

貯法：室温保存
有効期間：3年抗ウイルス化学療法剤
エンテカビル水和物錠承認番号 販売開始
22900AMX00389000 2017年6月

エンテカビル錠0.5mg「JG」

Entecavir Tablets

劇薬、処方箋医薬品^注

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の急性増悪が報告されている。

そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。[8.1 - 8.3、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 (1錠中) | 添加剤 |
|------------------|---|--|
| エンテカビル錠0.5mg「JG」 | エンテカビル水和物 0.53mg (エンテカビルとして 0.5mg) | 乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン、カルナウバロウ |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 色・剤形 | 外形・大きさ・重量 | | | 識別コード |
|------------------|-------------------------|---|---|---|--------|
| | | 表面 | 裏面 | 側面 | |
| エンテカビル錠0.5mg「JG」 | 白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠 |  |  |  | JG J31 |
| | | 垂線 7.9mm | 厚さ 3.2mm | 重量 154mg | |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

本剤は、空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に経口投与する。

通常、成人にはエンテカビルとして 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、ラミブジン不応（ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど）患者には、エンテカビルとして 1mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 腎機能障害患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、下表を参考にして、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者並びに血液透析又は持続携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。[9.2、9.3.1、16.6.1、16.6.3 参照]

腎機能障害患者における用法・用量の目安

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

8. 重要な基本的注意

8.1 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なため、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。[1.、8.2、8.3、11.1.2 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV/HBV 重複感染患者

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

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝移植患者

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

9.3.2 非代償性肝硬変患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験において、ラットでは母動物及び胚・胎児に毒性が認められ、ウサギでは胚・胎児のみに毒性が認められた。ラット及びウサギの曝露量は、ヒト 1mg 投与時の曝露量のそれぞれ 180 倍及び 883 倍に相当する。[9.4 参照]

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

本剤での治療中に AST、ALT が上昇することがある。AST、ALT の上昇が認められた場合、より頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。検査値等の経過から、肝機能障害が回復する兆候が認められない場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.2 投与終了後の肝炎の悪化（頻度不明）

[1.、8.1-8.3 参照]

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.4 乳酸アシドーシス（頻度不明）

乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。

11.1.5 脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（頻度不明）

死亡例を含む脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、本剤を含むヌクレオシド類縁体の単独又は抗 HIV 薬との併用療法で報告されている。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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腫瘍、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。

15.2.2 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。

15.2.3 生殖毒性

ラットの生殖発生毒性試験において受胎能への影響は認められなかった。げっ歯類及びイヌを用いた毒性試験において精上皮変性が認められた。なお、臨床用量での曝露量と比べて高い曝露量で 1 年間投与したサルでは、精巣の変化は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

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

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

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

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

^a 幾何平均値（変動係数%）

^b 中央値（最小、最大）

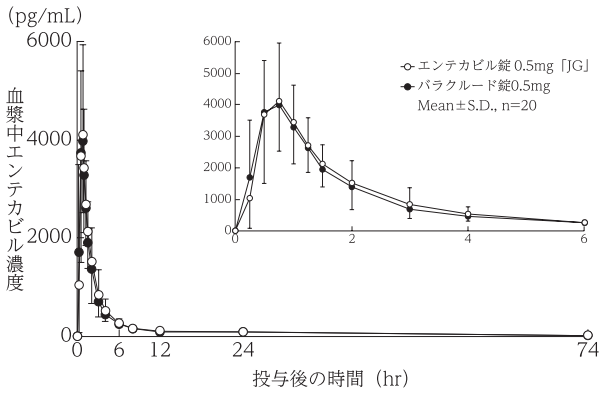
^c 算術平均値（標準偏差）

16.1.2 B 型慢性肝炎患者

国内試験における B 型慢性肝炎患者（n = 142）の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、全身クリアランス（Cl_{tot}/F）の平均値（標準偏差）は投与量が 0.5mg 及び 1mg でそれぞれ 442.4 (81.3) mL/min 及び 447.7 (79.3) mL/min、AUC_{0-24h} はそれぞれ 19.6 (4.1) ng·h/mL 及び 38.3 (6.5) ng·h/mL で、健康成人と同程度であった²⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

エンテカビル錠 0.5mg [JG] とバラクルード錠 0.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エンテカビルとして 0.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₇₄ (pg・hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| エンテカビル錠 0.5mg [JG] | 12594.17±2728.05 | 4710.2±1520.0 | 0.8±0.4 | 26.5±23.4 |
| バラクルード錠 0.5mg | 11901.08±2077.25 | 4700.9±1056.2 | 0.8±0.5 | 29.8±27.3 |

(Mean±S.D., n=20)

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

エンテカビルを食事とともに投与すると吸収率が低下する。エンテカビル 0.5mg を標準高脂肪食又は軽食とともに経口投与したとき、吸収 (T_{max}) はわずかに遅延し (食事とともに投与: 1~1.5 時間、絶食時: 0.75 時間)、C_{max} は 44~46%、AUC は 18~20% 低下した⁴⁾ (外国人データ)。^[7.1 参照]

16.3 分布

経口投与後におけるエンテカビルのみかけの分布容積は体内の総水分量より大きいことから、エンテカビルの多くは組織へ移行し、広範囲に分布すると考えられた。*In vitro* におけるヒト血清蛋白結合率は約 13% であった⁵⁾。

16.4 代謝

エンテカビルはチトクローム P450 (CYP450) の基質ではなく、またエンテカビルによる CYP450 の阻害や誘導の作用も観察されなかった。ヒトで観察される血中濃度の約 10,000 倍以上の濃度で CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6 及び 2E1 に対する阻害は認められず、約 340 倍以上の濃度で 1A2、2C9、2C19、3A4、3A5 及び 2B6 の誘導は認められなかった。代謝物としてはヒト (外国人) と動物 (ラット、イヌ、サル) でわずかにグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体が認められた⁶⁾。

16.5 排泄

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 0.5mg 及び 1mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態における未変化体の尿中排泄率 (%UR) は 78~80% で、腎クリアランス (Cl_R) は 366~372mL/min であり、用量に依存しなかった。終末消失相半減期は 0.5mg 及び 1mg でそれぞれ平均 96.6 及び 83.3 時間であった⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

国内試験における B 型慢性肝炎患者の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、エンテカビルの全身クリアランスに対して腎機能が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⁸⁾。

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

エンテカビル 1mg を腎機能障害患者に単回投与した時の薬物動態パラメータを表 2 に示す。腎機能の低下に応じてエンテカビルの曝露量は増加した。クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者には、エンテカビルの投与間隔を調節することが推奨される⁹⁾ (外国人データ)。^[7.2、9.2 参照]

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

| 腎機能 クレアチニン クリアランス (mL/min) | 正常 >80 (n=6) | 軽度 >50~80 (n=6) | 中等度 30~50 (n=6) | 重度 <30 (n=6) | 重度 HD ^a (n=6) | 重度 CAPD ^a (n=4) | C _{max} (ng/mL) |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| | | | | | | | 平均値 (変動係数%) |
| | 8.1 (30.7%) | 10.4 (37.2%) | 10.5 (22.7%) | 15.3 (33.8%) | 15.4 (56.4%) | 16.6 (29.7%) | |
| AUC _{0-T} (ng・hr/mL) | 27.9 (25.6%) | 51.5 (22.8%) | 69.5 (22.7%) | 145.7 (31.5%) | 233.9 (28.4%) | 221.8 (11.6%) | |

| Cl _R (mL/min) | 平均値 (標準偏差) | 383.2 (101.8) | 197.9 (78.1) | 135.6 ^b (31.6) | 40.3 (10.1) | NA | NA |
|----------------------------------|---------------|------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Cl _{tot} /F (mL/min) | 平均値 (標準偏差) | 588.1 (153.7) | 309.2 (62.6) | 226.3 (60.1) | 100.6 (29.1) | 50.6 (16.5) | 35.7 (19.6) |

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

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

b n=5

NA: データなし

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

中等度から重度の肝機能障害患者にエンテカビル 1mg 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¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6.3 肝移植患者における薬物動態

小規模のパイロット試験では、肝移植後シクロスポリン (n=5) 又はタクロリムス (n=4) を常時服用している HBV 感染患者のエンテカビルの曝露量は肝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¹¹⁾ (外国人データ)。^[7.2、9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるので、腎機能障害作用のある薬剤や尿細管分泌が競合するような薬剤と併用した場合には、エンテカビル又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。ラミブジン、阿德ホビルピボキシル又はフマル酸テノホビルジソプロキシルとエンテカビルを併用した場合、相互作用は認められなかった¹²⁾ (外国人データ)。^[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 2 相試験 (AI463-047)

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

表 1. 国内第 2 相試験 (AI463-047) 成績

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

a 0.7MEq/mL 未満 (bDNA 法)

b 基準値上限×1.25 倍未満

c HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

副作用発現頻度は、エンテカビル 0.5mg 投与群で 61.8% (21/34 例) であった。主な副作用は、血中乳酸増加 14.7% (5/34 例)、尿潜血陽性 11.8% (4/34 例) であった¹³⁾。

17.1.2 海外第 2 相試験 (AI463-005)

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

表 2. 海外第 2 相試験 (AI463-005) 成績

| 試験番号 | AI463-005 (n=29) ^a |
|---|----------------------------------|
| 投与前 HBe 抗原 ^a | 陽性及び陰性 |
| 投与前平均 HBV DNA 値 (log ₁₀ copies/mL) ^a | 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) ^b | -4.72±0.11 |
| HBV DNA 陰性化率 (bDNA 法) ^{a,c} | 82.8% (24/29) |
| ALT 正常化率 ^{a,d} | 69.0% (20/29) |
| セロコンバージョン率 ^{a,e} | 0% (0/21) |

a 投与前 ALT 値が基準値上限の 1.25 倍以上の部分集団

b n=43

c 0.7MEq/mL 未満 (bDNA 法)

d 基準値上限×1.25 倍未満

e HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

二重盲検期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル 0.5mg 投与群で 65% (30/46 例) であった。主な有害事象は、頭痛 30% (14/46 例)、腹痛 26% (12/46 例)、疲労 17% (8/46 例)、下痢、悪心、浮動性めまい、鼻炎、発疹 各 11% (5/46 例) であった¹⁴⁾。

17.1.3 国内第 2 相試験 (AI463-053)

スクレオシド類縁体未治療の B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内臨床試験で評価された。スクレオシド類縁体未治療患者

に対するエンテカビル 0.5mg 1日1回 48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表3に示す。主要評価項目である48週目のPCR法による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100%であった。

表3. 国内第2相試験 (AI463-053) 成績

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

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

副作用発現頻度は、エンテカビル 0.5mg 投与群で 76.5% (26/34 例)であった。主な副作用は、血中乳酸増加 29.4% (10/34 例)、頭痛 23.5% (8/34 例)、リパーゼ増加 20.6% (7/34 例)、アミラーゼ増加 14.7% (5/34 例)であった¹⁵⁾。

17.1.4 海外第3相試験 (AI463-022)

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

表4. 海外第3相試験 (AI463-022) 成績¹⁶⁾

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

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

また、代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 0.5mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 25 例中、48週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -6.2log₁₀copies/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¹⁷⁾。治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で 86% (306/354 例)であった。主な有害事象は、頭痛 25% (87/354 例)、上気道感染 22% (77/354 例)、鼻咽頭炎 15% (52/354 例)、咳嗽 15% (53/354 例)、発熱 12% (42/354 例)、上腹部痛、下痢、疲労 各 11% (39/354 例)であった¹⁸⁾。

17.1.5 海外第3相試験 (AI463-027)

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

表5. 海外第3相試験 (AI463-027) 成績^{19),20)}

| 試験番号 | AI463-027 (n = 325) |
|--|------------------------------|
| 投与前 HBe 抗原 | 陰性 |
| 投与前平均 HBV DNA 値 (log ₁₀ copies/mL) | 7.60 |
| HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log ₁₀ copies/mL) (95%信頼区間) | -5.20±0.10 (-5.39, -5.01) |
| HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) ^a | 91.4% (297/325) |
| ALT 正常化率 ^b | 85.5% (278/325) |

| セロコンバージョン率 ^c | NA |
|-------------------------|-----------------|
| 組織学的改善率 ^d | 70.3% (208/296) |

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

また、代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 0.5mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 19 例中、48週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -5.2log₁₀copies/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¹⁷⁾。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で 76% (246/325 例)であった。主な有害事象は、頭痛 15% (50/325 例)、上気道感染 14% (44/325 例)であった²⁰⁾。

17.1.6 国内第2相試験 (AI463-052)

ラミブジン不応の B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内臨床試験で評価された。ラミブジン不応患者に対するエンテカビル 1mg 1日1回 48週投与時のウイルス学的、生化学的、血清学的及び組織学的効果を表6に示す。主要評価項目である48週目のPCR法による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6. 国内第2相試験 (AI463-052) 成績

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

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

副作用発現頻度は、エンテカビル 0.5mg 投与群では 87.8% (36/41 例)、エンテカビル 1mg 投与群では 81.4% (35/43 例)であった。主な副作用は、0.5mg 群では白血球数減少 24.4% (10/41 例)、頭痛、リパーゼ増加 各 19.5% (8/41 例)、倦怠感、鼻咽頭炎 各 14.6% (6/41 例)、悪心、好酸球数増加、AST 増加、血中ブドウ糖増加、尿潜血陽性 各 12.2% (5/41 例)、1mg 群では血中乳酸増加 25.6% (11/43 例)、頭痛 20.9% (9/43 例)、リパーゼ増加 18.6% (8/43 例)、倦怠感、アミラーゼ増加 各 14.0% (6/43 例)、鼻咽頭炎、血中ビリルビン増加、BUN 増加 各 11.6% (5/43 例)であった²¹⁾。

17.1.7 海外第3相試験 (AI463-026)

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

表7. 海外第3相試験 (AI463-026) 成績²²⁾

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

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

また、代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 1mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 14 例中、48週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化率は -5.5log₁₀copies/mL、HBV DNA 陰性化率 (300copies/mL 未満) は 21%、ALT 正常化率 (基準値上限×1.0 倍以下) は 50%、組織学的改善率は 50%であった¹⁷⁾。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル投与群で85% (120/141例)であった。主な有害事象は、上気道感染18% (26/141例)、頭痛18% (25/141例)、疲労13% (19/141例)、咳嗽12% (17/141例)、鼻咽頭炎10% (14/141例)であった²³⁾。

17.1.8 国内継続投与試験 (AI463-060)

国内で臨床試験 (AI463-053) を終了したスクレオシド類縁体未治療患者及び臨床試験 (AI463-052) を終了したラミブジン不応患者に継続試験 (AI463-060) でそれぞれエンテカビル0.5mg及び1mgを1日1回投与したときの組織学的改善率を表8に示す^{24),25)}。

表8. 組織学的改善率 (148週) ^a

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

a 観察時期は各々、エンテカビル投与の通算期間

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

17.1.9 海外第3相試験 (AI463-048)

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験 (AI463-048) の中間報告において、エンテカビル1mg投与を受けた34例中、24週目のHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-4.20 \log_{10}$ copies/mL、HBV DNA陰性化率 (300copies/mL未満) は47%、ALT正常化率 (基準値上限 $\times 1.0$ 倍以下) は50%であった^{17),26)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンテカビルはグアノシンスクレオシド類縁体であり、HBV DNAポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性を有する。エンテカビルは細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸に変化する。エンテカビル三リン酸は、天然基質デオキシグアノシン三リン酸との競合により、HBV DNAポリメラーゼの (1) プライミング、(2) mRNAからマイナス鎖DNA合成時の逆転写、及び (3) HBV DNAのプラス鎖合成の3種すべての機能活性を阻害する。エンテカビル三リン酸の細胞性DNAポリメラーゼ α 、 β 、 δ 及び ϵ 並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ に対する阻害作用は弱い (Ki値: 18~約160 μ M)²⁷⁾⁻³⁰⁾。

18.2 抗ウイルス活性

エンテカビルはHBVをトランスフェクトしたヒト肝HepG2細胞におけるHBV DNA合成を阻害し、そのEC₅₀値は0.004 μ Mであった²⁷⁾。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^{31),32)}及びアヒルB型肝炎ウイルスに感染したアヒルに毎日又は週1回反復投与したとき、ウイルスDNA量の著明な減少が認められた。ウッドチャックを用いた長期維持投与試験では、エンテカビルを0.5mg/kg (臨床用量1mg相当) で週1回、3年間反復経口投与した結果、投与期間中のウイルスDNA量は検出限界以下で維持された (PCR法)。また、3年間の投与ではいずれの動物においてもHBV DNAポリメラーゼに耐性を示す変化は認められなかった^{32),33)}。

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

HBV DNAポリメラーゼのアミノ酸残基に特徴的な変異 (rtM204V/I, rtL180M) を有するラミブジン耐性HBVでは、エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して1/8以下に低下したが、1mg投与時の血漿中エンテカビル濃度を反映する細胞外濃度において、細胞内エンテカビル三リン酸はラミブジン耐性型HBV DNAポリメラーゼ活性を十分に阻害する濃度を超越しているものと考えられた³⁴⁾⁻³⁶⁾。アダホビルの耐性変異であるrtN236Tをコードした組換えウイルスにおいては、エンテカビルに対する感受性が維持されていた^{36),37)}。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*でアダ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³⁵⁾。

19. 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-[(1*S*,3*R*,4*S*)-4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]guanine monohydrate

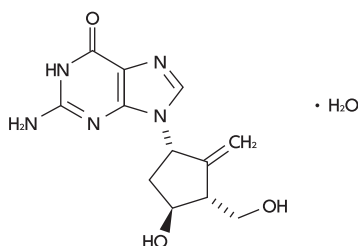
分子式: C₁₂H₁₅N₅O₃ · H₂O

分子量: 295.29

性状: 白色~灰白色の粉末又は塊である。

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

構造式:



22. 包装

70錠 [14錠 (PTP) \times 5]

23. 主要文献

- 1) 単回及び反復投与試験 (AI463-029) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2.1、2.7.6.2.10)
- 2) 臨床第II相試験 (B型慢性肝炎患者) (AI463-052) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.21)
- 3) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 4) 食事の影響試験 (AI463-016) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.1.2.1、2.7.6.2.2)
- 5) 分布 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 6) 代謝 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 7) 第I相臨床試験 (反復投与) (AI463-029) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.10)
- 8) 国内試験における母集団薬物動態解析 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.3.1.2.2)
- 9) 腎機能障害患者を対象としたエンテカビル単回投与時の薬物動態及び安全性の検討 (AI463-011) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.14)
- 10) 肝機能障害患者を対象としたエンテカビルの薬物動態及び安全性を検討する単回投与試験 (AI463-032) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.13)
- 11) B型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者を対象にエンテカビルの安全性、薬物動態及び抗ウイルス作用を検討する非盲検パイロット試験 (AI463-015) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.4、2.7.6.2.36)
- 12) 薬物相互作用 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.2.2.3、2.7.6.2.16-19)
- 13) 国内第II相試験 (AI463-047) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.20)
- 14) 海外第II相試験 (AI463-005) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.5.4.2.1、2.7.3.2.1、2.7.3.3.1、2.7.6.2.23)
- 15) 国内第II相試験 (AI463-053) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.22)
- 16) Chang, T.T. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 354 (10): 1001-1010
- 17) 代謝性肝硬変を有する慢性B型肝炎患者における効果 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、審査報告書)
- 18) 海外第III相試験 (AI463-022) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2、2.7.6.2.29)
- 19) Lai, C.L. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 354 (10): 1011-1020
- 20) 海外第III相試験 (AI463-027) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2、2.7.6.2.31)
- 21) 国内第II相試験 (AI463-052) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.21)
- 22) Sherman, M. et al.: Gastroenterology. 2006; 130 (7): 2039-2049
- 23) 海外第III相試験 (AI463-026) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2、2.7.6.2.30)
- 24) 国内継続投与試験 (AI463-060) ① (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.7.6.2.34)
- 25) 国内継続投与試験 (AI463-060) ② (バラクルード錠: 2018年3月29日、再審査報告書)
- 26) 海外第III相試験 (AI463-048) (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要1.8.2、2.7.6.2.32)
- 27) Innaimo, S.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41 (7): 1444-1448
- 28) Yamanaka, G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43 (1): 190-193
- 29) Seifer, M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42 (12): 3200-3208
- 30) 作用機序 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.6.2)
- 31) Genovesi, E.V. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42 (12): 3209-3217
- 32) Colonna, R.J. et al.: J. Infect. Dis. 2001; 184: 1236-1245
- 33) 抗ウイルス活性 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、申請資料概要2.4.1、2.4.2.1)
- 34) Levine, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (8): 2525-2532
- 35) Tenney, D.J. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48 (9): 3498-3507
- 36) 薬剤耐性 (バラクルード錠: 2006年7月26日承認、審査報告書)
- 37) Villeneuve, J-P. et al.: J. Hepatol. 2003; 39: 1085-1089

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号