

製品情報概要



Bristol-Myers Squibb
Together we can prevail.®

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

2011年5月作成

BA-1105-0174-1304



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® 錠 0.5mg

劇薬 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) (薬価基準収載)

【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カ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・効果」、「用法・用量」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については、7～11ページをご参照ください。

CONTENTS



1. 開発の経緯	4
2. バラクルードの特性	5
3. Drug Information	6
● 組成・性状	6
● 有効成分に関する理化学的知見	6
● 効能・効果	7
● 用法・用量	7
● 警告	8
● 禁忌	8
● 使用上の注意	8
4. 臨床成績	12
● 国内第Ⅱ相試験：ブリッジング試験(用量反応性試験)	12
● 国内第Ⅱ相試験：ヌクレオシド類縁体未治療患者	13
● 国内第Ⅱ相試験：ラミブジン不応患者	14
● 海外第Ⅲ相試験：ヌクレオシド類縁体未治療患者(HBe抗原陽性)	15
● 海外第Ⅲ相試験：ヌクレオシド類縁体未治療患者(HBe抗原陰性)	17
● 海外第Ⅲ相試験：ラミブジン不応患者	19
● 長期投与試験	21
● B型肝炎患者(海外データ)	21
● 薬剤耐性	22
5. 安全性	23
● 国内臨床試験成績	23
● 海外臨床試験成績	25
6. 薬物動態	26
● 健康成人における薬物動態	26
● B型慢性肝炎患者における薬物動態	28
● 食事による影響(海外データ)	29
● 腎機能障害患者における薬物動態(海外データ)	30
● 肝機能障害患者における薬物動態(海外データ)	31
● 肝移植患者における薬物動態(海外データ)	32
● 分布	33
● 代謝	34
● 排泄	34
7. 非臨床試験	35
● 薬効薬理	35
● 一般薬理	38
● 毒性	39
8. 製剤学的事項	41
9. 取扱い上の注意	42
10. 包装	42
11. 関連情報	42
12. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	42
13. 主要文献	43



1. 開発の経緯

バラクルード®錠（エンテカビル水和物錠）は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社において合成された抗ウイルス薬です。グアシン（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薬として開発されました。

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ました。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月に承認されています。

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相試験が実施されました。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月に承認されました。



2. バラクルード®の特性

- 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します（*in vitro*）。 35～36ページ
- 2 HBVに対し強力かつ選択的な阻害活性（EC₅₀値：0.00375μM）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します（*in vitro*）。 36～37ページ
- 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します。 12～21ページ
- 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%でした。 22ページ
- 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%）等でした。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%）等でした。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%）等でした。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%）等でした。 23～24ページ
 - ＜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）等でした。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%未満でした。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%）等でした。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%未満でした。 25ページ
 - ＜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）が報告されています。 9～10ページ

* 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
【用法・用量】、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については、7～11ページをご参照ください。

3. Drug Information

※※2011年1月改訂(第6版)
※2010年1月改訂


● 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		8.4mm	3.7mm	206mg

● 有効成分に関する理化学的知見

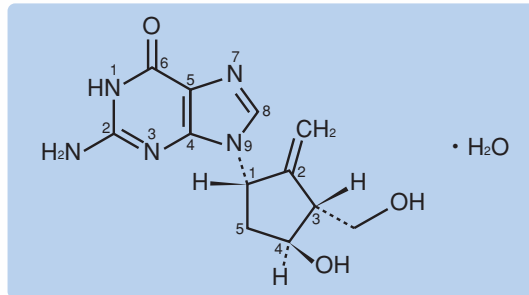
一般名：エンテカビル水和物 (Entecavir Hydrate)

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。

● 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

< 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・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 ^{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。

● 警告

【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

【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

● 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。

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。

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。

(1) 重大な副作用

- 1) 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（ $>10 \times \text{ULN}$ 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) 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。

※※3) 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。乳酸アシドーシスが疑われる臨床症状及び検査値異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(2) 重大な副作用（類薬）

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

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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

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

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。

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、精巣の変化は認められなかった。

「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については、7～11ページをご参照ください。

国内の用量反応性試験（第Ⅱ相試験）をブリッジング試験として実施した結果、海外の用量反応性試験と有効性、安全性の類似性が認められ、海外臨床データの日本人への外挿が可能と判断されました。承認の際、審査され評価された国内及び海外の臨床試験成績を紹介します。

4. 臨床成績

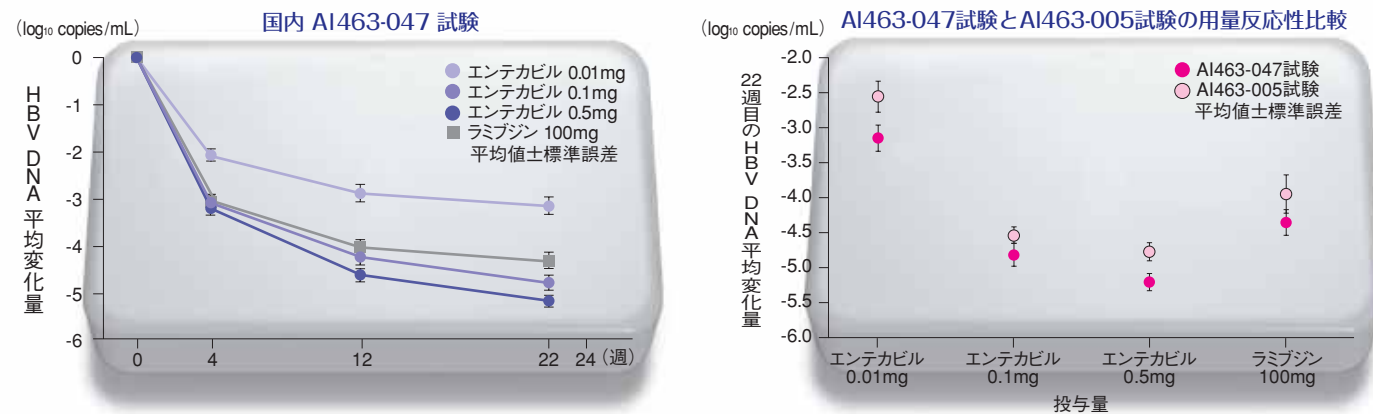
● 国内第Ⅱ相試験¹⁾:ブリッジング試験(用量反応性試験)

■ 試験概要

目的	海外第Ⅱ相試験(AI463-005試験)をブリッジング対象として、国内第Ⅱ相試験(AI463-047試験)を実施し、用量反応性、有効性、安全性の類似性を確認する。
対象	スクレオシド類縁体未治療のB型肝炎患者(HBe抗原陽性及び陰性)137例
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週間経口投与し、22週目のPCR法によるlog ₁₀ HBV DNA量を指標としてエンテカビルの用量反応性を評価し、ラミブジンとの比較を行った(無作為化二重盲検法)。

■ HBV DNA量(PCR法)の減少

エンテカビルの3用量間に用量反応性がみられました。ラミブジン100mg群に対するエンテカビル0.1mg群及び0.5mg群の非劣性も確認され、また、海外試験成績との類似性がみられました(下図、下表参照)。



エンテカビル0.1mg群、0.5mg群とラミブジン100mg群の比較

	国内 AI463-047 試験
エンテカビル0.1mg vs. ラミブジン100mg	P=0.081
エンテカビル0.5mg vs. ラミブジン100mg	P=0.007

Cochran-Mantel-Haenszel検定

安全性プロファイルについても両試験に大きな違いがみられなかったことから、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ました。したがって、日本において第Ⅲ相試験を行わずに、国内の第Ⅱ相試験データと海外の第Ⅱ相、第Ⅲ相試験データを用いて申請することが可能となりました。

バラクルード錠の効能・効果及び用法・用量は次のとおりです。

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・用量(抜粋)：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。

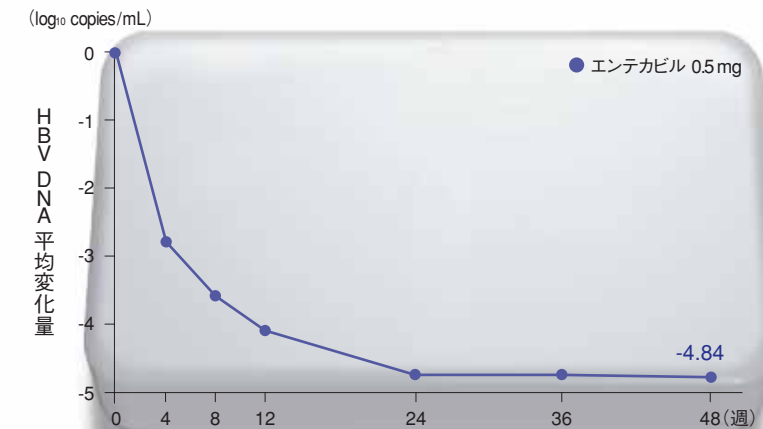
● 国内第Ⅱ相試験²⁾:スクレオシド類縁体未治療患者

■ 試験概要

対象	スクレオシド類縁体未治療のB型肝炎患者(HBe抗原陽性及び陰性)34例
方法	エンテカビル0.5mgを1日1回52週間経口投与し、48週目におけるウイルス学的、血清学的、生化学的及び肝組織学的な改善を有効性の指標として評価した。
評価	<ul style="list-style-type: none"> HBV DNA量(PCR法)が2log₁₀以上又は検出限界(400copies/mL)未満に減少した患者の割合 HBV DNAの投与前値からの平均変化量 HBV DNA陰性化率：PCR法によるHBV DNA量が400copies/mL未満に減少した患者の割合 ALT(GPT)正常化率：ALT(GPT)が基準値上限×1.25倍未満に達した患者の割合 セロコンバージョン率：HBe抗原が消失かつHBe抗体が出現した患者の割合 組織学的改善率：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。改善が認められた患者の割合

■ HBV DNA量(PCR法)の減少

PCR法によるHBV DNA量が2log₁₀以上又は検出限界未満に減少した患者の割合は、エンテカビル0.5mg投与で、4週目には91.2%(31/34例)、8週目には100%に達し、以後48週目まで100%で推移しました。HBV DNAの投与前からの平均変化量は下図のとおりでした。



■ その他の有効性評価項目

48週目におけるその他の評価項目については下表のとおりでした。

	エンテカビル0.5mg (n=34)
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)	67.6%(23/34例)
ALT(GPT)正常化率	93.8%(30/32例)
セロコンバージョン率	29.6%(8/27例)
組織学的改善率	80.0%(24/30例)

■ 安全性

エンテカビル0.5mgを投与された34例において、副作用は76.5%に認められ、主な副作用(発現率10%以上)は頭痛(23.5%)、血中乳酸増加(29.4%)、リパーゼ増加(20.6%)、アミラーゼ増加(14.7%)などでした。

全体の副作用の概要については、9～10ページをご参照ください。

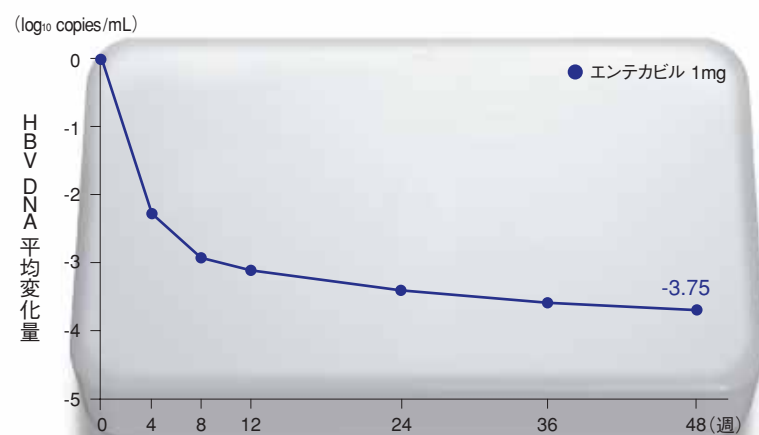
● 国内第Ⅱ相試験³⁾: ラミブジン不応患者

■ 試験概要

対象	ラミブジン治療において十分な抗ウイルス効果が得られないB型慢性肝炎患者（HBe抗原陽性及び陰性）43例
方法	エンテカビル1mgを1日1回52週間経口投与し、48週目におけるウイルス学的、血清学的、生化学的及び肝組織学的な改善を有効性の指標として評価した。
評価	有効性評価項目の定義は13ページ参照。

■ HBV DNA量（PCR法）の減少

PCR法によるHBV DNA量が $2\log_{10}$ 以上又は検出限界未満に減少した患者の割合は、エンテカビル1mg投与により、8週目から90%以上に達し、48週目まで効果が持続しました。HBV DNAの投与前からの平均変化量は下図のとおりでした。



■ その他の有効性評価項目

48週目におけるその他の評価項目については下表のとおりでした。

	エンテカビル 1mg (n=42)
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)	33.3% (14/42例)
ALT (GPT) 正常化率	78.4% (29/37例)
セロコンバージョン率	15.2% (5/33例)
組織学的改善率	60.0% (21/35例)

■ 安全性

エンテカビル1mgを投与された43例において、副作用は81.4%に認められ、主な副作用（発現率10%以上）は頭痛（20.9%）、倦怠感（14.0%）、鼻咽頭炎（11.6%）、血中乳酸増加（25.6%）、リパーゼ増加（18.6%）、アマラーゼ増加（14.0%）、血中ビリルビン増加（11.6%）、BUN増加（11.6%）などでした。

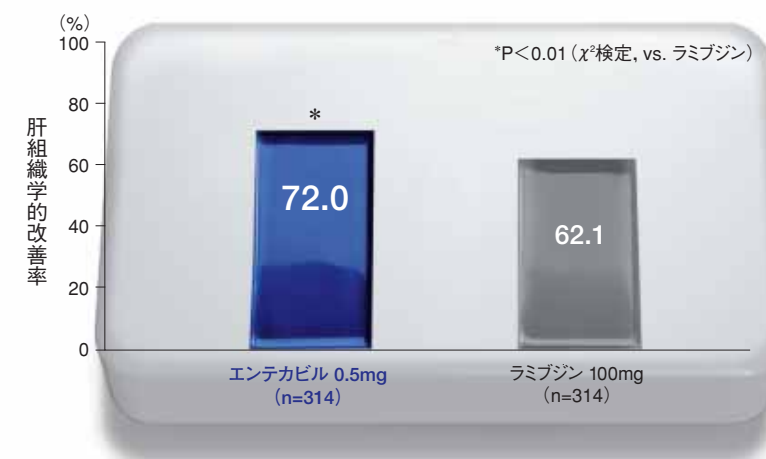
● 海外第Ⅲ相試験⁴⁾: ヌクレオシド類縁体未治療患者（HBe抗原陽性）

■ 試験概要

対象	ヌクレオシド類縁体未治療患者でHBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者709例
方法	エンテカビル0.5mg、ラミブジン100mgを1日1回52週間経口投与し、48週目におけるウイルス学的、血清学的、生化学的及び肝組織学的な改善を有効性の指標として評価した（無作為化二重盲検比較法。欧州、米国、アジア、南米を含む137施設において実施）。
評価	有効性評価項目の定義は13ページ参照。

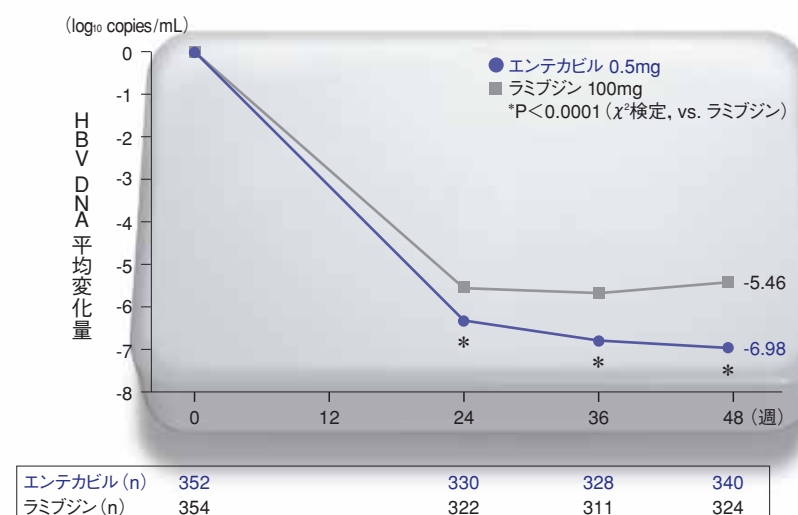
■ 肝組織学的改善率（48週目）

エンテカビル群では、72.0%（226/314例）の患者に肝組織学的改善が認められました。



■ HBV DNA平均変化量（PCR法）

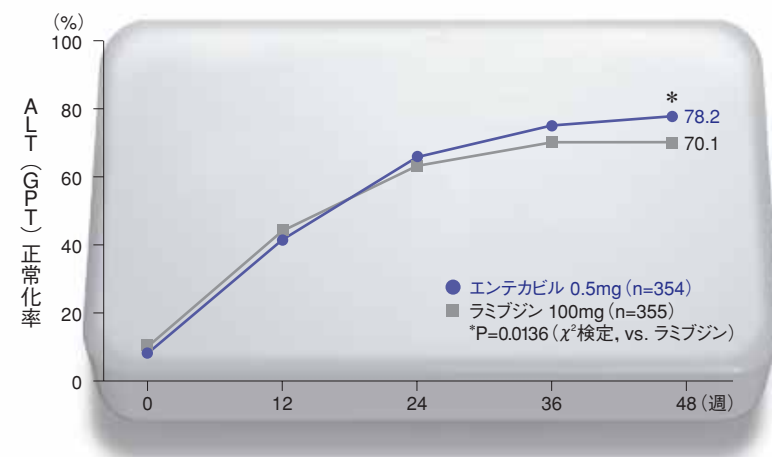
エンテカビル群のHBV DNA平均変化量（log₁₀ copies/mL）は、48週目には -6.98 ± 0.11 でした。



エンテカビル (n)	352	330	328	340
ラミブジン (n)	354	322	311	324

■ ALT (GPT) 正常化率

エンテカビル群では、48週目には78.2% (277/354例) の患者にALT (GPT) 正常化が認められました。



■ その他の有効性評価項目

48週目におけるその他の評価項目については下表のとおりでした。

	エンテカビル0.5mg (n = 354)	ラミブジン100mg (n = 355)	*P値
HBV DNA陰性化率	69.5% (246/354例)	38.0% (135/355例)	<0.0001
セロコンバージョン率	20.9% (74/354例)	18.0% (64/355例)	0.33

* χ²検定

■ 安全性

有害事象発現率と主な有害事象 (発現率10%以上) は下表のとおりでした。

	エンテカビル0.5mg (n = 354)	ラミブジン100mg (n = 355)
有害事象発現率	86.4%	83.7%
主な有害事象		
頭痛	24.6%	21.1%
上気道感染	21.8%	17.7%
鼻咽頭炎	14.7%	15.2%
咳嗽	15.0%	12.7%
発熱	11.9%	8.5%
上腹部痛	11.0%	10.7%
疲労	11.0%	10.1%
下痢	11.0%	9.3%

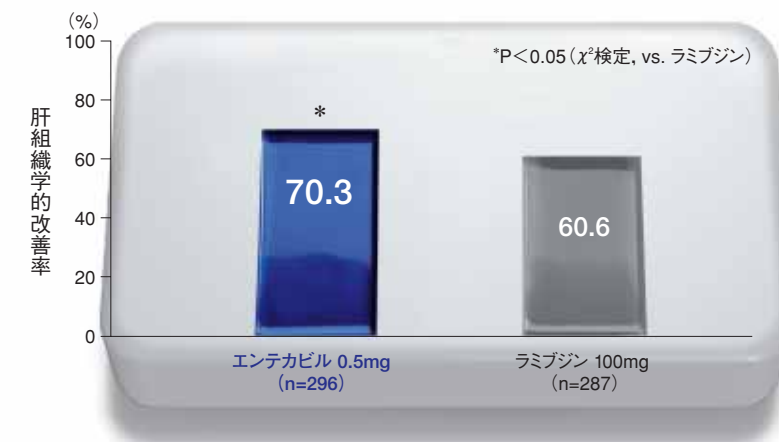
● 海外第Ⅲ相試験⁵⁾:ヌクレオシド類縁体未治療患者 (HBe抗原陰性)

■ 試験概要

対象	ヌクレオシド類縁体未治療患者でHBe抗原陰性のB型慢性肝炎患者638例
方法	エンテカビル0.5mg、ラミブジン100mgを1日1回52週間経口投与し、48週目におけるウイルス学的、血清学的、生化学的及び肝組織学的な改善を有効性の指標として評価した(無作為化二重盲検比較法。欧州、米国、アジア、南米を含む146施設において実施)。
評価	有効性評価項目の定義は13ページ参照。

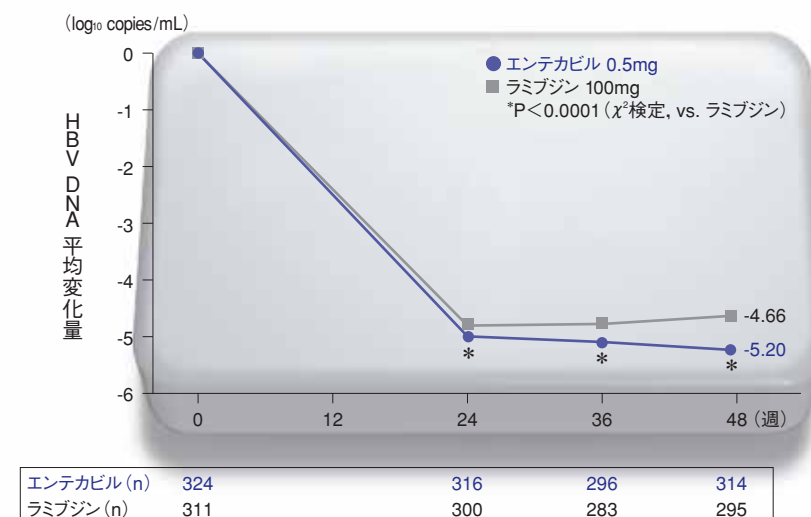
■ 肝組織学的改善率 (48週目)

エンテカビル群では、70.3% (208/296例) の患者に肝組織学的改善が認められました。



■ HBV DNA 平均変化量 (PCR法)

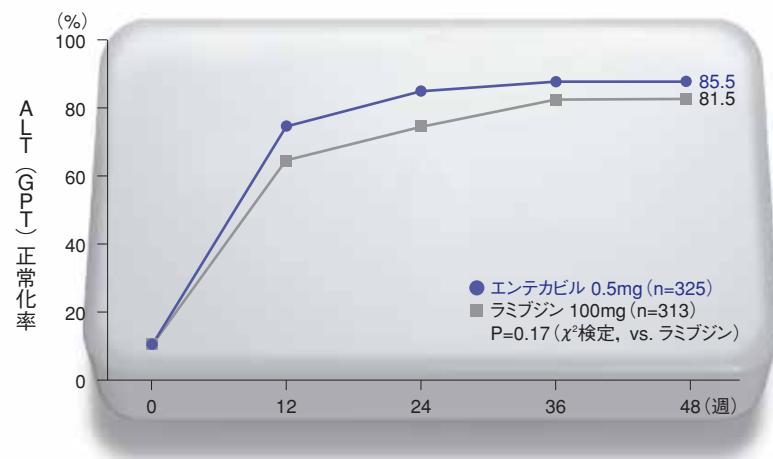
エンテカビル群のHBV DNA 平均変化量 (log₁₀ copies/mL) は、48週目には-5.20±0.10でした。



エンテカビル (n)	324	316	296	314
ラミブジン (n)	311	300	283	295

■ ALT (GPT) 正常化率

エンテカビル群では、48週目には85.5% (278/325例) の患者にALT (GPT) 正常化が認められました。



■ その他の有効性評価項目

48週目におけるその他の評価項目については下表のとおりでした。

	エンテカビル 0.5mg (n = 325)	ラミブジン 100mg (n = 313)	*P値
HBV DNA 陰性化率	91.4% (297/325例)	73.5% (230/313例)	<0.0001

* χ^2 検定

■ 安全性

有害事象発現率と主な有害事象 (発現率 10% 以上) は下表のとおりでした。

	エンテカビル 0.5mg (n = 325)	ラミブジン 100mg (n = 313)
有害事象発現率	75.7%	79.2%
主な有害事象		
頭痛	15.4%	16.9%
上気道感染	13.5%	14.4%

全体の副作用の概要については、9～10ページをご参照ください。

● 海外第Ⅲ相試験⁶⁾: ラミブジン不応患者

■ 試験概要

対象	ラミブジン治療において十分な抗ウイルス効果が得られないB型慢性肝炎患者 286例
方法	エンテカビル 1mg、ラミブジン 100mgを1日1回52週間経口投与し、48週目におけるウイルス学的、血清学的、生化学的及び肝組織学的な改善を有効性の指標として評価した (無作為化二重盲検比較法。欧州、米国、アジア、南米を含む84施設において実施)。
評価	有効性評価項目の定義は13ページ参照。

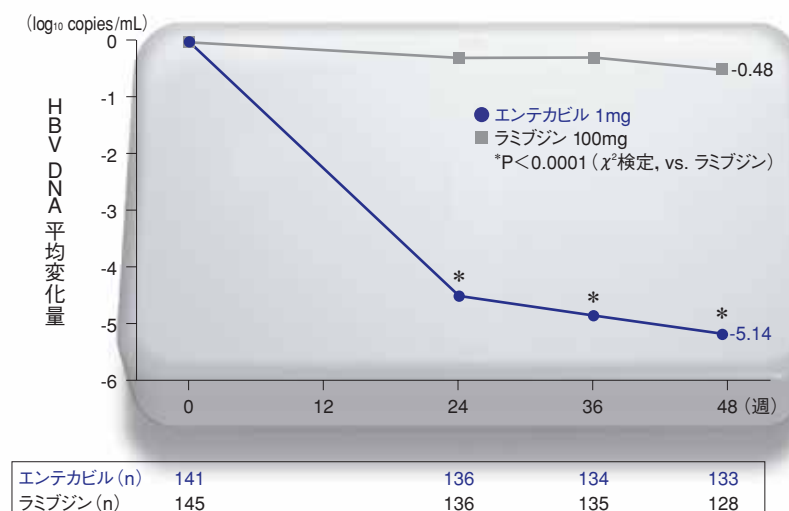
■ 肝組織学的改善率 (48週目)

エンテカビル群では、54.8% (68/124例) の患者に肝組織学的改善が認められました。



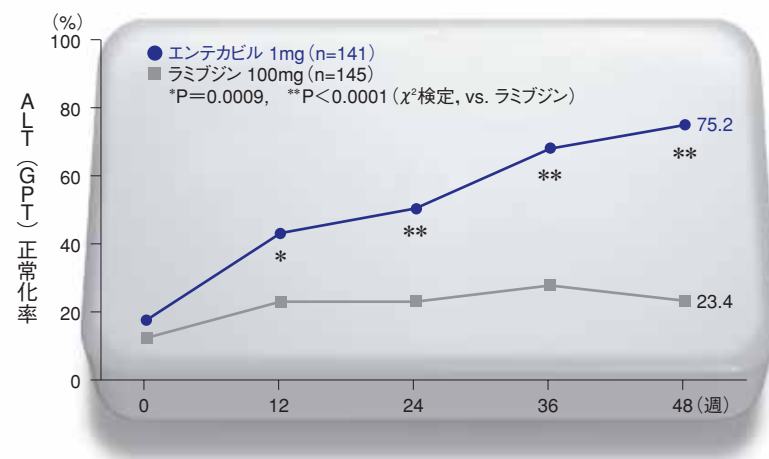
■ HBV DNA 平均変化量 (PCR法)

エンテカビル群のHBV DNA 平均変化量 (log₁₀ copies/mL) は、48週目には-5.14±0.20でした。



■ ALT (GPT) 正常化率

エンテカビル群では、48週目には75.2% (106/141例) の患者にALT (GPT) 正常化が認められました。



■ その他の有効性評価項目

48週目におけるその他の評価項目については下表のとおりでした。

	エンテカビル 1mg (n=141)	ラミブジン 100mg (n=145)	*P値
HBV DNA 陰性化率	20.6% (29/141例)	1.4% (2/145例)	<0.0001
セロコンバージョン率	7.8% (11/141例)	2.8% (4/145例)	0.06

*χ²検定

■ 安全性

有害事象発現率と主な有害事象 (発現率 10% 以上) は下表のとおりでした。

	エンテカビル 1mg (n=141)	ラミブジン 100mg (n=145)
有害事象発現率	85.1%	80.7%
主な有害事象		
頭痛	17.7%	16.6%
上気道感染	18.4%	11.0%
疲労	13.5%	11.0%
咳嗽	12.1%	9.7%

全体の副作用の概要については、9～10ページをご参照ください。

● 長期投与試験

国内で臨床試験 (AI463-053) 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) 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、線維化ステージの改善率を下表に示します。

組織学的改善率 (100週、148週)^a

	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 (n=18)	148週 (n=36)	100週 (n=21)	148週 (n=25)
改善率 ^b	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、本剤投与の通算期間 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)^a

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

a 観察時期は本剤投与の通算期間 b 新犬山分類による線維化ステージが1以上低下

● B型肝硬変患者 (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において肝硬変が確認された患者サブグループにおいて評価されました。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⁴⁾において、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週目における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 (300copies/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%でした。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⁵⁾において、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週目における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 (300copies/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%でした。ラミブジン不応患者を対象とした海外臨床試験⁶⁾において、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週目におけるHBV DNAの投与前値からの平均変化量は $-5.5 \log_{10}$ 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%でした。

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験⁷⁾の中間報告では、エンテカビル 1mg 投与を受けた34例中、24週目における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 (GPT) 正常化率 (基準値上限×1.0倍以下) は50%でした。

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (抜粋)

(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。]

5. 安全性

● 薬剤耐性

■ In vivo試験（国内臨床成績）

エンテカビルを最大148週投与したヌクレオシド類縁体未治療患者164例（AI463-047、-053試験及び継続試験-060）及びラミブジン不応患者81例（AI463-052試験及び継続試験-060）から得られた評価可能（HBV DNA量400コピー/mL以上）な検体のエンテカビル耐性関連遺伝子変異（ETVr）を検討しました。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を投与したが、他の症例は継続試験-060に移行するまで、低用量を投与しました。

ヌクレオシド類縁体未治療患者を対象とした国内臨床試験で確認されたエンテカビル耐性変異*

	1年目	2年目	3年目
エンテカビル投与患者数（全例/0.5mg）	164/66	160/63	151/60
ETVr発現数（全例/0.5mg）	0/0	0/0	5/1
ETVr累積発現率（全例/0.5mg）	0%/0%	0%/0%	3.3%/1.7%

* 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。

ラミブジン不応患者を対象とした国内臨床試験で確認されたエンテカビル耐性変異*

	1年目	2年目	3年目
エンテカビル投与患者数（全例/1mg）	81/41	81/41	74/37
ETVr発現数（全例/1mg）	0/0	21/9	10/4
ETVr累積発現率（全例/1mg）	0%/0%	25.9%/22.0%	35.9%/30.4%

* 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。

■ In vivo試験（海外臨床成績）

国内臨床試験成績と同様の傾向でした^{8) 9)}。

● 国内臨床試験成績

エンテカビル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×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。

エンテカビル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×ULNかつ>2×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。

中等度（グレード2）以上の自覚症状にかかわる副作用

投与量	例数（%）			
	ヌクレオシド類縁体未治療患者 0.1 mg*	0.5 mg	ラミブジン不応患者	
例数	n=66	n=68	0.5 mg n=41	1 mg 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)

*0.1mg：承認外用量

中等度 (グレード2) 以上の自覚症状にかかわる副作用 (つづき)

投与量	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	
	0.1 mg*	0.5 mg	0.5 mg	1 mg
例数	n = 66	n = 68	n = 41	n = 43
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、胸部及び縦隔障害			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)		
そう痒症		1 (1.5)		

*0.1mg: 承認外用量

中等度 (グレード2) 以上の臨床検査値異常

投与量	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	
	0.1 mg*	0.5 mg	0.5 mg	1 mg
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

● 海外臨床試験成績

エンテカビル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。

エンテカビル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。

中等度 (グレード2) 以上の自覚症状にかかわる副作用

	ヌクレオシド類縁体未治療患者	ラミブジン不応患者
	エンテカビル0.5mg (n = 679)	エンテカビル1mg (n = 183)
胃腸障害		
下痢	<1%	1%
消化不良	<1%	1%
悪心	<1%	<1%
嘔吐	<1%	<1%
全身障害		
疲労	1%	3%
神経系障害		
頭痛	2%	4%
浮動性めまい	<1%	0
傾眠	<1%	0
精神障害		
不眠症	<1%	0

臨床検査値異常

	ヌクレオシド類縁体未治療患者	ラミブジン不応患者
	エンテカビル0.5mg (n=679)	エンテカビル1mg (n=183)
ALT(GPT) > 10×ULNかつ>2×投与前値	2%	2%
ALT (GPT) > 3×投与前値	5%	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	<1%	<1%
血中アルブミン<2.5g/dL	<1%	0
血中アミラーゼ>3×投与前値	2%	2%
リパーゼ>3×投与前値	12%	18%
血小板数<50,000/mm ³	<1%	<1%

バラクルード錠の用法・用量は次のとおりです。(抜粋)

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。

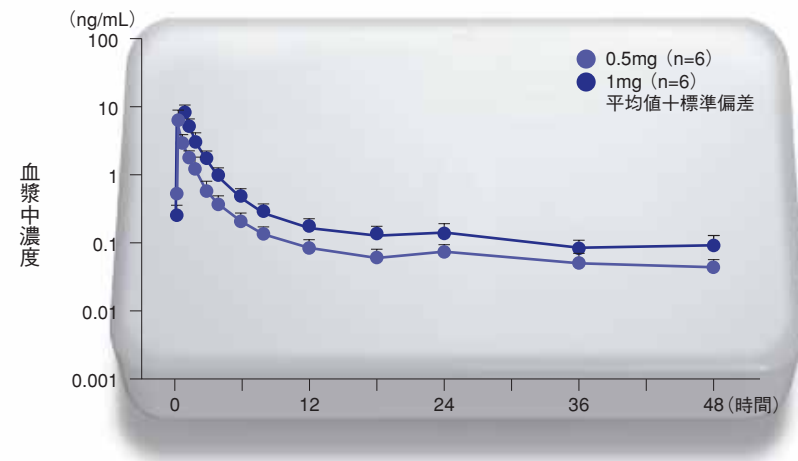
なお、ラミブジン不応 (ラミブジン投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる又はラミブジン耐性変異ウイルスを有するなど) 患者には、エンテカビルとして1mgを1日1回経口投与することが推奨される。

6. 薬物動態

● 健康成人における薬物動態

■ 単回経口投与¹⁰⁾

健康成人男子にエンテカビル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時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達しました。



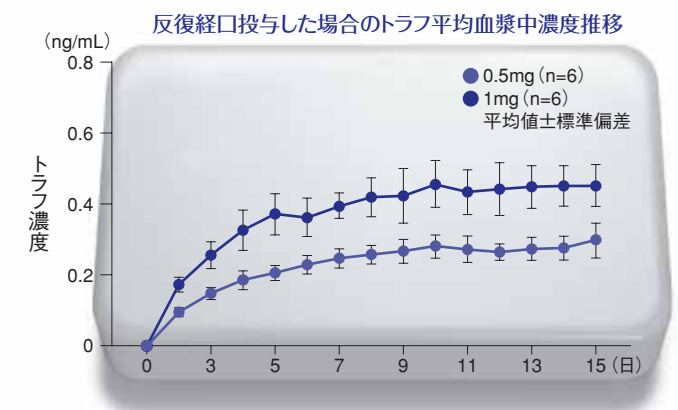
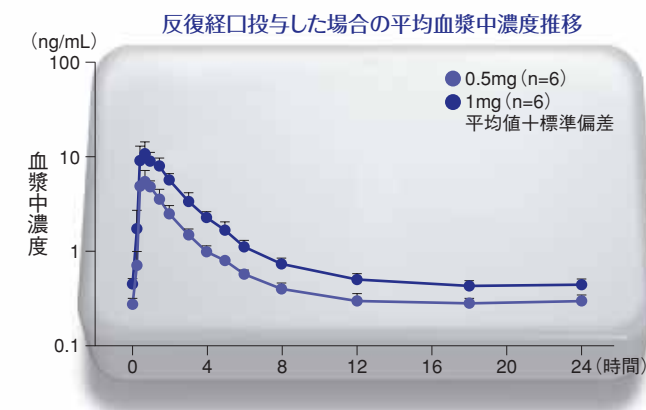
単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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 _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cl _{tot} /F (mL/min)	Cl _R (mL/min)	Vdβ/F (L)	尿中排泄率* (%)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
0.5mg (n=6)	3.53 (21.5%)	8.74 (10.9%)	11.36 (10.1%)	733.82 (10.2%)	505.59 (11.8%)	2466.59 (17.1%)	53.29 ±5.42	39.08 ±5.06	0.75 (0.50, 1.00)
1mg (n=6)	9.87 (26.6%)	21.86 (22.1%)	27.01 (23.3%)	617.16 (23.3%)	357.22 (66.4%)	2014.93 (22.8%)	50.31 ±16.21	38.24 ±7.39	0.75 (0.75, 1.00)

Cl_{tot}/F = みかけの全身クリアランス Cl_R = 腎クリアランス Vdβ/F = 終末消失相におけるみかけの分布容積 * 投与後48時間までの累積尿中排泄率

■ 反復経口投与¹¹⁾

エンテカビル0.5mg (6例) 又は1mg (6例) 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_{max}及び血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は線形性を示しました。投与後6～10日で定常状態に到達し、累積係数は約2でした。定常状態 (14日目) におけるC_{max}及び血漿中トラフ濃度 (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でした。



反復経口投与時の薬物動態パラメータ (投与14日目)

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 _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Cl _{tot} /F (mL/min)	Cl _R (mL/min)	C _{min} (ng/mL)	尿中排泄率 (%)	累積係数	t _{1/2} (h)	t _{max} (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_{tot}/F = みかけの全身クリアランス Cl_R = 腎クリアランス C_{min} = 血漿中トラフ濃度

● B型慢性肝炎患者における薬物動態¹²⁾

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）を実施したところ、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した。

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

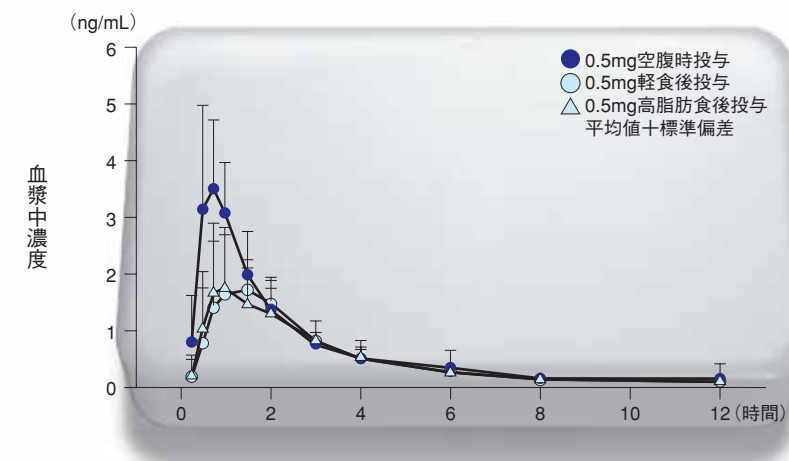
	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	Cl _{tot} /F (mL/min)
			平均値±標準偏差	中央値 (最小, 最大)	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
健康成人	0.5	6	6.73±2.07	0.63 (0.5, 1.0)	17.82±1.29	469.7±34.9
	1	6	11.83±2.46	0.75 (0.5, 1.5)	35.52±2.83	471.8±38.8
B型慢性肝炎患者 ^a	0.5	72	3.60±0.46	— ^b	19.56±4.14	442.4±81.3
	1	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、同解析において、エンテカピルの全身クリアランスに対して腎機能が有意（p<0.001）に影響する因子でした。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ませんでした。

● 食事による影響（海外データ）¹³⁾

健康成人男子にエンテカビル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ました。



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)

<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）

- 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）。

● 腎機能障害患者における薬物動態 (海外データ)^{14) 15)}

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ところ、腎機能の低下に応じてエンテカビルの曝露量は増加しました。クレアチニンクリアランスが 50mL/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ます。

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 ^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·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_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_{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。

● 肝機能障害患者における薬物動態 (海外データ)¹⁶⁾

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ところ、薬物動態は健康成人 (16例) 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ました。

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_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-T} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (%)	Cl_R (mL/min)	t_{max} (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_R = 腎クリアランス *n=15

参考) Child-Pugh分類

	1	2	3
総ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	(-)	軽度	中等度
肝性脳症	(-)	中等度	重度
プロトロンビン時間 (%)	>70	40~70	<40

各項目をスコア化し、その合計点数で、A (軽度)、B (中等度)、C (重度) に分類する。
 A: 5-6点、B: 7-9点、C: 10-15点

< 用法・用量に関連する使用上の注意 > (抜粋)

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)。

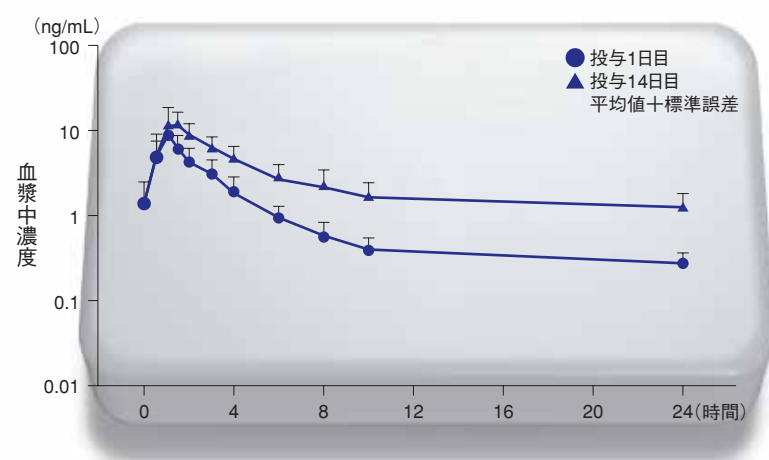
腎機能障害患者における用法・用量の目安

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 ^{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。

● 肝移植患者における薬物動態（海外データ）¹⁷⁾

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す。外国人での小規模のパイロット試験において、肝移植後にシクロスポリン（5例）又はタクロリムス（4例）を4週間以上服用しているHBV感染患者にエンテカビル1mgを1日1回投与したときの薬物動態が検討されました。AUCは健康成人より高く、約2倍でした。中等度の腎障害（30<クレアチニンクリアランス<50）を持つ症例が含まれ、エンテカビルのクリアランス（Cl_{tot}/F）とクレアチニンクリアランスが相関したことから、このAUCの上昇は肝移植患者の腎機能の低下によるものと考えられました。



PKパラメータ		シクロスポリン (n=5)		タクロリムス (n=4)		合計 (n=9)	
		1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	8.08	14.03	8.50	12.52	8.26	13.34
	CV%	20	37	50	45	37	38
AUC (ng・h/mL)	幾何平均値	25.90	70.24	25.01	55.98	25.50	63.50
	CV%	27	29	46	52	34	37
AI	幾何平均値	NA	2.71	NA	2.24	NA	2.49
	CV%		9		10		13
C _{cr} (mL/min)	算術平均値	47.05	48.46	92.70	83.52	67.34	64.04
	±標準偏差	±2.75	±4.16	±25.55	±31.31	±28.77	±26.79
Cl _{tot} /F (mL/min)	算術平均値	NA	246.53	NA	331.63	NA	284.35
	±標準偏差		±77.70		±177.54		±129.81

AI = 蓄積係数 C_{cr} = クレアチニンクリアランス Cl_{tot}/F = 全身クリアランス NA = データなし

● 分布

■ 組織内分布（海外データ）¹⁸⁾

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ます。

(参考: ラット)¹⁹⁾

雌雄ラットに¹⁴C-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、¹⁴C-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ました。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ました。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%以下まで低下しました。

[¹⁴C]-エンテカビル (10mg/kg) を用いた組織分布

組織/臓器	[¹⁴ 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 ^b	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 ^a	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 [¹⁴C]-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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（抜粋）

(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。]

■ 蛋白結合率

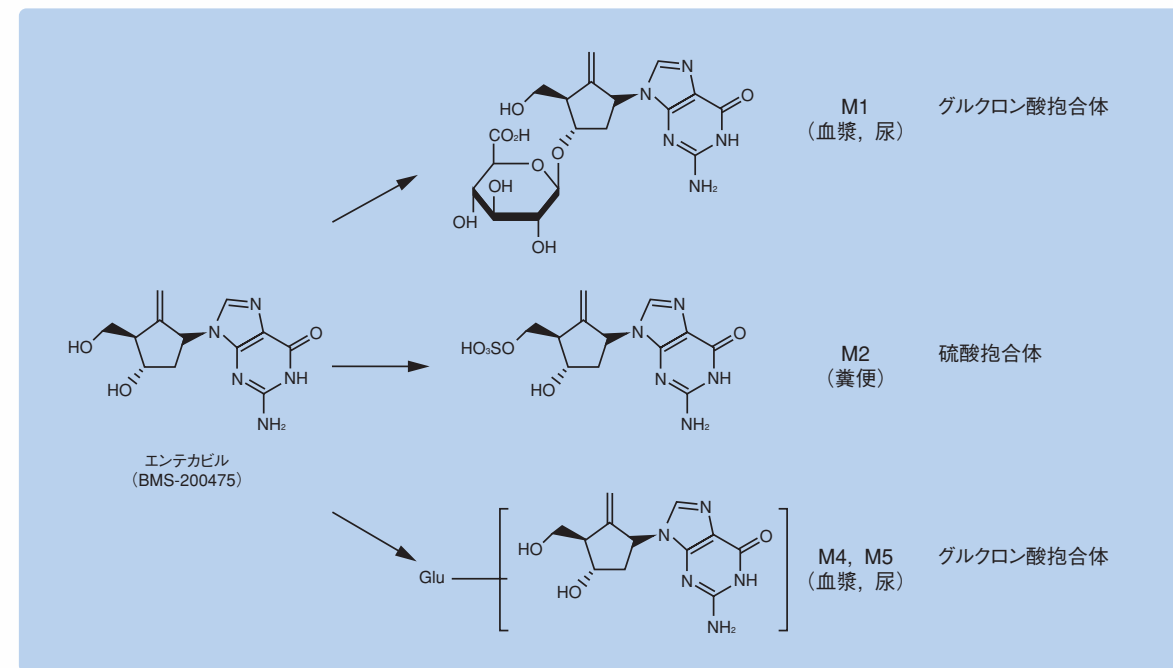
In vitro におけるヒト血清蛋白結合率は約13%（限外ろ過法）でした²⁰⁾。

7. 非臨床試験

● 代謝^{18) 21)-23)}

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ます。エンテカビルはチトクロームP450 (CYP450) による酸化的代謝を受けず、主な代謝物はグルクロン酸抱合体M1、M4、M5です。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%認められました。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%でした。

ヒトにおけるエンテカビルの推定代謝経路



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ませんでした。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の誘導は認められませんでした。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ました。

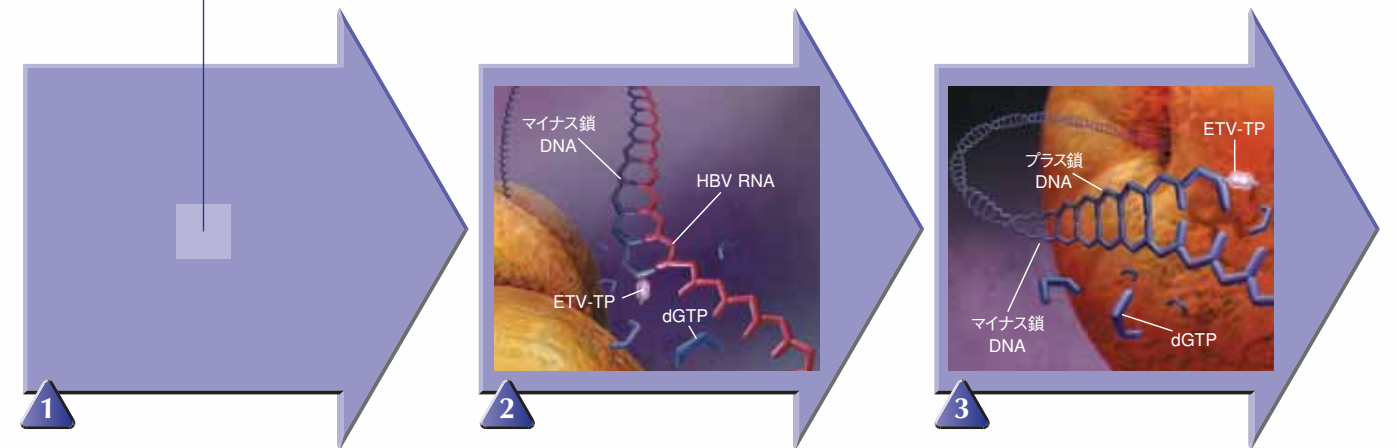
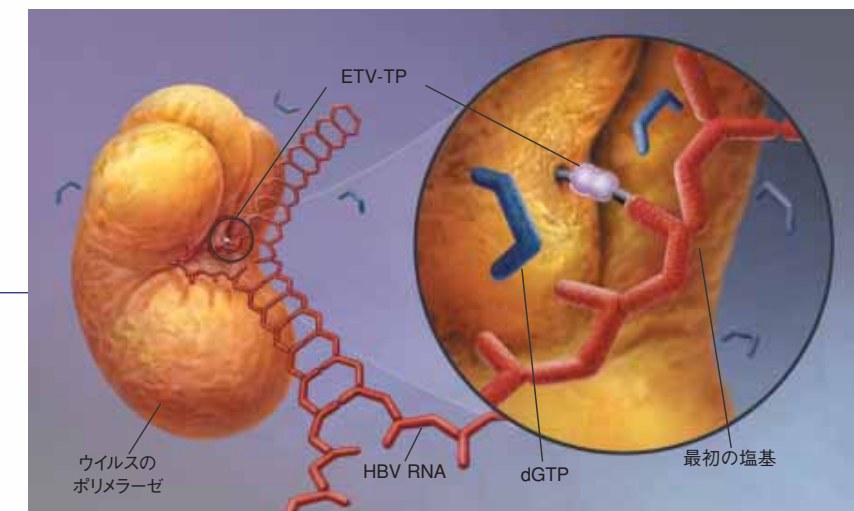
● 排泄¹¹⁾

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ます。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は78～80%で、腎クリアランスは366～372mL/minであり、用量に依存しませんでした。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時間でした。

● 薬効薬理

■ 作用機序²⁴⁾

グアノシンスクレオイ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) に変化します。ETV-TPは、天然基質デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) 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します。



1 プライミング阻害

ETV-TPはプライミングの段階において、ポリメラーゼとプライマーの銜型となる最初の塩基の両方に結合し (本来結合するべきdGTPにETV-TPが置き換わる)、HBV複製の開始を阻害します。

2 逆転写阻害

ETV-TPが、天然の塩基と置き換わることにより、マイナス鎖DNAの合成がストップします。

3 DNA合成阻害

ETV-TPが、天然の塩基と置き換わることにより、プラス鎖DNAの合成がストップします。

■ 抗ウイルス活性 (*in vitro*)

(1) HBV DNA ポリメラーゼ阻害作用²⁴⁾

エンテカビル三リン酸 (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す。エンテカビル三リン酸はHBV DNAポリメラーゼの3種いずれの酵素活性も阻害することが確認されました。

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

	IC ₅₀ * [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

* IC₅₀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 (IC₅₀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。

【方法】
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ッドチャ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。

(2) HBVに対する抗ウイルス活性^{25) 26)}

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細胞を用いた試験では、EC₅₀値は0.00375 μMでした (下表：試験1)。また、Huh7肝細胞を用いた試験でのEC₅₀値は、0.00036 μMでした (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 ₅₀ * (μM)		
		エンテカビル	ラミブジン	アデホビル
試験1 ^a	HepG2	0.00375	0.116	—
試験2 ^b	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。

(3) HBVに対する選択性²⁵⁾

エンテカビルの抗ウイルススペクトルを調べたところ、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 (EC₅₀) は弱く、HBVに対する阻害活性 (0.00375 μM) の1/21,333～1/2,667でした。また、肝細胞を用いて細胞毒性 (CC₅₀) を調べたところ30 μM (EC₅₀の約8,000倍の濃度) でした。

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 ₅₀ (μM)	CC ₅₀ * (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EC₅₀値は0.026～10 μM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、1 μM未満での阻害活性が認められました。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変異を選択しました。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ました。

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活性は影響を受けませんでした。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_{max}の4倍に相当する濃度でも、これらのNRTIの抗HIV活性に影響を及ぼしませんでした。

■ 抗ウイルス活性 (*in vivo*)

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²⁷⁾ 及びアヒルB型肝炎ウイルスに感染したアヒル²⁸⁾ 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 (4～8log₁₀) 減少が認められました。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ました (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ました。

■ 薬剤耐性 (*in vitro*)

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以下に低下しました。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ました^{29) 30)}。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ました³¹⁾。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ましたが、ラミブジンに対する感受性は認められませんでした³⁰⁾。

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 ₅₀ (μM) ^a		相対効力 ^b (B/A)	耐性度 ^c
	エンテカビル (A)	ラミブジン (B)		
野生型 (BAC-HBV WT) ^d	0.003	0.196	65	1
ラミブジン耐性 (BAC-L180M/M204V) ^d	0.061	>100	>1640	20
野生型 (CMV-HBV WT) ^e	0.001	0.139	139	1
ラミブジン耐性 (CMV-L180M/M204V) ^e	0.029	>100	>3450	29
ラミブジン耐性 (CMV-M204I) ^e	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EC₅₀値に対する変異体におけるEC₅₀値の比
^d組換えバキュロウイルスで発現させたHBV ^eHBV発現プラスミドをトランスフェクトしたHepG2細胞

● 一般薬理

ラット及びイスを用いた安全性薬理試験（GLP 試験）とマウス及びイスを用いた一般薬理試験（非GLP 試験）の結果は下表のとおりです。一般薬理試験において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ませんでした。

安全性薬理試験の概要³²⁾⁻³⁴⁾

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/ テレメリー法	覚醒イス/ 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

一般薬理試験の概要³⁵⁾

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	麻酔イス/ 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。

● 毒性

■ 単回投与毒性^{36) 37)}

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ましたが、1,000mg/kg以上では下表に示す毒性が認められました。

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 40 200	♂♀/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の器官の肉眼的な萎縮には関連性あり。
ラット/SD		1000 5000				

■ 反復投与毒性³⁸⁾⁻⁴⁶⁾

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）は下表のとおりです。

動物種/系統	投与経路/ 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ヵ月間	0.2, 1, 5, 10, 20	0.2	5	22倍	12倍
ラット ^{a)} /SD	経口/ 6ヵ月間	0.02, 0.08, 0.3, 0.6, 3, 15	0.02	≤15 (♂)	1倍未満	1倍未満
			最大耐量	≥15 (♀)	476倍以下	269倍以下
イス/ビーグル	経口/ 3ヵ月間	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 ^{b)}	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。

8. 製剤学的事項

■ 生殖に及ぼす影響⁴⁷⁾⁻⁵¹⁾

生殖発生毒性試験において、ラットでは雌雄とも受胎能への影響は認められませんでした。妊娠動物への高用量投与により、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ました。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倍に相当します。ラットで次世代の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能には影響がみられませんでした。

また、マウス及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒト1mg投与時の曝露量のそれぞれ88倍及び458倍の曝露量で精上皮変性が認められました。

■ 抗原性

実施していません。

■ 変異原性⁵²⁾⁻⁵⁷⁾

培養ヒトリンパ球に *in vitro* で染色体異常を誘発しましたが、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ません。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ます。

■ がん原性^{58) 59)}

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) で行われています。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ました。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ました。腫瘍発生に先立ち肺胞細胞の増殖が認められましたが、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ません。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腫、並びに雌ラットの肝腺腫及び肝癌の発生率が上昇しました。

■ バラクルード錠 0.5mg の各種条件における安定性

バラクルード錠は、苛酷試験において光及び熱の影響を受けませんでした。PVC/PVDC包装したものは、40°C/75%RHの26週で含量の低下及び類縁物質の増加がわずかにみられ、また、25°C/60%RH及び30°C/70%RHの104週では含量及び溶出速度の低下並びに類縁物質及び水分の増加がわずかにみられたことから、湿度の軽微な影響を受けることが推察されました。以上より、PVC/PVDC包装したバラクルード錠の有効期間は2年と考えられました。

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°C	60%RH	暗所	13, 26, 39, 52, 65, 78, 95, 104週	プリスター包装 ¹⁾	104週で、含量及び溶出速度の低下、類縁物質及び水分の増加がわずかにみられた。
	30°C	70%RH	暗所			
冷蔵保存試験	5°C	—	暗所	2, 4, 9, 13, 26, 39, 52, 65, 78, 104週	プリスター包装 ¹⁾	104週まで安定であった。
加速試験	40°C	75%RH	暗所	4, 9, 13, 26週	シャーレ開放	26週で、含量の低下、類縁物質の増加がわずかにみられた。
苛酷試験	温度	50°C	—	4, 9, 13週		シャーレ開放
	温湿度	40°C	75%RH		4, 9, 13, 26, 39, 52週	
	湿度	25°C	60%RH	4, 8日		
	光 ²⁾	25°C	—		蛍光灯/紫外線	
凍結/温湿度繰り返し (48時間サイクル)	-20°C 24時間/ 40°C 24時間	40°C時 75%RH	暗所	2週	プリスター包装 ¹⁾	2週まで安定であった。

* 性状、水分、硬度、溶出性、純度試験 (類縁物質)、含量

1) PVC/PVDC (片面二層フィルム片面アルミニウム箔) 及び AL/AL (両面アルミニウム箔)

2) 保存条件: 蛍光灯+紫外線ランプ、4日=1.2×10⁴Lx・hr +200W・h/m²、8日=2.4×10⁴Lx・hr+400W・h/m² (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とすると曝露量4日は2000時間、8日は4000時間にそれぞれ相当)

— 規定せず



9. 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、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）

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。）



10. 包装

バラクルード錠0.5mg：70錠



11. 関連情報

承認番号：21800AMX10614000

承認年月日：2006年7月26日

国際誕生年月日：2005年3月29日

薬価基準収載年月：2006年9月

販売開始年月：2006年9月

再審査期間：2014年7月



12. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：プリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1



13. 主要文献

- 1) Shindo, M, et al. : Hepatology Int 2009, 3:445-452
- 2) Kobashi, H, et al. : J Gastroenterol Hepatol 2009, 24:255-261
- 3) Suzuki, F, et al. : J Gastroenterol Hepatol 2008, 23:1320-1326
- 4) Chang, TT, et al. : N Engl J Med 2006, 354:1001-1010
- 5) Lai, CL, et al. : N Engl J Med 2006, 354:1011-1020
- 6) Sherman, M, et al. : Gastroenterology 2006, 130:2039-2049
- 7) 社内資料
- 8) Colonno, RJ, et al. : Hepatol 2006, 44 : 1656-1665
- 9) Tenney, DJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2007, 51 : 902-911
- 10) 社内資料
- 11) Yan, JH, et al. : J Clin Pharmacol 2006, 46:1250-1258
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) 社内資料
- 16) 社内資料
- 17) 社内資料
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料
- 22) 社内資料
- 23) 社内資料
- 24) Seifer, M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:3200-3208
- 25) Innaimo, SF, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:1444-1448
- 26) 社内資料
- 27) Colonno, RJ, et al. : J Infect Dis 2001, 184:1236-1245
- 28) Marion, PL, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:82-88
- 29) Levine, S, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2525-2532
- 30) Tenney, DJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:3498-3507
- 31) 社内資料
- 32) 社内資料
- 33) 社内資料
- 34) 社内資料
- 35) 社内資料
- 36) 社内資料
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) 社内資料
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) 社内資料
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料
- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 社内資料
- 56) 社内資料
- 57) 社内資料
- 58) 社内資料
- 59) 社内資料

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

住所：東京都新宿区西新宿6-5-1

TEL：0120-093-507