 単回投与	0, 0.5, 2, 8	♂/6	FOB*試験において8mg/kg(ヒトに 1mgを反復経口投与した場合の定常 状態におけるAUCの約190倍の曝露 量)まで一般症状・行動に影響なし。
				♂/10	8mg/kg(ヒトに1mgを反復経口投与 した場合の定常状態におけるAUCの約 190倍の曝露量)まで自発運動量に影 響なし。
				♂/10	8mg/kg(ヒトに1mgを反復経口投与 した場合の定常状態におけるAUCの約 190倍の曝露量)まで体温に影響なし。
心血管系/ テレメトリー法	覚醒イヌ/ ビーグル	経口/ 単回投与	0, 0.1, 0.3, 1	♂/4	1mg/kg(ヒトに1mgを反復経口投与 した場合の定常状態におけるAUCの約 100倍の曝露量)まで血圧、心拍数、心 電図に影響なし。
呼吸器系/ プレチスモグラフィ法	ラット/SD	経口/ 単回投与	0, 0.5, 2, 8	♂/6	8mg/kg(ヒトに1mgを反復経口投与 した場合の定常状態におけるAUCの約 190倍の曝露量)まで呼吸回数、1回 呼吸量、分時換気量に影響なし。

\* 機能観察総合評価法

(4) その他の薬理試験<sup>63)</sup>

一般薬理試験では、観察された一過性の協調運動障害を除いて、エンテカビルの影響は認められなかった。

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	用量(mg/kg)	性別/ 一群の例数	特記事項
中枢神経系	マウス/ Kunming	経口/ 7日間反復投与	0, 2, 4, 8	♂ ♀ /12	自発運動に影響なし。
				♂ ♀ /12	初回投与時に協調運動の障害が観察されたが、3日目の投与以降は影響なし。
消化器系	マウス/ Kunming	経口/ 単回投与	0, 2, 4, 8	♂ ♀ /10	消化管輸送能に影響なし。
心血管系 及び呼吸器系	麻酔イヌ/ Mixed- breed	経口/ 単回投与	0, 0.5, 1, 2	♂ ♀ /6 (対照群のみ) 2	血圧、心拍数、心電図、呼吸回数、呼吸振幅に影響なし。

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>64)65)</sup>

マウス及びラットの単回経口投与試験では、投与量200mg/kgまでは忍容性がみられたが、1000mg/kg以上では下表に示す毒性が認められた。

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与剤形)	投与量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記事項
マウス/CD-1	経口 ( 1%Avicel®/ 0.25%Methocel® 懸濁液 )	0	♂ ♀ /5	200	1000	≥200mg/kg: 一過性体重減少 1000mg/kg: ♂ 1例死亡 5000mg/kg: ♂ 4例、♀ 全例死亡 中等度の精上皮変性 脾臓で軽度ないし中等度のリンパ枯渇 脾臓・精巣の病理所見とこれら器官 の肉眼的な萎縮には関連性あり。
ラット/SD		40 200 1000 5000				

(2) 反復投与毒性試験<sup>66-74)</sup>

主要な反復投与毒性試験から得られた無毒性量、最小毒性量及び最大耐量での動物の曝露量と、ヒト0.5mg及び1mg投与における曝露量の比較(AUC比)は下表のとおりである。

動物種/系統	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)		ヒトの曝露量比(AUC)	
			最小毒性量	最大耐量	0.5mg投与	1mg投与
マウス/CD-1	経口/ 6か月間	0.2, 1, 5, 10, 20	最小毒性量	0.2	22倍	12倍
			最大耐量	5	82倍	46倍
ラット <sup>a</sup> /SD	経口/ 6か月間	0.02, 0.08, 0.3, 0.6, 3, 15	最小毒性量	0.02	1倍未満	1倍未満
			最大耐量	≤15 (♂)	476倍以下	269倍以下
				≥15 (♀)	233倍以上	132倍以上
イヌ/ビーグル	経口/ 3か月間	0.1, 0.3, 3, 30/15, 15	無毒性量	0.1	23倍	13倍
			最大耐量	15	4544倍	2562倍
サル/カニクイザル	経口/ 1年間	0.4, 4, 40	無毒性量	40 <sup>b</sup>	242倍	136倍
			最大耐量	>40	242倍以上	136倍以上

a 雌ラットの曝露量に基づく曝露量比

b サルは40mg/kgで臨床病理学的パラメータに軽微な変化がみられたのみであることから、無毒性量を40mg/kgとした。

毒性試験で得られたエンテカビルの全身曝露量はラットを除き、ヒトに対して妥当かつ十分な安全域を示すものと考えられた。

最長6か月間のマウス及びラット反復投与毒性試験では、最低投与量まで肝細胞変性が観察されたため無毒性量を算出できなかったが、イヌ及びサルではげっ歯類よりも十分に高い曝露量でも肝細胞変性が観察されなかったことから、肝臓に対する影響はげっ歯類に特有なものと考えられた。また、最低投与量での肝細胞変性は軽微であり、げっ歯類の2年間投与ががん原性試験では肝細胞変性は観察されなかった。

イヌの反復投与毒性試験における主要な所見は中枢神経炎症であったが、この変化は可逆的であり、無毒性量及び閾値用量(最小毒性量)でのイヌの全身曝露量は、ヒトの1日投与量0.5mgでの臨床曝露量と比較して、それぞれ23倍及び90倍、1mgでの臨床曝露量と比較して13倍及び51倍であった。マウス、ラット及びサルでは観察されなかったこと、イヌの脳脊髄液中の薬物濃度は他の動物と比較して低いと推察されることから、ビーグル犬に特有な自然発生病変(Beagle pain syndrome : 脳髄膜特発性多発性動脈炎)と考えられた。

サルの1年間投与試験では最高投与量40mg/kgまで忍容性が良好であり、無毒性量での全身曝露量はヒトの0.5mg投与時の臨床曝露量の242倍、1mg投与時の臨床曝露量の136倍であった。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験において、エンテカビル高用量投与により、ラット及びウサギの胚・胎児発生に影響が認められた。ラットでは母動物に毒性を発現する用量で胚・胎児毒性が発現した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>75) 76)</sup>

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与剤形)	投与時期	投与量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	無毒性量 (mg/kg/day)	特記事項
ラット/SD	経口 (蒸留水) (pH10)	交配前2週 から妊娠 7日目	0, 0.3, 3, 30 <sup>a</sup>	♀/25	F <sub>0</sub> ♀一般毒性・ 生殖毒性: 30 F <sub>1</sub> 胎児: 30	母毒性: いずれの投与量でも投薬に起因する変化はみられなかった。 性周期、交配率、及び受胎能あるいは次世代の初期胚発生に投与量30mg/kgまで影響は認められなかった。
ラット/SD	経口 (蒸留水) (pH10)	交配前4週 から交配確認 まで	0, 0.1, 1, 10	♂/25	F <sub>0</sub> ♂一般毒性: 1 生殖毒性: 10 F <sub>1</sub> 胎児: 10	10mg/kg: 体重減少及び増加抑制が認められた。 いずれの投与量においても交配率、受胎能あるいは次世代の初期胚発生に影響は認められなかった。精巣・精巣上体・前立腺・精嚢重量及び精子の運動及び形態、精子数にも影響は認められなかった。

a 先に実施したエンテカビルの胚・胎児発生に関する試験で胚致死作用が認められたことから、最高用量は30mg/kg/dayとした。

妊娠ラット胚・胎児発生に関する試験<sup>77)</sup>

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与剤形)	投与時期	投与量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	無毒性量 (mg/kg/day)	特記事項
ラット/SD	経口 (1%Avicel®/ 0.25%Methocel® 懸濁液)	妊娠6~ 15日	0 2 20 200	♀/21 ♀/20 ♀/20 ♀/18	F <sub>0</sub> ♀一般毒性・ 生殖毒性: 2 F <sub>1</sub> 胎児: 2	20及び200mg/kg: 母動物の体重減少及び体重増加抑制、生存胎児数の減少を伴う胚・胎児死亡(吸収胚)数増加。 200mg/kg: 母動物の摂餌量減少、排糞の減少又は無便、1例死亡。胎児体重低下、尾の奇形(狭窄尾、曲尾、短尾、鈍端尾、無尾)、椎骨の奇形(二分椎弓)、椎骨・胸骨分節・指趾骨の骨化遅延、過剰腰椎、過剰肋骨。

妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する試験<sup>78)</sup>

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与剤形)	投与時期	投与量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	無毒性量 (mg/kg/day)	特記事項
ウサギ/ New Zealand White	経口 (1%Avicel®/ 0.25%Methocel® 懸濁液)	妊娠6~ 18日	0 1 4 16	♀/19 ♀/18 ♀/19 ♀/19	F <sub>0</sub> ♀一般毒性: 16 生殖毒性: 4 F <sub>1</sub> 胎児: 4	16mg/kg: 胚・胎児死亡(吸収胚)数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少、母動物では全受胎産物の約半数が吸収胚であった。胎児で舌骨の骨化遅延及び第13肋骨の発現頻度上昇がみられた。

ラットにおける出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験<sup>79)</sup>

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与剤形)	投与時期	投与量 (mg/kg)	性別/ 一群の例数	無毒性量 (mg/kg/day)	特記事項
ラット/SD	経口 (脱イオン水 (pH10)/溶液)	妊娠6～ 哺育20日	0 0.3 3 30	♀/23 ♀/25 ♀/23 ♀/25	F <sub>0</sub> ♂一般毒性:3 生殖毒性:30 F <sub>1</sub> ♂♀:30	30mg/kg:母動物で妊娠期間中に一過性で軽度の体重増加抑制がみられたのみである。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性<sup>80)81)</sup>

マウス及びラットで実施したがん原性試験において、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、イヌ及びサルではこのような変化は観察されていない。これ以外に、マウス及びラットではヒト1mg投与時の曝露量のそれぞれ40～42倍及び24～35倍の曝露量で、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、ならびに雌ラットの肝腺腫及び肝癌の発生率が上昇した。雄マウスの肺腺腫は、臨床曝露量の3倍(1mg投与時)～5倍(0.5mg投与時)、それ以外の腫瘍については臨床曝露と比べ24～75倍で認められた。

2) 変異原性(遺伝毒性)<sup>82-87)</sup>

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なかった。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た。

3) 肝細胞ミトコンドリア毒性<sup>88)</sup>

抗ウイルス性ヌクレオシド類縁体はミトコンドリア毒性を引き起こす可能性があることから、HepG2ヒト肝癌細胞を用いて、エンテカビル及び核酸系抗ウイルス剤3剤〔fialuridine(本邦未承認)、ジドブジン、ラミブジン〕のミトコンドリア毒性について *in vitro* 試験を実施した。2日間曝露では4剤いずれも細胞生存性に影響を及ぼさなかったが、fialuridine及びジドブジンでは濃度依存的な乳酸産生の増加及び細胞内ATPの減少がみられ、ミトコンドリアの酸化的代謝阻害が認められた。5日間曝露後には、4剤すべてが細胞生存性に障害を及ぼし、濃度依存的な著しいLDH漏出、細胞内総蛋白含量の減少、乳酸及びATPの減少が認められた。電子顕微鏡検査の結果、fialuridine及びジドブジンは5日間曝露後にミトコンドリア数の増加を誘発したが、エンテカビルとラミブジンはミトコンドリア数の増加を誘発しなかった。以上の成績から、fialuridine及びジドブジンは *in vitro* で酸化的ミトコンドリア呼吸を選択的に阻害して代償性にミトコンドリア増殖を誘発するが、エンテカビルとラミブジンはミトコンドリア呼吸を阻害しないことが示唆された。

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 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）

## 2. 有効期間又は使用期限

2年（使用期限の年月は外箱に記載）

## 3. 貯法・保存条件

貯法：遮光・室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

### (1) 薬局での取扱い上の留意点

該当しない

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

PTPシートの誤飲回避

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」参照

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### (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

バラクルード錠0.5mg：70錠 PTP

## 7. 容器の材質

PTP：片面アルミニウム箔ラミネートフィルム片面アルミニウム箔

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ラミブジン、アデホビルピボキシル、テノホビルジノプロキシルフマル酸塩

## 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

製造販売承認年月日：2006年7月26日  
承認番号：21800AMX10614000

## 11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2006年9月15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

再審査結果公表年月日：2018年3月29日  
再審査結果の内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 14.再審査期間

8年間(2006年7月26日～2014年7月25日)

## 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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
バラクルード錠0.5mg	6250029F1024	117672801	620004355

## 17.保険給付上の注意

該当しない。



# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Shindo, M, et al.: Hepatol Int. 2009; 3(3): 445-452
- 2) 社内資料: HBe抗原陽性及び陰性例を対象とした国内第2相試験(AI463-047試験)
- 3) Lai, CL, et al.: Gastroenterology. 2002; 123(6): 1831-1838
- 4) 社内資料: HBe抗原陽性及び陰性例を対象とした海外第2相試験(AI463-005試験)
- 5) Kobashi, H, et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(2): 255-261
- 6) 社内資料: HBe抗原陽性及び陰性例を対象とした国内第2相試験(AI463-053試験)
- 7) Suzuki, F, et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2008; 23(9): 1320-1326
- 8) 社内資料: ラミブジン不応例を対象とした国内第2相試験(AI463-052試験)
- 9) Chang, TT, et al.: N Engl J Med. 2006; 354(10): 1001-1010
- 10) 社内資料: HBe抗原陽性例を対象とした海外第3相試験(AI463-022試験)
- 11) Sherman, M, et al.: Gastroenterology. 2006; 130(7): 2039-2049
- 12) 社内資料: ラミブジン不応例を対象とした海外第3相試験(AI463-026試験)
- 13) Lai, CL, et al.: N Engl J Med. 2006; 354(10): 1011-1020
- 14) 社内資料: HBe抗原陰性例を対象とした海外第3相試験(AI463-027試験)
- 15) 社内資料: ラミブジン不応例を対象とした海外第2相試験(AI463-014試験)
- 16) Yokosuka, O, et al.: J Hepatol. 2010; 52(6): 791-799
- 17) Karino, Y, et al.: Hepatol Int. 2010; 4(1): 414-422
- 18) 社内資料: HBe抗原陽性及び陰性例またはラミブジン不応例を対象とした国内長期投与試験(AI463-060試験)
- 19) Liaw, YF, et al.: Hepatology. 2011; 54(1): 91-100
- 20) 社内資料: 非代償性肝障害のB型慢性肝炎患者を対象とした海外第3相試験(AI463-048試験)
- 21) 社内資料: 健康成人対象第1相試験(単回投与)(AI463-021試験)
- 22) 社内資料: 健康成人対象第1相試験(反復投与)(AI463-029試験)
- 23) 社内資料: PK/PD解析(海外第2相試験)(AI463-017試験)
- 24) 社内資料: PK/PD解析(国内第2相試験)(CP-ente-02試験)
- 25) 社内資料: QT/QTcに及ぼす影響(イヌ)
- 26) Colonna, RJ, et al.: Hepatology. 2006; 44(6): 1656-1665
- 27) Tenney, DJ, et al.: Antimicrob Agent Chemother. 2007; 51(3): 902-911
- 28) Pessoa, MG, et al.: AIDS. 2008; 22(14): 1779-1787
- 29) 社内資料: HIV/HBV重複感染患者を対象とした海外第2相試験(AI463-038試験)
- 30) 社内資料: B型ウイルスに再感染した外国人肝移植患者を対象とした海外パイロット試験(AI463-015試験)
- 31) Seifer, M, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(12): 3200-3208
- 32) Innaimo, SF, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(7): 1444-1448
- 33) 社内資料: 薬効薬理(HBVに対する抗ウイルス薬の活性)
- 34) Colonna, RJ, et al.: J Infect Dis. 2001; 184(10): 1236-1245
- 35) Marion, PL, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46(1): 82-88
- 36) Levine, S, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46(8): 2525-2532
- 37) Tenney, DJ, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(9): 3498-3507
- 38) Villeneuve, JP, et al.: J Hepatol. 2003; 39(6): 1085-1089
- 39) 社内資料: 薬物動態(外国人腎機能障害患者)(AI463-011試験)
- 40) 社内資料: 薬物動態(外国人腎機能障害患者)(AI463-004試験、AI463-005試験、AI463-014試験、AI463-017試験)
- 41) 社内資料: 薬物動態(外国人肝機能障害患者)(AI463-031試験)
- 42) 社内資料: 薬物動態(外国人高齢者)(AI463-042試験、AI463-031試験)
- 43) Jonas, MM, et al.: Hepatology. 2016; 63(2): 377-387
- 44) 社内資料: 食事による影響(外国人健康成人)(AI463-016試験)
- 45) 社内資料: 相互作用(外国人健康成人)(AI463-010試験)
- 46) 社内資料: 相互作用(外国人健康成人)(AI463-063試験)

- 47) 社内資料：相互作用(外国人健康成人)[AI463-066試験]  
 48) 社内資料：バイオアベイラビリティ、吸収(外国人健康成人)[AI463-031試験]  
 49) 社内資料：蛋白結合率(*in vitro*)  
 50) 社内資料：分布[血液-脳関門通過性、髄液への移行性](ラット)  
 51) 社内資料：分布[血液-胎盤関門通過性、乳汁中への移行性](ラット)  
 52) 社内資料：相互作用(CYP450)  
 53) 社内資料：相互作用(CYP450)  
 54) 社内資料：相互作用(CYP450)  
 55) 社内資料：トランスポーターに関する情報(*in vitro*)  
 56) 社内資料：安全性薬理試験[受容体/イオンチャネル/酵素試験](*in vitro*)  
 57) 社内資料：安全性薬理試験[hERG試験](*in vitro*)  
 58) 社内資料：安全性薬理試験[Caチャネルバッチクランプ試験](*in vitro*)  
 59) 社内資料：安全性薬理試験[プルキンエ線維試験](*in vitro*)  
 60) 社内資料：安全性薬理試験[中枢神経系への影響](ラット)  
 61) 社内資料：安全性薬理試験[心血管系への影響](イヌ)  
 62) 社内資料：安全性薬理試験[呼吸器系への影響](ラット)  
 63) 社内資料：その他の薬理試験(マウス、イヌ)  
 64) 社内資料：単回投与毒性試験(マウス)  
 65) 社内資料：単回投与毒性試験(ラット)  
 66) 社内資料：反復投与毒性試験 6ヵ月(マウス)  
 67) 社内資料：反復投与毒性試験 6ヵ月(マウス)  
 68) 社内資料：反復投与毒性試験 2週間(ラット)  
 69) 社内資料：反復投与毒性試験 6ヵ月(ラット)  
 70) 社内資料：反復投与毒性試験 6ヵ月(ラット)  
 71) 社内資料：反復投与毒性試験 2週間(イヌ)  
 72) 社内資料：反復投与毒性試験 3ヵ月(イヌ)  
 73) 社内資料：反復投与毒性試験 3ヵ月(イヌ)  
 74) 社内資料：反復投与毒性試験 1年間(サル/カニクイザル)  
 75) 社内資料：生殖発生毒性試験 受胎能、着床までの初期胚発生(ラット)  
 76) 社内資料：生殖発生毒性試験 受胎能、着床までの初期胚発生(ラット)  
 77) 社内資料：生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験(ラット)  
 78) 社内資料：生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)  
 79) 社内資料：生殖発生毒性試験 出生前、出生後の発生、母体機能(ラット)  
 80) 社内資料：がん原性(マウス)  
 81) 社内資料：がん原性(ラット)  
 82) 社内資料：遺伝毒性 ヒトリンパ球(*in vitro*)  
 83) 社内資料：遺伝毒性 微生物を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)  
 84) 社内資料：遺伝毒性 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験(*in vitro*)  
 85) 社内資料：遺伝毒性 シリアンハムスター胚細胞 形質転換試験(*in vitro*)  
 86) 社内資料：遺伝毒性 小核試験(ラット)  
 87) 社内資料：遺伝毒性 DNA修復試験(ラット)  
 88) 社内資料：ミトコンドリア毒性(*in vitro*)  
 89) Liaw YF, et al.: Hepatology. 2011; 54(1): 91-100

## 2. その他の参考文献

該当資料なし。

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

2016年2月現在、本剤は米国、欧州(EU)等60カ国以上で承認されている。

国名	販売名	剤形・含量	承認年月	効能又は効果／用法及び用量の概要
米国	Baraclude™	フィルムコート錠0.5mg フィルムコート錠1mg 内服液0.05mg/mL	2005年3月	<p>〈効能又は効果〉 活発なウイルス複製がみられ、血清アミノトランスフェラーゼ(ALT又はAST)の持続的上昇又は組織学的活動性疾患がみられる成人及び2歳以上の小児の慢性B型肝炎ウイルス感染</p> <p>〈用法及び用量〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・代償性肝硬変を伴うヌクレオシド類縁体未治療の患者(16歳以上): 0.5mgを1日1回経口投与</li> <li>・ヌクレオシド類縁体未治療及びラミブジン既治療の2歳以上及び体重10kg以上の小児患者: 体重に基づいて1日1回経口投与[例: 体重10~11kgではそれぞれ3mL(0.15mg)および6mL(0.3mg)]</li> <li>・ラミブジン不応又はラミブジン耐性変異が確認されている患者(16歳以上): 1mgを1日1回経口投与</li> <li>・非代償性肝硬変患者(成人): 1mgを1日1回経口投与(内服液は2歳以上又は体重10kg以上30kgまでの小児に使用する。)</li> </ul>
欧州	Baraclude™	フィルムコート錠0.5mg フィルムコート錠1mg 内服液0.05mg/mL	2006年6月	<p>〈効能又は効果〉 成人の慢性B型肝炎ウイルス感染</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○代償性肝硬変及び活発なウイルス複製がみられ、血清アミノトランスフェラーゼ(ALT)の持続的上昇及び活動性炎症及び／又は線維症の組織学的証拠がみられる</li> <li>○非代償性肝硬変</li> </ul> <p>代償性肝硬変を伴うヌクレオシド類縁体未治療の慢性B型肝炎ウイルス感染の小児(2歳以上18歳未満)で、活発なウイルス複製及び血清ALTの持続的上昇、又は中等度~重度の炎症及び／又は線維症の組織学的証拠がみられる</p> <p>〈用法及び用量〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・代償性肝硬変を伴うヌクレオシド類縁体未治療の患者: 0.5mgを1日1回経口投与</li> <li>・ラミブジン不応患者: 1mgを1日1回経口投与</li> <li>・非代償性肝硬変患者: 1mgを1日1回経口投与</li> <li>・小児(2歳以上18歳未満)のヌクレオシド類縁体未治療の患者: 体重10.0~32.6kgに基づいて1日1回経口投与[例: 体重10.0~14.1kgで4.0ml(0.2mg)、32.6kg以上で10.0ml(0.5mg)]</li> </ul>

# XIV. 備考

## その他の関連資料

該当資料なし。



