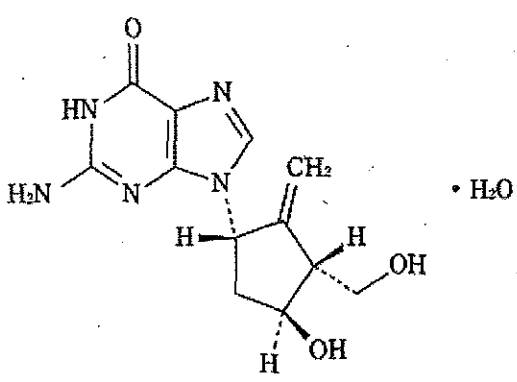


平成19年6月28日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品 の名称	販売名	バラクルード錠 0.5 mg	構造式 
	一般名	エンテカビル水和物	
製造販売業者名		ブリストル・マイヤーズ株式会社	
承認年月日		平成18年7月26日	
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	
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0.5 mg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1 mgを1日1回経口投与することが推奨される。	

調査実施機関名	市立秋田総合病院
	国家公務員共済組合連合会虎の門病院
	財団法人自警会東京警察病院
	京都府立医科大学附属病院
	社会保険下関厚生病院
	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
調査実施期間	平成18年9月21日～平成19年3月20日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用・使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	<p>調査期間中に特記すべき副作用は認められなかった旨報告があった。</p> <p>また、調査期間中に把握した「急性腎不全」、「発疹・発熱・悪寒」、「湿疹」については、副作用報告を行ったとの報告があった。</p>
製造販売業者による情報提供活動状況	<p>調査期間中に定期的な訪問（医局、薬剤部）があり、副作用の情報収集と提供（中間報告）が行われ、適切な情報活動が行われていたとの報告があった。</p> <p>なお、当該期間中、耐性ウイルスについて文献等の情報提供も行われた旨の報告があった。</p>
その他	医療機関においては、院内で発生した副作用及び製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、患者に対しては、長期服用の薬剤であることなど服薬指導を行った旨の報告があった。

市販直後安全性情報収集事業の実施について

平成18年3月
(平成18年7月改訂)
安全対策課

1. 目的

新たに承認される新医薬品のうち、新規性が高いものや国内外における使用経験が少ないもの等については、特に市販直後の安全性確保が必要と判断されることから、原則として市販後6ヵ月間、使用状況や副作用等の発現状況等を、国が直接、臨床現場から収集・評価することにより、より迅速な安全対策を図ることを目的とする。

2. 対象医薬品の選定の考え方

対象となる医薬品は、新たに承認される新医薬品のうち、原則として、以下のいずれかに該当するものであって、市販直後の安全性確保に特に留意が必要と判断されるものとする。

- ① 新規性が高い[※]と判断されるもの
- ② 承認条件として全症例に係る使用成績調査を行うこととされたもの。ただし、希少疾病用医薬品を除く。
- ③ 国内外における使用経験が少ないもの（例えば、国内治験症例数が少ない（概ね50症例未満）、欧米の主要国において未発売のもの）。

注）これまでに類似の化学構造、薬理作用等を有する医薬品が、国内において、承認されていないもの等が新規性が高いものと考えられる。

3. 対象医薬品の選定方法

上記2.の考え方に基づき、個別医薬品の選定は、原則として当該医薬品の承認までの間に、事務局が関係各課及び医薬品医療機器総合機構と協議の上、医薬品等安全対策部会の委員の意見を聴いて決定する。

なお、選定の結果については、本事業は、対象医薬品の製造販売業者等が行う市販直後調査とは別に行われるものであることなどから、終了時まで非公表とする。

4. 担当医等の選定の考え方及び選定方法

事務局において、治験参加医療機関、対象医薬品の使用が相当数想定される医療機関等に所属する専門分野の医師及び当該医師と同一施設（同施設の処方箋を応需している薬局等を含む）に所属する薬剤師（以下、担当チームという）を、当該医薬品が使用される専門分野に該当する医薬品等安全対策部会委員に意見を聴いた上で、1 対象医薬品について5、6 チーム選定する。

選定にあたっては、専門分野における高度の知識経験を有する適切な医師等を選定するとともに、地域的なバランスや所属する医療機関の規模や設置主体にも配慮するものとする。

なお、選定結果については、上記3. と同様に終了後まで非公表とする。

5. 事業の流れ

- ① 対象医薬品及び担当チームを医薬品等安全対策部会委員の意見を聴いた上で、選定。
- ② 当該医薬品の発売までに、担当チームと事務局との間で打ち合わせ会議を開催。
- ③ 打ち合わせ会議において、当該医薬品に係る実施方法等について検討。
- ④ 原則として対象医薬品の市販後6ヶ月の間、本事業を実施。

担当チームは、

- ・対象医薬品の使用状況及び副作用の発現状況
- ・対象医薬品に関する製造販売業者等による情報提供活動の状況
- ・各医療機関内における安全管理情報の活用状況
- ・その他対象医薬品に関連する情報

について、随時（少なくとも1ヶ月に1回以上）事務局に報告。

- ⑤ 事務局では、必要に応じて安全対策措置を講じる。また、各担当チームにも情報提供。
- ⑥ 事業終了時に、各担当チームから実施終了報告書を提出。
- ⑦ 打ち合わせ会議を開催し、⑥の報告書、企業による市販直後調査の報告書等につき、さらに必要な安全対策があれば検討。
- ⑧ 直近の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会へ報告。

貯 法: 室温保存
使用期限: 2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより
使用すること

バラクルード錠0.5mg

Baraclude® Tablets

(エンテカビル水和物錠)

承認番号	21800AMX10614000
薬価収載	2006年9月
販売開始	2006年9月
国際誕生	2005年3月

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

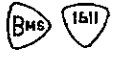
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

※1. 組成

バラクルード錠0.5mgは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)を含有する。
なお、添加剤として、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を含有する。

2. 製剤の性状

製 剤	性 状	識別コード	外 観	垂線	厚さ	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	BMS 1611		8.4 mm	3.7 mm	206 mg

【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型肝炎患者における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。

【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 [※] 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。](〈用法・用量に関連する使用上の注意〉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ない。海外において非代償性肝硬変患者に対する試験が進行中である。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるB型慢性肝炎の治療は、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となるため、B型慢性肝炎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) 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。

3. 相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤と併用した場合には、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このような薬剤と併用する場合には副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること(【薬物動態】の項を参照)。なお、ラミブジン、アデホビルビボキシル又はフマル酸テノホビルジソプロキシルと本剤を併用した場合に、相互作用は認められなかった。本剤を主に腎から排泄される薬剤又は腎機能に影響する薬剤と併用投与した場合の相互作用は、これまでのところ知られていない。



4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

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ヶ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($>10 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 参照値(投与前または投与終了時のいずれか低い値))が6%(28/476)の患者に認められた。これらの試験において、HBe抗原陽性の患者での発現率は2%(4/174)、HBe抗原陰性の患者での発現率は8%(24/302)であった。また、ラミブジン不応の患者を対象とした海外での臨床試験において、本剤投与終了後の観察期間中にALT(GPT)上昇($>10 \times \text{ULN}$ かつ $>2 \times$ 参照値)が12%(6/52)の患者に認められた。

(2) 重大な副作用(類薬)

乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)：死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が、ヌクレオシド類縁体の単独又は抗HIV薬との併用療法で報告されている。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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%
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%
血中アミラーゼ増加	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

5. 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。

6. 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。〕

7. 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)。

8. 過量投与

患者に対する本剤の過量投与の事例の報告はない。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。

9. 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)。

10. 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4 mg/kg/日)とラット(エンテカビルとして、雄：0.003, 0.02, 0.2及び1.4 mg/kg/日、雌：0.01, 0.06, 0.4及び2.6 mg/kg/日)で行われている。雄マウスの0.04 mg/kg以上、雌マウスの4 mg/kgの投与量で肺腫瘍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、雄マウスの肝臓、雌マウスの良性血管腫瘍、雌雄ラットの脳神経腫瘍、並びに雌ラットの肝臓腫瘍及び肝臓の発生率が上昇した。これらは、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で観察されたことから、ヒトの安全性に関連を持つものではないと考えられた。
- (2) 変異原性：培養ヒトリンパ球に*in vitro*で染色体異常を誘発したが、微生物を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びシリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、遺伝毒性は認められていない。また、ラットを用いた経口投与による小核試験とDNA修復試験も陰性を示している。
- (3) 生殖毒性：ラットの生殖発生毒性試験において受胎能への影響は認められなかった。げっ歯類及びイヌを用いた毒性試験において精上皮変性が認められた。なお、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で1年間投与したサルでは、精巣の変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人(日本人データ)¹⁾

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

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

薬物動態パラメータ	投与量	
	0.5 mg (n=6)	1 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL) ^a	6.4 (34.8%)	11.6 (19.7%)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^a	17.8 (7.4%)	35.4 (8.1%)
t_{max} (h) ^b	0.63 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)
$t_{1/2}$ (h) ^c	96.6 (20.3)	83.3 (19.0)
Cl _{cr} /F (mL/min) ^a	468.7 (7.4%)	470.5 (8.1%)
Cl _R (mL/min) ^a	372.1 (17.1%)	366.4 (8.8%)
UR (%) ^c	79.8 (3.6)	78.0 (3.8)
累積係数 ^c	1.8 (0.1)	1.5 (0.2)
C_{min} (ng/mL) ^c	0.3 (0.03)	0.5 (0.06)

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

a 幾何平均値(変動係数%)

b 中央値(最小, 最大)

c 算術平均値(標準偏差)

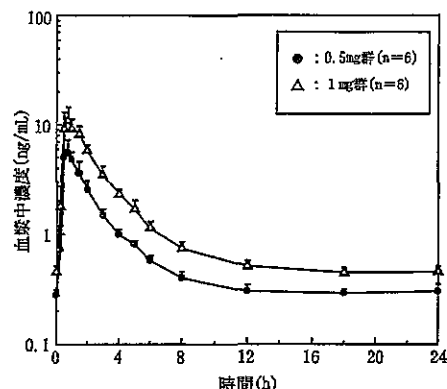


図1. 健康成人男子にエンテカビル0.5 mg及び1 mgを1日1回14日間反復経口投与した時の平均血漿中濃度推移(平均値+標準偏差)

(2) B型慢性肝炎患者(日本人データ)²⁾

国内試験におけるB型慢性肝炎患者(n=142)の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、全身クリアランス(Cl_{cr}/F)の平均値(標準偏差)は投与量が0.5 mg及び1 mg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。

(3) 食事の影響(外国人データ)³⁾

エンテカビルを食事とともに投与すると吸収率が低下する。エンテカビル0.5 mgを標準高脂肪食(945 kcal, 脂肪54.6 g)又は軽食(379 kcal, 脂肪8.2 g)とともに経口投与したとき、吸収(t_{max})はわずかに遅延し(食事とともに投与：1～1.5時間、絶食時：0.75時間)、 C_{max} は44～46%、AUCは18～20%低下した(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)。

2. 分布^{1), 4), 5)}

経口投与後におけるエンテカビルのみかけの分布容積は体内の総水分量より大きいことから、エンテカビルの多くは組織へ移行し、広範囲に分布すると考えられた。*In vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は約33%であった。

3. 代謝^{1)～5)}

エンテカビルはチトクロームP450(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和硫酸抱合体が認められた。

4. 排泄(日本人データ)¹⁾

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

5. 特殊集団²⁾

国内試験におけるB型慢性肝炎患者の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、本剤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。

(1) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)^{10), 11)}

エンテカビル1 mgを腎機能障害患者に単回投与した時の薬物動態パラメータを表2に示す。腎機能の低下に応じて本剤の曝露量は増加した。クレアチニンクリアランスが50 mL/min未満の患者には、本剤の投与間隔を調節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)の項参照)。

表2. 腎機能障害患者にエンテカビル1 mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

腎機能 クレアチニン クリアランス (mL/min)		正常 >80 (n=6)	軽度 >50 ~80 (n=6)	中等度 30~50 (n=6)	重度 <30 (n=6)	重度 HD ^a (n=6)	重度 CAPD ^a (n=4)
C _{max} (ng/mL)	平均値 (変動係数%)	8.1 (30.7%)	10.4 (37.2%)	10.5 (22.7%)	15.3 (33.8%)	15.4 (55.4%)	16.6 (29.7%)
AUC ₀₋₇ (ng·hr/mL)	平均値 (変動係数%)	27.9 (25.6%)	51.5 (22.8%)	69.5 (22.7%)	145.7 (31.5%)	233.9 (28.4%)	221.8 (11.6%)
Cl _R (mL/min)	平均値 (標準偏差)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
Cl _{CR/F} (mL/min)	平均値 (標準偏差)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

Cl_R=腎クリアランス, Cl_{CR/F}=みかけの全身クリアランス,

HD=血液透析, CAPD=持続的腹膜透析

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

NA: データなし

(2) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹²⁾
中等度から重度の肝機能障害患者にエンテカビル1 mgを単回投与した時の薬物動態は肝機能が正常な成人と同様であり, 肝機能障害患者において, 用法・用量の調節の必要はないと考えられる。

(3) 肝移植患者における薬物動態(外国人データ)¹³⁾
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。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(n=5)又はタクロリムス(n=4)を常時服用しているHBV感染患者のエンテカビルの曝露量は腎機能が正常である成人の約2倍であった。曝露量の増加は肝移植患者の腎機能の低下によるものと考えられた。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患者の腎機能の観察を十分に行う必要がある(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)。

6. 相互作用(外国人データ)^{14)~16)}

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。ラミブジン, アデホビルビボキシル又はフルマ酸テノホビルジソプロキシルと本剤を併用した場合, 相互作用は認められなかった。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。

【臨床成績】

1. B型慢性肝炎

ヌクレオシド類似体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの用量反応性試験は国内及び海外で実施された。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表3に示す。

表3. ヌクレオシド類似体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回22週投与時のウイルス学的, 生化学的及び血清学的効果¹⁷⁾

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-047 (n=32)	AI463-005 (n=29) ^d
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 ₁₀ 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 ₁₀ 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) ^a	100% (32/32)	82.8% (24/29)
ALT (GPT) 正常化率 ^b	80.0% (24/30)	69.0% (20/29)
セロコンバージョン率 ^c	3.6% (1/28)	0% (0/21)

a 0.7MEq/mL未満(bDNA法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

d 投与前ALT (GPT) 値が基準値上限の1.25倍以上の部分集団

ヌクレオシド類似体未治療のB型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内及び海外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表4に示す。国内で実施したヌクレオシド類似体未治療患者を対象とした臨床第2相試験 (AI463-053) 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log₁₀HBV 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%であった。

表4. ヌクレオシド類似体未治療患者に対するエンテカビル0.5mg 1日1回48週投与時のウイルス学的, 生化学的, 血清学的及び組織学的効果^{18)~20)}

	国内臨床試験	海外臨床試験	
試験番号	AI463-053 (n=34)	AI463-022 (n=354)	AI463-027 (n=325)
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 ₁₀ 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 ₁₀ 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) ^a	67.6% (23/34)	69.5% (246/354)	91.4% (297/325)
ALT (GPT) 正常化率 ^b	93.8% (30/32)	78.2% (277/354)	85.5% (278/325)
セロコンバージョン率 ^c	29.6% (8/27)	20.9% (74/354)	NA
組織学的改善率 ^d	80.0% (24/30)	72.0% (226/314)	70.3% (208/296)

a 400copies/mL未満(PCR法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

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

NA: データなし

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及び海外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表5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) において, 本剤1 mg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log₁₀HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400copies/mL)未満となった患者の割合は93%であった。

表5. ラミブジン不応患者に対するエンテカビル 1 mg 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^{21), 22)}

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-052 (n=42)	AI463-026 (n=141)
投与前HBe抗原	陽性及び陰性	陽性
投与前平均HBV DNA値 (log ₁₀ 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 ₁₀ 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) ^a	33.3% (14/42)	20.6% (29/141)
ALT(GPT)正常化率 ^b	78.4% (29/37)	75.2% (106/141)
セロコンバージョン率 ^c	15.2% (5/33)	7.8% (11/141)
組織学的改善率 ^d	60.0% (21/35)	54.8% (68/124)

a 400copies/mL未満(PCR法)

b 基準値上限×1.25倍未満

c HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現

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

2. B型肝炎硬変

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。ヌクレオシド類似体未治療(HBe抗原陽性)患者を対象とした海外臨床試験(AI463-022)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-6.2log₁₀copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は96%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は60%、HBe抗原セロコンバージョン率は32%、組織学的改善率は76%であった。また、ヌクレオシド類似体未治療(HBe抗原陰性)患者を対象とした海外臨床試験(AI463-027)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-5.2log₁₀copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は95%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は79%、組織学的改善率は74%であった。ラミブジン不応患者を対象とした海外臨床試験(AI463-026)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-5.5log₁₀copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は21%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は50%、組織学的改善率は50%であった。

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験(AI463-048)の中間報告において、本剤1mg投与を受けた34例中、24週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は-4.20log₁₀copies/mL、HBV DNA陰性化率(300copies/mL未満)は47%、ALT正常化率(基準値上限×1.0倍以下)は50%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

エンテカビルはグアノシンヌクレオシド類似体であり、HBV DNAポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性(K_i値: 0.0012μM)を有する。本剤は細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸に変化する。エンテカビル三リン酸は、天然基質デオキシグアノシン三リン酸との競合により、HBV DNAポリメラーゼの(1)プライミング、(2)mRNAからマイナス鎖DNA合成時の逆転写、及び(3)HBV DNAのプラス鎖合成の3種すべての機能活性を阻害する。エンテカビル三リン酸の細胞性DNAポリメラーゼα、β、δ及びε並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγに対する阻害作用は弱い(K_i値: 18~約160μM)^{23)~25)}。

2. 抗ウイルス作用

エンテカビルはHBVをトランスフェクトしたヒト肝HepG2細胞におけるHBV DNA合成を阻害し、そのEC₅₀値は0.004μMであった。本剤はラミブジン耐性HBVに対しても強い抗ウイルス活性を示したが、HIV-1に対する活性は認められなかった²⁶⁾。

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^{26), 27)}及びアヒルB型肝炎ウイルスに感染したアヒルに毎日又は週1回反復投与したとき、ウイルスDNA量の著明な(4~8 log₁₀)減少が認められた。ウッドチャックを用いた長期維持投与試験では、エンテカビルを0.5mg/kg(臨床用量1mg相当)で週1回、3年間反復経口投与した結果、投与期間中のウイルスDNA量は検出限界以下で維持された(PCR法)。また、3年間の投与ではいずれの動物においてもHBV DNAポリメラーゼに耐性を示す変化は認められず、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²⁷⁾。

エンテカビルと6種の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、ザニルブジン、テノホビル又はジドブジン)との*in vitro*併用試験において、エンテカビルの抗HBV活性はこれらNRTIの影響を受けなかった。また、エンテカビルは臨床でのC_{max}の4倍に相当する濃度でも、これらNRTIの抗HIV活性に影響を及ぼさなかった。

3. 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以下に低下したが、1mg投与時の血漿中エンテカビル濃度を反映する細胞外濃度において、細胞内エンテカビル三リン酸はラミブジン耐性型HBV DNAポリメラーゼ活性を十分に阻害する濃度を超過しているものと考えられた^{28), 29)}。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³⁰⁾。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²⁹⁾。

(2) *In vivo*試験(海外臨床成績)

ラミブジン耐性HBVを有していないヌクレオシド類似体未治療患者(660例)にエンテカビル0.5mgを1日1回96週間投与しても、本剤に対する耐性発現は1例もなかった。ラミブジン不応患者(189例)にエンテカビル1mgを1日1回48週間投与した後、血清HBV DNAの遺伝子型及び表現型解析をした結果、6%の患者にエンテカビル感受性低下に関わる遺伝子変異の発現が確認された。投与48週間及び96週間までにそれぞれ12/182例及び14/154例の患者で遺伝子型及び表現型耐性を伴うウイルス学的リバウンドが生じた。エンテカビル耐性によるウイルス学的リバウンドには主要なラミブジン耐性アミノ酸変異(M204I/V±L180M)が既に存在することに加え、ポリメラーゼT184、S202又はM250アミノ酸残基に追加変異が必要であった。なお、これらのエンテカビル耐性関連変異はエンテカビル投与前のラミブジン不応患者の6%で観察された。このことは先のラミブジン投与によりこれら耐性変異が引き起こされ、エンテカビル投与前に低頻度存在しうることを示している。エンテカビル治療によりウイルス学的リバウンドを生じたラミブジン不応患者16例中12例にエンテカビル投与前にエンテカビル耐性関連変異が存在していたように、エンテカビル投与前の変異が臨床的に関連するものかもしれない。これらの分離株は野生型ウイルスに比べて増殖能力が低く、患者血中で主要なウイルスとなるのに少なくとも1年は必要であった^{29), 31)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

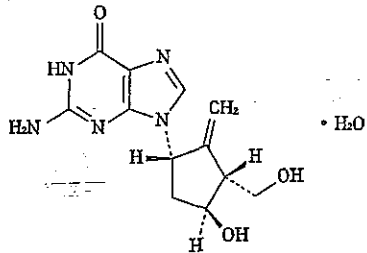
一般名：エンテカビル水和物 (Entecavir Hydrate)

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

分子式：C₁₂H₁₅N₅O₃ · H₂O

分子量：295.29

構造式：



性状：エンテカビル水和物は白色～微黄白色の粉末である。水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

【包装】

バラクルード錠0.5mg：70錠

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料 [JC1029]
- 2) 社内資料 [cp-ente-02]
- 3) 社内資料 [930005561]
- 4) 社内資料 [930001947]
- 5) 社内資料 [910070103]
- 6) 社内資料 [930004689]
- 7) 社内資料 [930007201]
- 8) 社内資料 [930006216]
- 9) 社内資料 [930001079]
- 10) 社内資料 [930006651]
- 11) 社内資料 [930009280]
- 12) 社内資料 [930006593]
- 13) 社内資料 [930006953]
- 14) 社内資料 [930006858]
- 15) 社内資料 [930007087]
- 16) 社内資料 [930006990]
- 17) 社内資料 [JC2047]
- 18) 社内資料 [JC2053]
- 19) 社内資料 [930006852]
- 20) 社内資料 [930007792]
- 21) 社内資料 [JC2052]
- 22) 社内資料 [930006900]
- 23) Innaimo, S. F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 41(7), 1444(1997)
- 24) Yamanaka, G., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 43(1), 190(1999)
- 25) Seifer, M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 42(12), 3200(1998)
- 26) Genovesi, E. V., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 42(12), 3209(1998)
- 27) Colonna, R. J., et al. : J. Infect. Dis., 184, 1236(2001)
- 28) Levine, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 46(8), 2525(2002)
- 29) Tenney, D. J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 48(9), 3498(2004)
- 30) Vilteneuve, J-P, et al. : J. Hepatol., 39, 1085(2003)
- 31) 社内資料 [930011112]

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報サービス部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-093-507

®：登録商標



製造
販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

