

抗ウイルス化学療法剤
バラクルード[®]錠 0.5mg
Baraclude[®] Tablets
(エンテカビル水和物錠)

市販直後調査結果概要のご報告

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

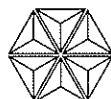
弊社の「バラクルード[®]錠 0.5mg」につきましては、平成 18 年 9 月 21 日の発売以来、発売開始直後における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し副作用等の被害を最小限にすることを目的とした市販直後調査を実施してまいりましたが、おかげさまで平成 19 年 3 月 20 日をもって終了いたしました。先生方におかれましては、バラクルード錠の市販直後調査に多大なるご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、市販直後調査実施期間中にご報告いただきました情報等を踏まえ、市販直後調査の結果を取りまとめましたのでお知らせ申し上げます。

本資料が、B 型慢性肝炎疾患に対する治療の一助となれば幸甚に存じます。

弊社といたしましては、今後とも安全性情報の収集および適正使用情報の提供に努める所存でございます。何卒、変わらぬご指導を賜りますようお願い申し上げます。

謹白



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

問い合わせ先 ファーマコヴィジランス部
TEL:03-5323-8385
FAX:03-5323-8389

1. 市販直後調査結果の概要

市販直後調査結果の概要を以下にご報告します。

1) 調査対象

- ① 販売名：バラクルード錠 0.5mg
- ② 一般名：エンテカビル水和物
- ③ 調査期間：平成 18 年 9 月 21 日～平成 19 年 3 月 20 日
- ④ 調査対象施設：2,064 施設(病院 1,398 施設、診療所：666 施設)

2) 副作用の発現状況

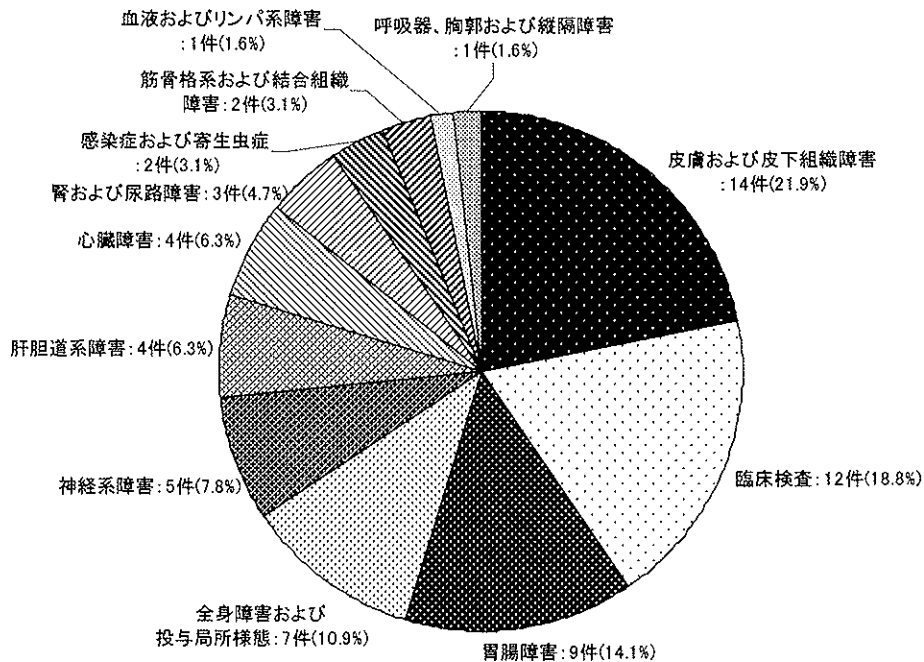
販売開始から 6 ヶ月間で収集した副作用は、以下のとおり 46 症例、46 種類、64 件でした。

そのうち重篤と判定された副作用は、9 例 14 件（肝機能異常および白血球数減少の各 2 件、貧血、第三度房室ブロック、上腹部痛、黄疸、肝障害、蕁麻疹、急性腎不全、腎機能障害、全身性浮腫、血小板数減少の各 1 件）でした。〔「重篤な副作用として報告された症例」の項参照〕

器官別大分類で多かった主なものは、皮膚および皮下組織障害 14 例 14 件(21.9%)、臨床検査 9 例 12 件(18.8%)、胃腸障害 9 例 9 件(14.1%)でした(図 1 参照)。

副作用の種類別では、発疹が 5 件(7.8%)と最も多く、3 件以上発現した副作用は、全身性皮膚の 4 件(6.3%)、頭痛および動悸の各 3 件(4.7%)でした。最も多かった発疹（全身性皮膚 4 件、湿疹 1 件、中毒性皮膚 1 件を含め）は、11 件(17.2%)であり、すべて非重篤でした〔図 2 および「使用上の注意から予測できない副作用」の項参照〕。

図 1. 副作用の器官別大分類別発現件数



注) 発現件数64件の内訳(割合)

図 2. 副作用の発現状況

副作用の種類		収集件数					
器官別大分類	基本語	1	2	3	4	5	6
感染症および寄生虫症 2例(2件)	*単純ヘルペス	■					
	鼻咽頭炎	■					
血液およびリンパ系障害 1例(1件)	*貧血	■					
神経系障害 5例(5件)	浮動性めまい	■					
	頭痛	■	■				
	*振戦	■					
心臓障害 4例(4件)	*動悸	■	■				
	*第三度房室ブロック	■					
呼吸器、胸郭および縦隔障害 1例(1件)	*咳嗽	■					
胃腸障害 9例(9件)	上腹部痛	■	■				
	*腹水	■					
	*口内乾燥	■					
	悪心	■					
	嘔吐	■					
	*心窩部不快感	■					
	*口の感覚鈍麻	■					
肝胆道系障害 3例(4件)	肝機能異常	■	■				
	*黄疸	■					
	肝障害	■					
皮膚および皮下組織障害 14例(14件)	*湿疹	■					
	*皮膚疼痛	■					
	*そう痒症	■					
	*発疹	■	■	■	■		
	*全身性皮疹	■	■	■	■		
	*蕁麻疹	■					
	*中毒性皮疹	■					
筋骨格系および結合組織障害 2例(2件)	*関節痛	■					
	背部痛	■					
腎および尿路障害 3例(3件)	*頻尿	■					
	*急性腎不全	■					
	*腎機能障害	■					
全身障害および投与局所様態 7例(7件)	*悪寒	■					
	*全身性浮腫	■					
	*浮腫	■	■				
	*末梢性浮腫	■					
	*末梢冷感	■					
	*発熱	■					
臨床検査 9例(12件)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	■					
	血中ビリルビン増加	■	■				
	*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	■	■				
	血中乳酸増加	■					
	*γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	■					
	血小板数減少	■					
	*赤血球数減少	■					
	白血球数減少	■					
*血中アルカリホスファターゼ増加	■						

*使用上の注意から予測できない副作用
 器官別大分類(SOC)および副作用名(PT)はMedDRA/J Ver.9.1を使用した。

◆合計:64件
 ■重篤:14件
 ■非重篤:50件

3) 重篤な副作用として報告された症例

重篤と判定された副作用は、9例14件（肝機能異常および白血球数減少の各2件、貧血、第三度房室ブロック、上腹部痛、黄疸、肝障害、蕁麻疹、急性腎不全、腎機能障害、全身性浮腫、血小板数減少の各1件）でした。（「表1～7」参照）。

表1. 重篤な副作用として報告された症例一覧

No.	副作用名	性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日 投与量	投与期間 (処置)	併用薬剤 (下線：併用被疑薬)	発現日 注3)	転帰 (転帰日 注4)	備考
1	全身性浮腫	女 50代	B型肝硬変 (食道静脈瘤)	0.5mg	12日間 (本剤中止、フロセミド)	スリダグク、塩酸ラニチジン、芍薬甘草湯	不明	軽快 (不明)	
2	急性腎不全	男 60代	B型肝炎 (B型肝硬変、多発性肝細胞癌、門脈閉塞症、多発性胃潰瘍)	0.5mg	39日間 (本剤中止、血液透析)	<u>フロセミド</u> 、 <u>ラベプラゾールナトリウム</u> 、 <u>スピロラクトン</u> 、 <u>テブレノン</u>	39日目	未回復	
3	蕁麻疹 黄疸 上腹部痛 肝機能異常	男 40代	B型慢性肝炎 (なし)	0.5mg	2日間 (本剤中止、安静、肝臓疾患用剤)	ビタミンC・パントテン酸カルシウム配合剤、オメプラゾール、フルスルチアミン、ウルソデオキシコール酸	2日目 2日目 3日目 3日目	回復(8日目) 回復(1日目) 軽快(14日目) 軽快(15日目)	
4	第三度房室ブロック	男 70代	B型慢性肝炎 (非ホジキンリンパ腫)	0.5mg	10日間 (本剤継続、ペースメーカー)	<u>塩酸ベニジピン</u> 、 <u>ベンズプロマロン</u>	10日目	回復 (7日目)	
5 注1)	白血球数減少 貧血 血小板数減少	女 70代	B型肝炎 (多発性骨髄腫)	0.5mg	10日間 (本剤中止)	<u>マレイン酸エナラプリル</u> 、 <u>メルファラン</u> 、 <u>カンデサルタンシレキセチル</u> 、 <u>ランソプラゾール</u> 、 <u>メチルプレドニゾン</u>	47日目 52日目 39日目	回復(27日目) 回復(27日目) 回復(35日目)	
6	腎機能障害	男 40代	B型肝炎再燃 (急性骨髄性白血病、慢性腎不全、慢性移植片対宿主病、高血圧、高尿酸血症、低カリウム血症)	0.5mg	39日間 (本剤減量、血液透析)	<u>テルミサルタン</u> 、 <u>プレドニゾン</u> 、 <u>アロプリノール</u> 、 <u>塩化カリウム</u> 、 <u>フロセミド</u>	11日目	未回復	慢性GVHD悪化に伴う消化管出血による死亡
7	肝機能異常	男 30代	B型慢性肝炎	0.5mg	14日間 (本剤中止)	なし	14日目	軽快 (21日目)	ラミブジンへ変更
8	肝障害	男 40代	B型肝炎 (悪性リンパ腫)	0.5mg	17日間 (本剤中止、肝臓疾患用剤、ウルソデオキシコール酸)	リツキシマブ、フルコナゾール、レバミピド、肝臓疾患用剤、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、プロチノラム	3日目	回復 (10日目)	
9 注2)	白血球数減少	女 50代	B型肝炎	0.5mg	121日間 (本剤継続)	スピロラクトン、アルファカルシドール、分岐鎖アミノ酸、乳酸菌整腸剤、レバミピド、メナテトレノン、ラクツロース	9日目	回復 (113日目)	

注1)：市販直後調査終了後に汎血球減少症(未知)の副作用名が、白血球数減少(既知)、貧血(未知)、血小板数減少(既知)に変更された。

注2)：市販直後調査終了後に白血球減少症(既知)の副作用名が、白血球数減少(既知)に変更された。

注3)：発現日は、本剤投与日から発現日までの日数を算出(当日を1日目とした)。

注4)：転帰日は、副作用発現日から転帰までの日数を算出(当日を1日目とした)。

重篤な副作用の定義

当該医薬品によるものと疑われる下記の副作用

- 1 死亡
- 2 障害(日常生活に支障をきたす程度の機能不全)
- 3 死亡につながるおそれあり
- 4 治療のための入院・入院期間の延長
- 5 1～4に準じて重篤(医学的に重要な事象等：障害につながるおそれありを含む)
- 6 後世代における先天性の疾病・異常

4) 「使用上の注意」から予測できない副作用症例

「使用上の注意」から予測できない副作用：37 症例、32 種類、43 件でした (図 2)。

副作用の種類別では、発疹が 5 件と最も多く、3 件以上発現した副作用は、全身性皮疹の 4 件、動悸の 3 件でした。

なお、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、貧血、第三度房室ブロック、黄疸、蕁麻疹、急性腎不全、腎機能障害、全身性浮腫の各 1 件でした [「重篤な副作用として報告された症例」および表 2~7 参照]。

① 発疹の発現状況について

発疹は湿疹、中毒性皮疹、全身性皮疹も含め 11 件で、重篤な症例はありませんでした。

1 日の投与量は、0.5mg が 9 件 (81.8%)、1.0mg が 2 件でした。投与後の発現時期は、投与開始してから 8 日以内の発現が 7 件(63.6%)、1~2 ヶ月後 2 件、不明 2 件でした。

発現後、本剤の投与を継続したものは 6 件(54.5%)で、その転帰は、軽快 4 件(66.7%)、未回復 2 件です。本剤を中止した 5 件では回復 4 件(80.0%)、不明 1 件でした(未知の副作用等症例概要一覧の表 8 参照)。

② 浮腫の発現状況について

浮腫は全身性および末梢性も含め 4 件(重篤 1 件、非重篤 3 件)でした。

1 日の投与量は、4 件とも 0.5mg でした。浮腫の発現日は、本剤投与から 1 日目 1 件、7 日目 1 件、不明 2 件です。発現後、本剤の投与を継続したものは 3 件で、その転帰は、回復 2 件、軽快 1 件です。本剤を中止した 1 件では本剤投与中止後 10 日目で軽快しておりますが、その後、再投与により副作用の再発を認めました(重篤な副作用症例概要の表 1、未知の副作用等症例概要一覧の表 9 参照)。

③ 動悸の発現状況について

動悸は、3 件(すべて非重篤)でした。1 日の投与量は、0.5mg が 2 件、1.0mg が 1 件で、動悸の発現時期は、2 日目 1 件、不明 2 件でした。発現後、投与中止にて 2 件が軽快、1 件が投与継続にて軽快しました(未知の副作用等症例概要一覧の表 10 参照)。

2. 市販直後調査結果のまとめ

市販直後調査(調査期間：平成 18 年 9 月 21 日~平成 19 年 3 月 20 日)で収集した副作用は、46 症例、46 種類、64 件で、そのうち、重篤と判定された副作用は、9 例 14 件(肝機能異常および白血球数減少の各 2 件、貧血、第三度房室ブロック、上腹部痛、黄疸、肝障害、蕁麻疹、急性腎不全、腎機能障害、全身性浮腫および血小板数減少の各 1 件) でした。

「使用上の注意」から予測できない副作用は、37 症例、32 種類、43 件で、発疹は湿疹、中毒性皮疹、全身性皮疹も含め 11 件、浮腫は全身性および末梢性も含め 4 件、動悸は 3 件でした。

本剤の市販直後調査結果を踏まえ、「使用上の注意」の改訂を検討いたします。

今後とも、本剤の使用に際しましては、「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」にご留意いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

・重篤な未知の副作用症例概要一覧

表 2. 全身性浮腫の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女 50代	B型肝硬変 (食道静脈瘤)	0.5mg 12日間	副作用名：全身性浮腫		
			投与開始 2ヵ月前	患者本人の話によると、軽度の浮腫が認められていた。	
			投与開始	B型肝硬変に対し、バラクルード0.5mg/日の投与を開始した。その後、全身浮腫が出現した。	
			投与 12日目	バラクルードの投与を中止。	
			投与中止後 2日目	全身浮腫の治療のため入院。体重4kg増加。	
			投与中止後 3日目	フロセミド20-40 mg/日の投与を開始。	
			投与中止後 10日目	軽快。	
			投与中止後 16日目	バラクルードの投与を再開。	
			投与再開後	顔面浮腫を発現し、その後軽快。 患者の要望があり、バラクルード中止。	
					検査項目
		白血球数 (/mm ³)	3500~8000	2360	2640
		ヘモグロビン (g/dL)	12~16	13.2	11.4
		プロトロンビン時間 (%)	70~130		49
		AST(GOT) (IU/L)	13~33	303	199
		ALT(GPT) (IU/L)	6~27	133	94
		総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.4	2.7
		アルブミン (血清) (g/dL)	4.0~5.0	2.4	1.8
		Child-Pugh分類		Grade C	Grade C

併用薬：スリンダク、塩酸ラニチジン、芍薬甘草湯

表 3. 急性腎不全の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 60代	B型肝炎 (B型肝炎硬変) (多発性肝細胞癌) (門脈塞栓症) (多発性胃潰瘍)	0.5mg 39日間	副作用名：急性腎不全			
			投与開始 13日前	肝硬変の合併症、主に難治性腹水の治療のために入院。利尿剤の投与と頻りに腹水穿刺や食塩摂取制限を実施。肝癌はCT上2-3cmの腫瘍が認められていたが、抗がん剤等の治療は行われていない。		
			投与開始 12日前	腹水の治療のためフロセミド・スピロラクソン投与開始。		
			投与開始 8日前	HBV DNA量:6.7log ₁₀ copies/mL, AST:146IU/L, ALT:183IU/LとB型肝炎の急性増悪が認められたため慢性肝炎の急性増悪と診断。		
			投与開始	投与開始。		
			投与開始 8日目	BUN:25.1mg/dL, Cr:0.96mg/dL。BUNは若干上昇していたものの、投与開始から39日目まで電解質や腎機能の検査未実施。		
			投与開始 15日目	再度検査が行われた。HBV DNA量:3.2log ₁₀ copies/mLで減少、AST/ALTもほぼ正常値まで低下。		
			投与開始 34日目	3日間外泊。外泊中、水様性下痢、食欲不振あり。		
			投与開始 37日目	帰院。急性腸炎と思われる症状(下痢、嘔吐)を訴える。血圧低下は認められておらず起立性低血圧など循環血液量を評価する診察は行わなかった。		
			投与開始 38日目	水様性下痢10数回、排尿回数1回となる。		
投与開始 39日目	水様性下痢頻回、尿量少、食欲ないなどの訴えあり。血液生化学検査で血中カリウム:8.0mEq/L, BUN:150.5mg/dL, Cr:8.99mg/dL。心電図でR波の幅の拡大、高いT波がみられた。血液透析を施行。施行後カリウム:4.8mEq/L。					
中止 2日目	嘔気、食後ほとんどない。血中カリウム:5.7 mEq/L, BUN:104.5 mg/dL, Cr:8.29 mg/dL, 尿量:20mL/日。 その後も乏尿が続き週3回血液透析を実施。食欲がなく高カロリー輸液を実施。Crも高値で推移している。 腎生検・肝生検は未実施。					
		検査項目	施設の正常値	バラクルード投与 13日前	本剤投与39日目 (腎不全発現日)	バラクルード投与後 (投与中止11日目)
		FDP (μg/mL)				61.6
		AST (GOT) (IU/L)	13~33	385	44	32
		ALT (GPT) (IU/L)	8~42	361	40	23
		CK (IU/L)	62~287	481	123	76
		血清カリウム (mEq/L)	3.6~4.9	4.1	8	4.3
		BUN (mg/dL)	8~22	24.6	150.5	65.7
		血中クレアチニン (mg/dL)	0.6~1.1	0.86	8.99	14.2

併用薬(下線:併用被疑薬):フロセミド、ラベプラゾールナトリウム、スピロラクソン、テブレノン

表 4. 蕁麻疹、黄疸、上腹部痛、肝機能異常の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 40代	B型慢性肝炎	0.5mg 2日間	副作用名：蕁麻疹、黄疸、上腹部痛、肝機能異常		
			投与開始前日	HBs 抗原陰性、HBV DNA 量 (PCR 法) 5.4 log ₁₀ copies/mL。	
			投与開始	ラミブジン内服からバラクルード内服に変更。	
			投与開始 2 日目	黄疸、全身の膨隆疹出現。	
			投与中止日	深夜、1 時間半程続く前胸部から心窩部にかけての疼痛出現。 明方及び午前中、同様の症状あり、その後消失。膨隆疹消失。 バラクルード内服せず、受診。 T-Bil、AFP 上昇し、膨隆疹を認めていたことから、B 型慢性肝炎急性増悪、薬剤性アレルギーの診断のもと、入院。 入院後、安静、輸液、グリチルリチン製剤静注にて症状、採血データ改善傾向。	
			中止 4 日目	HBV DNA 量 (PCR 法) 4.4 log ₁₀ copies/mL。	
			中止 8 日目	膨隆疹回復。	
			中止 15 日目	黄疸、肝機能異常は軽快。	
検査項目		施設の正常値	バラクルード投与前日	バラクルード投与中止 (肝機能異常発現日)	バラクルード中止後 (投与中止 8 日目)
白血球数 (/mm ³)		3500~8500	4800	4200	4200
好中球 (%)		42.0~77.0	61.0		72.5
好酸球 (%)		0.5~6.0	2.5		0.5
リンパ球 (%)		18.0~49.0	30.0		24.0
血小板 (10 ⁴ /mm ³)		14~34	4.9	4.5	4.4
プロトロンビン時間 (%)		75~130	76	72	72
AFP (ng/mL)		0~10	86.5	144.2	
AST (IU/L)		13~35	179	158	71
ALT (IU/L)		5~35	106	98	62
AL-P (IU/L)		107~340	551	421	386
LDH (IU/L)		112~230	188		
γ-GTP (IU/L)		11~64	418	387	250
総ビリルビン (mg/dL)		0.2~1.2	3.5	6.2	2.4
CRP (mg/dL)		0~0.3	0.07	0.07	0.05

併用薬： ビタミン C・パントテン酸カルシウム配合剤、オメプラゾール、フルスルチアミン、ウルソデオキシコール酸

表 5. 第三度房室ブロックの症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用					
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
男 70代	B型慢性肝炎 (非ホジキン リンパ腫) (高血圧症) (高尿酸血症)	0.5mg 10日間	副作用名：第三度房室ブロック					
			投与開始約 1 年 8 か月前	悪性リンパ腫の診断。 CHOP療法施行 (5 ヶ月間に合計 8 回) 及びエトポシドカプセル投与 (8 ヶ月間に 10 コース)。				
			投与開始約 1 年半前	従来より不整脈はなく、心機能 (心エコーを含め) 詳細な評価を行うも問題はなかった。				
			投与開始	悪性リンパ腫にて他科でフォローアップ中であったが、肝機能異常があったため当科受診し、B 型肝炎と診断し、バラクルードを処方した。				
			投与開始 10 日目	昼頃めまいを自覚し、頭がぼーとする感じもあり、家庭用血圧測定器にて血圧測定をしたところ徐脈を認め、かかりつけ医と相談し、報告施設受診を勧められた。				
			投与開始 11 日目	報告施設を受診。 心電図上、完全房室ブロックを認め、緊急ペースメーカー植込み術を施行し、状態の安定を確認してペースメーカーをチェック。				
			投与開始 16 日目	退院となった。(本剤投与継続)				
検査項目		施設の正常値	本剤投与開始	本剤投与 10 日目	本剤投与 11 日目	本剤投与 26 日目	本剤投与 38 日目	本剤投与 67 日目
血清ナトリウム (mEq/L)		137~145	134		136	135		135
血清カリウム (mEq/L)		3.5~4.8	4.0		5.5	4.0		4.0
血清クロール (mEq/L)		100~107	99		105	99		100
BUN (mg/dL)		8~20			16	13		10
血中クレアチニン (mg/dL)		0.8~1.3	0.9	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9

併用薬 (下線：併用被疑薬)：塩酸ベニジピン、ベンズプロマロン

表6. 白血球数減少、貧血、血小板数減少の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	B型肝炎 (多発性 骨髄腫)	0.5mg 10日間	副作用名：白血球数減少、貧血、血小板数減少	
			投与開始 36 日前	多発性骨髄腫に対しメルファラン、プレドニゾン療法を行ったところ、肝機能障害が出現。B型肝炎の増悪を疑う。
			投与開始 33 日前	ラミブジンの投与を開始した。
			投与開始 27 日前	皮疹が出現。
			投与開始 8 日前	皮疹が改善しないためラミブジンを中止した。
			投与開始	8 日間にわたり、2回/週で計 3 日間、バラクルード錠を投与(投与前ヘモグロビン：6.5g/dL)。
			投与開始 11 日目	濃赤球輸血開始(ヘモグロビン：5.6g/dL)。
			投与開始 13 日目	37 日間にわたり、1回/週で計 7 日間、バラクルード錠を投与。
			投与開始 25 日目～44 日目	骨髄腫によると考えられる腎障害が進行したため、メチルプレドニゾン 60mg/日を 5 日間、合計 3 回にわたり経口投与。
			投与開始 47 日目	白血球：1380/mm ³ となりマレイン酸エナラプリルを中止。発熱を生じたため、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 1g×2/日を投与。
			投与中止 中止 4 日目	バラクルード投与中止。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムを中止。 白血球：800/mm ³ となり、G-CSF、フィルグラスチム 75μg/日の皮下注を開始。MAP400mLを輸血(ヘモグロビン：5.7g/dL)。
			中止 6 日目	血小板：2.2万/mm ³ (最低値)。白血球：3100/mm ³ 。
			中止 9 日目	骨髄腫に対してサリドマイド 50mg/日を開始。
			中止 13 日目	白血球：5700/mm ³ 。MAP400mLを輸血後、輸血不要となる。
			中止 38 日目	白血球：2580/mm ³ と軽度の減少にとどまる。

検査項目	施設の 正常値	本剤 投与開始 3 日前	本剤 投与 11 日目	本剤 投与 24 日目	本剤 投与 30 日目	本剤 投与 47 日目	本剤 投与中止 4 日目	本剤 投与中止 38 日目
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	370~490	207	183	196	216	221	173	202
ヘモグロビン (g/dL)	11.5~16.0	6.5	5.6	6.3	7.0	7.3	5.7	6.7
白血球数 (/mm ³)	4000~8000	7500	2960	3050	3110	1380	800	2580
好中球数 (%)		91	88	83	93	83	84	69
好酸球数 (%)		1	4	0	0	2	0	2
好塩基球 (%)		0	0	0	0	0	0	2
リンパ球 (%)		5	5	15	7	15	13	24
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	13~33	8.1	12.3	7.3	4.4	4.8	2.6	13.1
AST(GOT) (IU/L)	8~38	18		14	22	17		19
ALT(GPT) (IU/L)	4~44	7		6	75	22		8
ALP (IU/L)	104~338	274		223	208	252		231
BUN (mg/dL)	8~20	40.5	38.1	46.8	65.6	64.7	41.7	58.6
血中クレアチニン (mg/dL)	0.4~1.0	3.5	3.3	3.2	3.0	3.6	3.2	4.5
CRP (mg/dL)		0.62	0.91	0.50	0.44	2.98	2.86	0.64

併用薬(下線：併用被疑薬)：マレイン酸エナラプリル、メルファラン、カンデサルタンシレキセチル、ランソプラゾール、メチルプレドニゾン

表 7. 腎機能障害の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用				
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男 40代	B型肝炎再燃 (急性骨髄性 白血病) (慢性腎不全) (慢性移植片対 宿主病) (高血圧) (高尿酸血症) (低カリウム血症)	0.5mg 13日間	副作用名：腎機能障害				
			投与開始 投与開始 11 日目 投与開始 22 日目 投与開始 35 日目	B型肝炎再燃のため本剤投与開始。 肝障害悪化とともに、少しずつクレアチニン上昇(腎障害悪化) を認めた。バラクルードを減量するも、腎機能悪化あり。 血液透析施行開始。 消化管出血により死亡。			
		検査項目	本剤投与 14日前	本剤投与 2日目	本剤投与 10日目	本剤投与 22日目	本剤投与 31日目
		ヘモグロビン量 (g/dL)	7.9	7.5	8.8	6.9	9.4
		白血球数 (/mm ³)	7000	4600	6400	10800	1400
		血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	5.3	4.2	3.8	4.0	2.3
		プロトロンビン時間 (%)		90	66.7	33.9	84.2
		AST (IU/L)	68	622	1068	78	29
		ALT (IU/L)	128	732	1283	204	40
		ALP (IU/L)	546	787	768	340	460
		γ-GTP (IU/L)	296	717	759		174
		総ビリルビン (mg/dL)	0.8	1.4	7.2	15.7	16.4
		血清ナトリウム (mEq/L)	141	142	137	128	134
		血清カリウム (mEq/L)	4.1	3.5	3.4	4.7	3.5
		血清クロール (mEq/L)	107	103	98	89	96
		BUN (mg/dL)	88	88	69	142	79
		血中クレアチニン (mg/dL)	4.5	4.7	5.2	10.0	5.7
併用薬：(下線：併用被疑薬) テルミサルタン、プレドニゾン、アロプリノール、塩化カリウム、フロセミド							

・未知の副作用等症例概要一覧

報告されました発疹、浮腫、動悸の未知非重篤の副作用の症例概要を以下に示します。

表 8-1. 発疹の症例概要

No	性・ 年齢	副作用名 (基本語)	新規性	因果関係	経過
			重篤度	転帰	
1	男・ 30代	発疹 悪寒 振戦	未知	否定できない	本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 1 日目：寒気・ふるえを発現。 投与 2 日目：本剤投与中止。寒気・ふるえは回復。 中止 4 日目：発疹を発現。 中止 6 日目：発疹は回復。 中止 14 日目：本剤投与再開。再発なし。 (本剤投与継続)
			非重篤	回復	
2	男・ 40代	発疹	未知	否定できない	—詳細調査中— 本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 3 日目：発疹が発現。 投与 6 日目：本剤投与前、血中ビリルビン値 1mg/dL 程度から、3.7mg/dL まで上昇。 投与 7 日目：血中ビリルビン値 4.7mg/dL まで上昇。 投与 15 日目：血中ビリルビン値 2.5mg/dL に減少。発疹は軽快。 (併用薬：風邪薬) (本剤投与継続)
		血中ビリルビン 増加	既知	否定できない	
3	男・ 20代	発疹	未知	あり	—詳細調査中— 本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 8 日目：発疹を発現。 発疹発現約 2 ヶ月目まで無処置。その後、外用剤を処方された。 (本剤投与継続)
			非重篤	未回復	
4	男・ 不明	発疹	未知	否定できない	—詳細調査中— 本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 日付不明：発疹を発現。近医、皮膚科を受診、硫酸ゲンタマイシン外用。 その後、症状が悪化した。 (本剤投与継続)
			非重篤	未回復	

表 8-2. 発疹の症例概要

No	性・年齢	副作用名 (基本語)	新規性	因果関係	経過
			重篤度	転帰	
5	女・60代	発疹	未知	否定できない	本剤投与開始：本剤 1mg/日を投与開始。 日付不明：発疹を出現。かゆみがひどくなった。 約 1 ヶ月後：皮膚科受診。塩酸オロパタジン投与にて症状軽快。 (併用薬：ウルソデオキシコール酸、メテナトレノン、グリメピリド) (本剤投与継続)
			非重篤	軽快	
6	女・60代	全身性皮疹	未知	あり	本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 41 日目：全身に皮疹出現。 投与 44 日目：本剤投与を中止し、ラミブジン投与に切り替えた。 中止 2 日目：皮疹は改善傾向。 中止 9 日目：回復（影もなし）。 (併用薬：コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム)
			非重篤	回復	
7	女・70代	全身性皮疹	未知	否定できない	本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 7 日目：全身皮膚に発赤疹を出現、本剤投与中止。 中止 2 日目：皮膚科にて薬疹と診断。酪酸プロピオン酸ベタメタゾンおよびヘパリン類似物質製剤を塗布。 中止 3 日目：やや発赤薄くなる。 中止 7 日目：ほぼ皮疹消失。 (併用薬：オメプラゾール、消化酵素製剤、塩酸イトプリド、ベシル酸アムロジピン、エチゾラム、グリチルリチン製剤)
			非重篤	回復	
8	男・50代	全身性皮疹	未知	否定できない	—詳細調査中— 本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。数時間後に全身に発疹出現。 投与 2 日目：本剤投与中止。 中止 4 日目：発疹は回復。
			非重篤	回復	
9	女・40代	全身性皮疹	未知	否定できない	—詳細調査中— 本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 4 日目：全身に発赤疹多発。 投与 7 日目：皮膚科受診。薬疹か毛膿炎の疑い。硫酸ゲンタマイシン外用。 投与 11 日目：発疹徐々に改善傾向。 (併用薬：ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン製剤) (本剤投与継続)
			非重篤	軽快	
10	男・60代	中毒性皮疹	未知	否定できない	<前治療>セフカペンピボキシル塩酸塩水和物：単径部リンパ節炎 酢酸メテノロン錠：骨髄異形成症候群 (MDS) ラミブジン：B型肝炎ウイルスキャリアからの急性増悪 本剤投与開始：本剤 1mg/日を投与開始。 投与 6 日目：下腹部、両大腿外側、右前腕に強い掻痒感を伴う紅斑を出現。 ヨモギローション塗布による対処を開始。 投与 62 日目：掻痒感を伴う紅斑は改善せず。皮膚科にて中毒疹の診断。 塩酸セチリジン、ジプロピオン酸ベタメタゾン製剤処方。 投与 73 日目：皮膚科受診、中毒疹は軽快。酪酸クロベタゾン処方。 (本剤投与継続)
			非重篤	軽快	
11	男・50代	湿疹	未知	あり	本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 日付不明：本剤投与 3 ヶ月頃より全身に湿疹が出現。 投与 155 日目：本剤投与中止。
			非重篤	不明	

表 9. 浮腫の症例概要

No	性・年齢	副作用名 (基本語)	新規性	因果関係	経過
			重篤度	転帰	
1	女・40代	浮腫	未知	否定できない	<p>—詳細調査中—</p> <p>本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 日付不明：昼食 2 時間後の服用を忘れ、就寝前に服用したところ、むくみ・頭痛を発現。2 度同様の症状があったが、通常の服用時には症状の発現はない。 (本剤投与継続)</p>
			非重篤	回復	
		頭痛	既知	否定できない	
			非重篤	回復	
2	男・50代	浮腫	未知	否定できない	<p>本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 投与 7 日目：下肢、顔面浮腫を発現。フロセミドの投与を開始。 投与 8 日目：浮腫は回復。 (本剤投与継続)</p>
			非重篤	回復	
3	女・不明	末梢性浮腫	未知	否定できない	<p>—詳細調査中—</p> <p>本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。約 3 時間後手足のむくみを発現。 日付不明：浮腫は軽快。 日付不明：その後、唇の痺れ感がありビリビリする。その後回復。 (本剤投与継続)</p>
			非重篤	軽快	
		口の感覚鈍麻	未知	否定できない	
			非重篤	回復	

表 10. 動悸の症例概要

No	性・年齢	副作用名 (基本語)	新規性	因果関係	経過
			重篤度	転帰	
1	女・70代	動悸	未知	あり	<p>本剤投与開始：本剤 1mg/日を投与開始。 日付不明：本剤投与後、動悸が続いた。 投与 26 日目：本剤を投与中止。中止直後軽快。</p>
			非重篤	軽快	
2	女・40代	動悸	未知	否定できない	<p>本剤投与開始：夜間眠前に本剤 0.5mg 内服開始。 投与 2 日目：嘔気と動悸が出現し、日中になると軽快した。 投与 3 日目：前回同様内服後 3~4 時間で嘔気と動悸が出現。 投与 4 日目：本剤とともにクエン酸モサブリド錠の服用を開始。 投与 5 日目：その後は本剤投与後に症状が出現することはほとんどなくなった。 (本剤投与継続)</p>
			非重篤	軽快	
		悪心	既知	否定できない	
			非重篤	軽快	
3	女・70代	動悸	未知	否定できない	<p>本剤投与開始：本剤 0.5mg/日を投与開始。 日付不明：2~3 回動悸を発現。 投与 16 日目：本剤投与中止。以後症状なし。 (併用薬：ニフェジピン)</p>
			非重篤	軽快	

バラクルード錠0.5mg (エンテカビル水和物錠)

【効能又は効果】、【用法及び用量】、【警告、禁忌を含む使用上の注意】全文

【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か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

【効能又は効果】

B型肝炎ウイルスの増殖を併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、ラムビジンを併用(ラムビジン投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる又はラムビ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〉

- 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)。
- 本剤は食事の影響により吸収率が低下する。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)。
- 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。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的末梢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	ラムビジン不応患者
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 [※] 又は持続的末梢膜透析(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)

- 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)
- 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。)
- 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

- 本剤によるB型肝炎患者の治療は、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型肝炎患者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。
- 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(【薬物動態】の項参照)。
- 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。
- 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】の項参照)。なお、ラムビジン、アデホビルヒボギキシル又はフルボレンホピルジソプロキシルと本剤を併用した場合には、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回投与されたスクレオシド類似体未治療の患者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%)、鼻咽喉炎(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×ULN(基準値上限)かつ>2×投与前値)が4.5%、ALT(GPT)(>3×投与前値)が4.5%、アミラーゼ(>3×投与前値)が0.7%、リパーゼ(>3×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回投与されたラムビジン不応の患者84例中29.8%に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は鼻咽喉炎(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×ULN)が2%、ALT(GPT)(>3×投与前値)が3.6%、ALT(GPT)(>3×投与前値)が3.6%、リパーゼ(>3×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回投与されたスクレオシド類似体未治療の患者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)、嘔吐(1%未満)、悪心(1%未満)、下痢(1%未満)、消化不良(1%未満)、喉痛(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×ULN)かつ>2×投与前値が2%、ALT(GPT)(>3×投与前値)が5%、ALT(GPT)(>2×投与前値)かつ総ビリルビン(>2×ULN)かつ>2×投与前値が1%未満、アルブミン(<2.5g/dL)が1%未満、アミラーゼ(>3×投与前値)が2%、リパーゼ(>3×投与前値)が12%、血小板数(<50,000/mm³)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回投与されたラムビジン不応の患者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×ULN)かつ>2×投与前値が2%、ALT(GPT)(>3×投与前値)が4%、ALT(GPT)(>2×投与前値)かつ総ビリルビン(>2×ULN)かつ>2×投与前値が1%未満、アミラーゼ(>3×投与前値)が2%、リパーゼ(>3×投与前値)が18%、血小板数(<50,000/mm³)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か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。スクレオシド類似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、ラムビ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。

(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、スクレオシド類似体の単剤又は抗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。

	スクレオシド類似体未治療患者	ラムビジン不応患者
腎臓障害		
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機能		
倦怠感	1.5%	14.3%
感染症及び寄生虫症		
鼻咽喉炎	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。[妊婦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胎児に毒性が認められ、ウサギでは胎児-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、必要に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こと(PTPシートの誤脱により、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

- 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の投与量で肺腺癌の発生率が観察された。雌雄マウスの最高用量群で肺腺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、肺腺癌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、雄マウスの腎臓、雌マウスの良性血管腫瘍、雌雄ラットの脳神経腫瘍、並びに雄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。
- 致変原性：培養ヒトリンパ球に*in vitro*で染色体異常を誘発したが、微生物を用いた優劣突然変異試験(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ナ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。
- 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影響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。



製造販売元

Eisai Co., Ltd.
東京都新宿区西新宿6-5-1