

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤  
エンテカビル水和物錠

**エンテカビル錠0.5mg「VTRS」**  
ENTECAVIR Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 エンテカビル水和物 0.53mg（エンテカビルとして 0.5mg）
一般名	和名：エンテカビル水和物（JAN） 洋名：Entecavir Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 <a href="https://www.viatris-e-channel.com/">https://www.viatris-e-channel.com/</a>

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS 登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 物理化学的性質 .....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
3. 有効成分の確認試験法 .....	4
4. 有効成分の定量法 .....	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 剤形 .....	5
2. 製剤の組成 .....	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	5
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9
7. 溶出性 .....	10
8. 生物学的試験法 .....	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	11
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	11
11. 力価 .....	11
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	11
14. その他 .....	12
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 効能又は効果 .....	13
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	13
3. 用法及び用量 .....	13
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	14
5. 臨床成績 .....	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>22</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	22
2. 薬理作用 .....	22
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	24
2. 薬物速度論的パラメータ .....	27
3. 吸収 .....	28
4. 分布 .....	28

5. 代謝 .....	28
6. 排泄 .....	29
7. トランスポーターに関する情報 .....	29
8. 透析等による除去率 .....	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b>	<b>31</b>
1. 警告内容とその理由 .....	31
2. 禁忌内容とその理由 .....	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	31
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	32
7. 相互作用 .....	34
8. 副作用 .....	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	35
10. 過量投与 .....	35
11. 適用上の注意 .....	35
12. その他の注意 .....	36
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>37</b>
1. 薬理試験 .....	37
2. 毒性試験 .....	37
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>38</b>
1. 規制区分 .....	38
2. 有効期間又は使用期限 .....	38
3. 貯法・保存条件 .....	38
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	38
5. 承認条件等 .....	38
6. 包装 .....	38
7. 容器の材質 .....	39
8. 同一成分・同効薬 .....	39
9. 国際誕生年月日 .....	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	39
11. 薬価基準収載年月日 .....	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	39
14. 再審査期間 .....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	39
16. 各種コード .....	40
17. 保険給付上の注意 .....	40
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>41</b>
1. 引用文献 .....	41
2. その他の参考文献 .....	42
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>43</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	43
2. 海外における臨床支援情報 .....	43
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>44</b>
その他の関連資料 .....	44

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

エンテカビルは、グアノシン（グアニンのヌクレオシド）と類似構造を持つヌクレオシド類縁体であり、HBV の DNA ポリメラーゼに作用して強力かつ選択的に HBV の複製を阻害することから、抗 HBV 薬として開発された<sup>1)</sup>。

エンテカビル錠 0.5mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月に 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を効能・効果として承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をエンテカビル錠 0.5mg「V T R S」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 1. B 型肝炎ウイルスの DNA ポリメラーゼ活性を選択的に阻害する核酸アナログ製剤

エンテカビルはグアノシン（グアニンのヌクレオシド）と類似の構造を持つ核酸アナログ製剤であり、B 型肝炎ウイルス（HBV）の DNA ポリメラーゼに対して強力かつ選択的な阻害活性を示すことで HBV の増殖を抑制する<sup>1)</sup>。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）

#### 2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

- 1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント\*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている<sup>2) ~4)</sup>。
- 2) 小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加している。
- 3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用。
- 4) 規格取り違えを防ぐ試みとして、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる。
- 5) PTP シートや錠剤のデザインを工夫することで識別性を高めている。
- 6) 患者用説明書を小函に同封している。

#### 3. 重大な副作用として、肝機能障害、投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

\* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」

(2) 洋名

ENTECAVIR Tablets

(3) 名称の由来

有効成分であるエンテカビルに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エンテカビル水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Entecavir Hydrate（JAN）

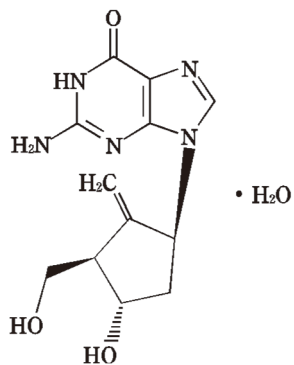
entecavir（INN）

(3) ステム

抗ウイルス剤（未定義グループ）：vir

（炭素環ヌクレオシド：-cavir）

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O

分子量：295.29

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

209216-23-9 (Entecavir Hydrate)

142217-69-4 (Entecavir)



---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法




#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
エンテカビル錠 0.5mg 「VTRS」				白色～微黄白色 三角形 フィルムコーティング錠
	垂線 6.1mm	厚さ 4.1mm	重量 123mg	

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

DW 0.5

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 エンテカビル水和物 0.53mg（エンテカビルとして 0.5mg）

#### (2) 添加物

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、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速試験<sup>5)</sup>

試験条件：40±2℃、75±5%RH

包装形態：PTP包装

項目及び規格		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	適合
溶出試験**	15分間の溶出率が85%以上（%）	96.4 ～102.3	89.2 ～101.5	87.2 ～98.0	85.5 ～95.8
定量試験	表示量の95.0～105.0%（%）	100.74 ～102.19	99.9 ～101.49	97.66 ～98.53	96.17 ～97.54
水分（%）		4.81 ～5.67	5.54 ～5.78	6.18 ～6.46	6.17 ～6.35
硬度*（kgf）		7.1 ～9.8	6.2 ～8.8	6.4 ～8.6	6.1 ～7.9
純度試験	個々の類縁物質（最大値） <sup>a</sup> ：0.5%以下（%）	<0.05	0.050 ～0.054	0.305 ～0.335	0.727 ～0.813
	類縁物質の合計：1.0%以下（%）	<0.05	0.050 ～0.054	0.567 ～0.627	1.341 ～1.548

a：<0.05：定量限界（0.05%）未満

—：測定せず

各ロット n=3

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

(2) 長期保存試験<sup>6)</sup>

試験条件：25±2℃、60±5%RH

包装形態：PTP包装

項目及び規格		開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	—	適合	—	適合	適合
溶出試験**	15分間の溶出率が85%以上（%）	96.4 ～102.3	92.0 ～100.6	90.2 ～101.6	91.0 ～101.9	90.5 ～100.5	87.6 ～101.6	93.4 ～99.6	89.0 ～98.7
定量試験	表示量の95.0～105.0%（%）	100.74 ～102.19	99.77 ～100.69	100.17 ～102.49	100.17 ～101.69	99.01 ～101.22	99.87 ～100.90	99.45 ～100.32	98.36 ～100.20
水分（%）		4.81 ～5.67	4.93 ～5.09	5.20 ～5.31	5.76 ～5.92	5.45 ～6.47	5.72 ～5.91	6.14 ～6.21	5.65 ～5.97
硬度***（kgf）		7.1 ～9.8	6.2 ～8.5	5.4 ～7.8	5.7 ～8.2	6.4 ～8.4	6.4 ～8.7	6.1 ～8.1	4.9 ～8.2
純度試験	個々の類縁物質（最大値） <sup>a</sup> ： 0.5%以下（%）	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 ～0.052	0.097 ～0.106	0.139 ～0.155	0.188 ～0.210
	類縁物質の合計： 1.0%以下（%）	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 ～0.052	0.187 ～0.261	0.240 ～0.280	0.310 ～0.406

a：<0.05：定量限界（0.05%）未満

各ロット n=3

—：測定せず

\*：各ロット n=10×3

\*\*：各ロット n=6×3

\*\*\*：各ロット n=10×1

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、30 ヶ月）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エンテカビル錠 0.5mg「V T R S」は通常の市場流通下において2年6ヵ月間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態での安定性<sup>7)</sup>

保存条件：①温度（1）：50℃（遮光瓶・密閉）

②温度（2）：40℃（遮光瓶・密閉）

③湿度：30℃/75%RH（遮光・シャーレ開放）

④光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr、シャーレ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4 週間後

②、③開始時、2、4、8、12 週間後

試験項目：性状、含量、溶出性、崩壊性、純度、硬度

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、崩壊 1 回（6 ベッセル）、純度 3 回、硬度 5 回

①温度に対する安定性試験（1）[50℃]

試験項目			測定時期		
			開始時	2 週間	4 週間
性状			白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]			100.6 [100.0]	100.6 [100.0]	99.5 [98.9]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]			98.0 [97.1-99.5]		97.9 [97.0-98.8]
崩壊 (分. 秒) [最小-最大 (分. 秒)]			0.50 [0.39-0.56]	0.50 [0.42-1.05]	0.53 [0.43-1.11]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04		0.01~0.06
	類縁物質の総量	1.0%以下	0.13~0.14		0.21~0.22
硬度 (kgf) [最小-最大 (kgf)]			8.5 [7.6-9.6]	8.2 [7.3-9.0]	8.9 [8.5-9.7]

②温度に対する安定性試験（2）[40℃]

試験項目			測定時期				
			開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状			白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]			100.6 [100.0]	101.1 [100.5]	99.9 [99.3]	100.1 [99.5]	100.0 [99.4]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]			98.0 [97.1-99.5]		96.0 [93.4-98.3]	98.7 [97.8-99.9]	98.5 [97.3-99.1]
崩壊 (分. 秒) [最小-最大 (分. 秒)]			0.50 [0.39-0.56]	0.50 [0.39-0.55]	0.50 [0.46-0.54]	0.46 [0.37-0.52]	0.42 [0.34-0.57]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04		0.01~0.04	0.01~0.04	0.01~0.04
	類縁物質の総量	1.0%以下	0.13~0.14		0.17~0.18	0.15~0.16	0.18
硬度 (kgf) [最小-最大 (kgf)]			8.5 [7.6-9.6]	9.2 [8.8-9.5]	8.6 [7.6-9.5]	9.1 [8.7-9.7]	9.1 [8.5-9.8]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

試験項目			測定時期				
			開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状			白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]			100.6 [100.0]	100.8 [100.2]	99.5 [98.9]	99.5 [98.9]	98.9 [98.3]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]			98.0 [97.1-99.5]	/	95.4 [94.4-96.5]	96.0 [93.8-100.2]	97.4 [94.2-100.4]
崩壊 (分. 秒) [最小-最大 (分. 秒)]			0.50 [0.39-0.56]	0.35 [0.27-0.49]	0.33 [0.30-0.38]	0.24 [0.20-0.30]	0.20 [0.19-0.21]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04	/	0.01~0.04	0.01~0.05	0.01~0.07
	類縁物質の総量	1.0%以下	0.13~0.14	/	0.18~0.19	0.22~0.24	0.30~0.31
硬度 (kgf) [最小-最大 (kgf)]			8.5 [7.6-9.6]	4.9 [4.2-5.4]	5.3 [4.7-5.6]	5.0 [4.1-5.6]	5.5 [5.0-6.0]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

試験項目			測定時期		
			開始時	2週間	4週間
性状			白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠	白色の三角形のフィルムコーティング錠
含量 (%) [残存率 (%)]			100.6 [100.0]	100.3 [99.7]	98.7 [98.1]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]			98.0 [97.1-99.5]	/	96.9 [95.2-98.1]
崩壊 (分. 秒) [最小-最大 (分. 秒)]			0.50 [0.39-0.56]	0.36 [0.30-0.49]	0.37 [0.33-0.40]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04	/	0.01~0.24
	類縁物質の総量	1.0%以下	0.13~0.14	/	0.69~0.72
硬度 (kgf) [最小-最大 (kgf)]			8.5 [7.6-9.6]	7.2 [6.9-7.4]	7.5 [7.2-8.0]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 7. 溶出性

### 溶出挙動<sup>8)</sup>

エンテカビル錠 0.5mg「V T R S」と標準品との生物学的同等性を評価するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日付)に従い溶出試験を行った結果、エンテカビル錠 0.5mg「V T R S」と標準品の溶出挙動は類似していると判断した。

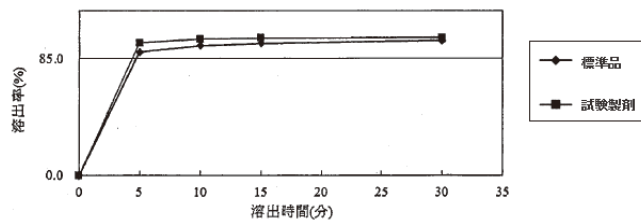
### 試験条件

試験法	試験液	回転数	試験液量	試験液の温度
パドル法	溶出試験第 1 液 pH5.0(薄めた McIlvaine 緩衝液) 溶出試験第 2 液 水	50rpm	900mL	37±0.5℃

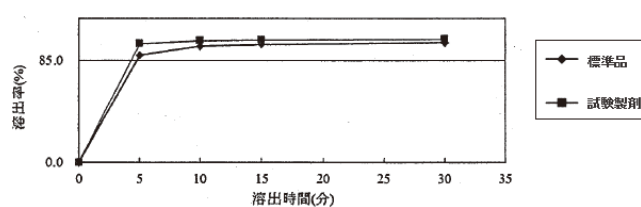
\*パドル法 50 回転で試験を実施した結果、標準品、試験製剤ともに 30 分以内に 85%以上溶出したため、パドル法 100 回転の溶出試験は省略した。

n=12

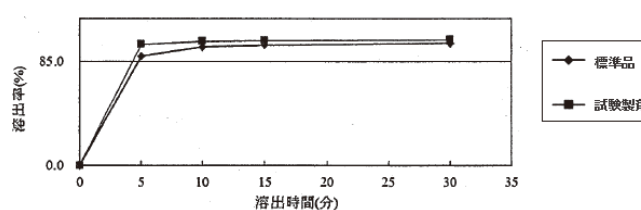
#### 溶出試験第 1 液 (50rpm)



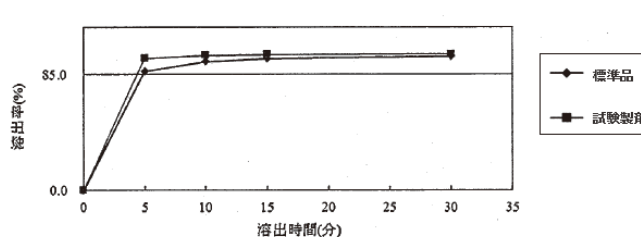
#### pH5.0 (50rpm)



#### 溶出試験第 2 液 (50rpm)



#### 水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)			
		5分	10分	15分	30分
溶出試験 第1液 50rpm	エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」	96.5±4.6	99.0±2.6	99.9±1.6	100.3±1.4
	標準品	89.6±8.2	94.5±3.6	96.1±2.6	98.0±1.6
pH5.0 50rpm	エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」	99.0±2.6	101.5±1.3	102.2±0.9	102.9±0.8
	標準品	89.2±4.4	96.8±2.3	98.4±1.5	99.9±1.0
溶出試験 第2液 50rpm	エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」	97.4±5.2	100.1±2.9	101.1±1.7	101.8±0.7
	標準品	91.9±4.8	97.9±2.9	99.8±1.8	100.8±1.3
水 50rpm	エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」	96.9±2.4	99.0±1.5	99.6±1.1	100.1±0.9
	標準品	87.4±9.4	94.6±5.5	97.0±3.6	98.5±1.8

平均値±標準偏差 n=12

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない



14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 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型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 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

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

注) 血液透析日は透析後に投与する。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

###### 2) 安全性試験

該当資料なし

##### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

1) 国内第2相試験（AI463-047）

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用量反応性試験は国内で実施された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル 0.5mg1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以下の表に示す。

国内第2相試験（AI463-047）成績<sup>9)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	8.42
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-5.16±0.13 (-5.42, -4.90)
HBV DNA陰性化率 (bDNA法) <sup>a</sup>	100% (32/32)
ALT正常化率 <sup>b</sup>	80.0% (24/30)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	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。

2) 海外第 2 相試験 (AI463-005)

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用量反応性試験は海外で実施された。ヌクレオシド類縁体未治療患者に対するエンテカビル 0.5mg1 日 1 回 22 週投与時の生化学的効果を以下の表に示す。

海外第 2 相試験 (AI463-005) 成績<sup>10)</sup>

試験番号	AI463-005 (n=29) <sup>d</sup>
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性
投与前平均 HBV DNA 値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	8.08
HBV DNA 陰性化率 (bDNA 法) <sup>a</sup>	82.8% (24/29)
ALT 正常化率 <sup>b</sup>	69.0% (20/29)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	0% (0/21)

- a 0.7MEq/mL 未満 (bDNA 法)  
 b 基準値上限×1.25 倍未満  
 c 投与前の HBe 抗原が陽性の被験者を対象  
 d 投与前 ALT 値が基準値上限の 1.25 倍以上の部分集団

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。

3) 国内第 2 相試験 (AI463-053)

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錠の臨床効果は国内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錠 0.5mg1 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以下の表に示す。主要評価項目である 48 週目の PCR 法による log<sub>10</sub>HBV DNA 量が 2 以上減少又は検出限界 (400copies/mL) 未満となった患者の割合は 100%であった。

国内第 2 相試験 (AI463-053) 成績<sup>11)、12)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	7.68
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-4.84±0.14 (-5.12, -4.56)
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	67.6% (23/34)
ALT 正常化率 <sup>b</sup>	93.8% (30/32)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	29.6% (8/27)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	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、エンテカビル錠 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。

#### 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錠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錠 0.5mg1 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以下の表に示す。

海外第 3 相試験 (AI463-022) 成績<sup>13) ~15)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	9.62
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-6.98±0.11
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	69.5% (246/354)
ALT 正常化率 <sup>b</sup>	78.2% (277/354)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	20.9% (74/354)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	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錠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。エンテカビル錠 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 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。治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル錠投与群で 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。

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錠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錠 0.5mg1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以下の表に示す。

海外第3相試験 (AI463-027) 成績<sup>15) ~17)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	7.60
HBV DNAの投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-5.20±0.10
HBV DNA陰性化率 (PCR法) <sup>a</sup>	91.4% (297/325)
ALT正常化率 <sup>b</sup>	85.5% (278/325)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	NA
組織学的改善率 <sup>d</sup>	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錠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。

エンテカビル錠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。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル錠投与群で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。

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錠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錠 1mg 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以下の表に示す。主要評価項目である48週目のPCR法によるlog<sub>10</sub>HBV DNA量が2以上減少又は検出限界(400copies/mL)未満となった患者の割合は93%であった。

国内第2相試験 (AI463-052) 成績<sup>12)、18)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	7.60
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL) (95%信頼区間)	-3.75±0.19 (-4.13, -3.36)
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	33.3% (14/42)
ALT 正常化率 <sup>b</sup>	78.4% (29/37)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	15.2% (5/33)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	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、エンテカビル錠 0.5mg 投与群では 87.8% (36/41 例)、エンテカビル錠 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。



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錠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以下の表に示す。

海外第3相試験 (AI463-026) 成績<sup>15)、19) ~21)</sup>

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 <sub>10</sub> copies/mL)	9.48
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-5.14±0.20
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	20.6% (29/141)
ALT 正常化率 <sup>b</sup>	75.2% (106/141)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	7.8% (11/141)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	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錠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。エンテカビル錠 1mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 14 例中、48 週目の 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。

治療期間における有害事象発現頻度は、エンテカビル錠投与群で 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。

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) <sup>22)</sup>、<sup>23)</sup> でそれぞれエンテカビル錠 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以下の表に示す。

組織学的改善率 (148 週) <sup>a</sup>

	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 <sup>b</sup>	97.2% (35/36)	88.0% (22/25)

a 観察時期は各々、エンテカビル錠投与の通算期間

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

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラミブジン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩  
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>24)~27)</sup>

エンテカビルはグアノシンヌ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  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  及び  $\epsilon$  並びにミトコンドリア DNA ポリメラーゼ  $\gamma$  に対する阻害作用は弱い ( $K_i$  値：18~約 160  $\mu$ M)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 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  $EC_{50}$  値は 0.004  $\mu$ M であった。<sup>24)、25)</sup>

エンテカビルをウッドチャック肝炎ウイルスに慢性感染したウッドチャック<sup>28)、29)</sup> 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 ( $4\sim 8 \log_{10}$ ) 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<sup>29)、30)</sup>。

##### 2) 薬剤耐性

###### *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えているものと考えられた<sup>31)~33)</sup>。アデ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<sup>34)、35)</sup>。エンテカビル治療が無効であったラミブジン不応患者から得られた HBV 分離株は *in vitro* でアデホビルに対する感受性を有していたが、ラミブジンに対する感受性は認められなかった<sup>32)</sup>。ラミブジン耐性変異 (rtL180M 及び rtM204V のアミノ酸置換) に加えて、rtA181C のアミノ酸置換が伴うことにより、エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して 1/16 ~ 1/122 に低下した<sup>36)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>37)</sup>

0.77±0.40 (hr)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人<sup>38)</sup>

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。エンテカビル錠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 であった (下表)。

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) <sup>a</sup>	6.4 (34.8%)	11.6 (19.7%)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL) <sup>a</sup>	17.8 (7.4%)	35.4 (8.1%)
$t_{max}$ (h) <sup>b</sup>	0.63 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)
$t_{1/2}$ (h) <sup>c</sup>	96.6 (20.3)	83.3 (19.0)
Cl <sub>tot</sub> /F (mL/min) <sup>a</sup>	468.7 (7.4%)	470.5 (8.1%)
Cl <sub>R</sub> (mL/min) <sup>a</sup>	372.1 (17.1%)	366.4 (8.8%)
UR (%) <sup>c</sup>	79.8 (8.6)	78.0 (3.8)
累積係数 <sup>c</sup>	1.8 (0.1)	1.5 (0.2)
$C_{min}$ (ng/mL) <sup>c</sup>	0.3 (0.03)	0.5 (0.06)

Cl<sub>R</sub>=腎クリアランス、Cl<sub>tot</sub>/F=みかけの全身クリアランス、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)

2) 生物学的同等性試験<sup>37)</sup>

エンテカビル錠 0.5mg 「VTRS」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時単回経口投与して血漿中エンテカビル濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

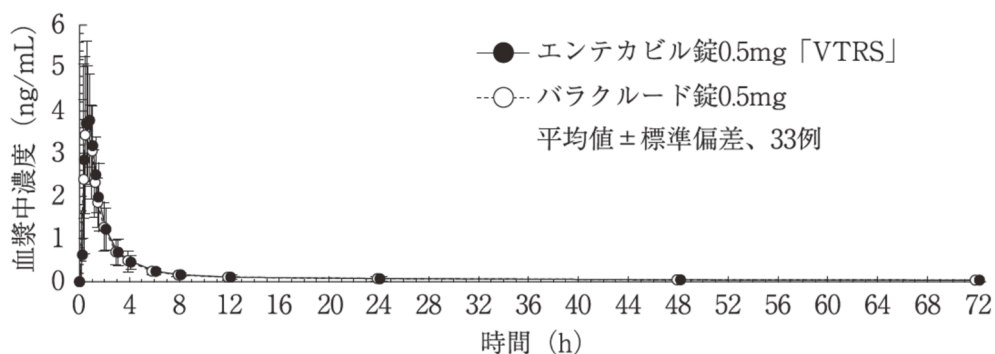
血漿中エンテカビルの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> * (hr)	MRT <sub>0-72</sub> (hr)	kel (/hr)
エンテカビル錠 0.5mg 「VTRS」	1 錠 (0.5mg)	9.843 ±2.710	4.653 ±1.283	11.609 ±3.619	0.77 ±0.40	14.92 ±11.85	5.46 ±2.20	0.09570 ±0.08481
バラクルード錠 0.5mg	1 錠 (0.5mg)	9.872 ±2.901	4.354 ±1.264	12.249 ±4.741	0.79 ±0.42	19.50 ±20.03	6.24 ±2.97	0.08539 ±0.07847

(平均値±標準偏差、33例)

\*: 定量下限値 0.1 で測定

血漿中エンテカビルの濃度推移



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。

3) 腎機能障害患者における薬物動態<sup>39)</sup>

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以下の表に示す。腎機能の低下に応じてエンテカビル錠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、エンテカビル錠の投与間隔を調節することが推奨される（外国人データ）。（「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

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		正常	軽度	中等度	重度	重度	重度
クレアチニンクリアランス (mL/min)		> 80 (n=6)	>50~80 (n=6)	30~50 (n=6)	< 30 (n=6)	HD <sup>a</sup> (n=6)	CAPD <sup>a</sup> (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 <sub>0-T</sub> (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
$Cl_{tot}/F$ (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

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

#### 4) 肝機能障害患者における薬物動態<sup>40)</sup>

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、用法及び用量の調節の必要はないと考えられる（外国人データ）。

#### 5) 肝移植患者における薬物動態<sup>41)、42)</sup>

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（外国人データ）。（「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (3) 肝機能障害患者 9.3.1」の項参照）

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響<sup>43)</sup>

##### 1) 食事の影響

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。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（外国人データ）。（「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照）

## 2) 併用薬の影響<sup>44) ~46)</sup>

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、エンテカビル錠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錠を併用した場合、相互作用は認められなかった（外国人データ）。

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

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因<sup>47)</sup>

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。

なお、国内試験における B 型慢性肝炎患者の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、エンテカビル錠の全身クリアランスに対して腎機能が有意に影響する因子であった。性別（男性 116 例、女性 26 例）、肝機能、年齢（24~68 歳）との関連性は認められなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数<sup>37)</sup>

0.09570±0.08481 (/hr)

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし



(7) 血漿蛋白結合率<sup>48)</sup>

*In vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約13%であった。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (5) 妊婦」及び「12. その他の注意」の項を参照

(3) 乳汁への移行性

本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

<参考>

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性<sup>48)</sup>

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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>49)</sup>

エンテカビルはチトクローム P450 (CYP450) の基質ではなく、またエンテカビル錠による 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と動物 (ラット、イヌ、サル) でわずかにグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体が認められた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄<sup>38)、50)</sup>

(1) 排泄部位及び経路

主に糸球体ろ過と尿細管分泌により腎から排泄される。

(2) 排泄率

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%であった。

(3) 排泄速度

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腎クリアランス ( $Cl_R$ ) は 366~372mL/min であり、用量に依存しなかった。終末消失相半減期は 0.5mg 及び 1mg でそれぞれ平均 96.6 及び 83.3 時間であった。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」の項を参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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. 禁忌内容とその理由

#### 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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 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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 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]

### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

### (4) 生殖能を有する者

#### 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]

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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]

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

(2) その他の副作用

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、血中乳 酸増加、白血球数減少	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	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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。

##### 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。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (5) 妊婦」及び「12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.3」の項を参照

#### (4) その他の特殊毒性

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1、15.2.2」の項を参照

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エンテカビル水和物 該当資料なし

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：30 ヶ月

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

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

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」、 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」及び「11. 適用上の注意」の項を参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

70 錠 [14 錠 (PTP) ×5]

7. 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン、アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：バラクルード錠 0.5mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）

同効薬：ラミブジン、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2017年2月15日

承認番号：22900AMX00299

11. 薬価基準収載年月日

エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」：2022年4月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンテカビル錠 0.5mg 「VTRS」	125626003	統一名：6250029F1016 個別：6250029F1148	統一名：622611200 個別：622562603

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第2.2版），36頁（2016年5月）
- 2) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）—明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 3) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）—低視力状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 4) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）—低コントラスト状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 5) 社内資料：加速試験（エンテカビル錠0.5mg「VTR S」）
- 6) 社内資料：長期保存試験（エンテカビル錠0.5mg「VTR S」）
- 7) 社内資料：無包装状態の安定性（エンテカビル錠0.5mg「VTR S」）
- 8) 社内資料：溶出試験（エンテカビル錠0.5mg「VTR S」）
- 9) 国内第2相試験（AI463-047）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.20）
- 10) 海外第2相試験（AI463-005）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.3.3、2.7.6.2.23）
- 11) 国内第2相試験（AI463-053）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.22）
- 12) 国内第2相試験（AI463-052）（AI463-053）（バラクルード錠：2018.3.29、再審査報告書）
- 13) Chang TT, et al. : N Engl J Med. 354 (10) : 1001-1010, 2006
- 14) 海外第3相試験（AI463-022）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.29）
- 15) 海外第3相試験（AI463-022）（AI463-027）（バラクルード錠：2006.7.26承認、審査報告書）
- 16) Lai CL, et al. : N Engl J Med. 354 (10) : 1011-1020, 2006
- 17) 海外第3相試験（AI463-027）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.31）
- 18) 国内第2相試験（AI463-052）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.21）
- 19) Sherman M, et al. : Gastroenterology. 130 (7) : 2039-2049, 2006
- 20) 海外第3相試験（AI463-026）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.30）
- 21) ラミブジン比較試験（AI463-026）（バラクルード錠：2006.7.26承認、審査報告書）
- 22) 国内第2相試験（AI463-060）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.7.6.2.34）
- 23) 国内継続投与試験（AI463-060）（バラクルード錠：2018.3.29、再審査報告書）
- 24) Innaimo SF, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 41 (7) : 1444-1448, 1997
- 25) Yamanaka G, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 43 (1) : 190-193, 1999
- 26) Seifer M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 42 (12) : 3200-3208, 1998
- 27) 作用機序（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.6.2.2）
- 28) Genovesi EV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 42 (12) : 3209-3217, 1998
- 29) Colonno RJ, et al. : J Infect Dis. 184 : 1236-1245, 2001
- 30) 抗ウイルス活性（アヒル）（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要2.6.2.2）
- 31) Levine S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 46 (8) : 2525-2532, 2002
- 32) Tenney DJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 48 (9) : 3498-3507, 2004
- 33) In vitro 試験（バラクルード錠：2006.7.26承認、審査報告書）
- 34) Villeneuve J-P, et al. : J Hepatol. 39 : 1085-1089, 2003
- 35) S Villet : Journal of hepatology. 48 (5) : 747-755, 2008

- 36) Rose RE, et al. : Hepatol Commun. 2 (9) : 1123-1135, 2018
- 37) 社内資料：生物学的同等性試験（エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」）
- 38) 用量漸増第1相臨床試験(反復投与) (バラクルード錠:2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2.10)
- 39) 腎機能障害患者の薬物動態（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2.14）
- 40) 肝機能障害患者の薬物動態（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2.13）
- 41) B型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者の薬物動態（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2.36）
- 42) B型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者の薬物動態（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.3）
- 43) 薬物動態に及ぼす高脂肪食又は軽食の影響試験（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2.2）
- 44) ラミブジンとの相互作用（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 45) アデホビルとの相互作用（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 46) テノホビルとの相互作用（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 47) 国内試験における母集団薬物動態解析（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.2.3.1）
- 48) 分布（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.2.2.2）
- 49) 代謝（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 50) 排泄（バラクルード錠：2006.7.26承認、申請資料概要 2.7.2.2.2）

## 2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版：41-50、東京、じほう、2015

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024 年 8 月時点)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類: [The Australian categorisation system for prescribing medicines in](#)

[pregnancy](#) which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.



## XIII. 備考

### その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験(崩壊懸濁試験及び通過性試験)の報告を以下に示す。なお、本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

#### (1) 粉砕

##### 【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢(メノウ製)により粉砕・均一とする

保存条件：①温度(1)：50℃ 遮光瓶・密閉容器

②温度(2)：40℃ 遮光瓶・密閉容器

③湿度：30℃/75%RH(遮光・ガラスカップ開放)

④光：2000lx(総照射量134万lx・hr、ガラスカップ開放)

測定時期：①、④開始時、2、4週間後

②、③開始時、2、4、8、12週間後

試験項目：外観、含量、純度

試験回数：外観3回、含量3回、純度3回

##### 【試験結果】

①温度に対する安定性試験(1) [50℃]

測定項目		測定時期		
		開始時	2週間	4週間
外観		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量(%)		100.2	101.0	99.8
[残存率(%)]		[100.0]	[100.8]	[99.6]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04	0.01~0.09
	類縁物質の総量	1.0%以下		0.13~0.14

②温度に対する安定性試験 (2) [40°C]

測定項目			測定時期				
			開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観			白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]			100.2 [100.0]	101.5 [101.3]	99.4 [99.2]	99.2 [99.0]	99.2 [99.0]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5% 以下	0.01~0.04	/	0.01~0.04	0.01~0.05	0.01~0.06
	類縁物質 の総量	1.0% 以下	0.13~0.14		0.19~0.21	0.17~0.20	0.19~0.26

③湿度に対する安定性試験 [30°C/75%RH]

測定項目			測定時期				
			開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観			白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]			100.2 [100.0]	101.2 [101.0]	98.8 [98.6]	99.0 [98.8]	98.6 [98.4]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5% 以下	0.01~0.04	/	0.01~0.04	0.01~0.04	0.01~0.07
	類縁物質 の総量	1.0% 以下	0.13~0.14		0.18~0.19	0.22~0.26	0.31~0.33

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目			測定時期		
			開始時	2 週間	4 週間
外観			白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [残存率 (%)]			100.2 [100.0]	100.4 [100.2]	97.2 [97.0]
純度試験 (類縁物質)	個々	0.5%以下	0.01~0.04	/	0.01~0.37
	類縁物質の総量	1.0%以下	0.13~0.14		1.08~1.24

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック第3版」<sup>参考文献1)</sup> に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

1錠又は1カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに55°Cの温湯20mLを吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに5分間放置する。5分後、ディスペンサーを手で90度の角度で15回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5分後に崩壊・懸濁しないものは更に5分間放置し、同様の操作を行う。それでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉碎可能な錠剤は、シート (PTP、SP) の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

②通過性試験

ディスペンサー内で、崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を経管栄養カテーテルの注入先端より約2～3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端（ディスペンサー注入先）は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水（約10mL）で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水(約55℃)		破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
エンテカビル錠 0.5mg 「V T R S」	○	/	/	/	5、8Fr.

○：崩壊又は懸濁した

### 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル 0120-419-043

### 製造販売元

---

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

### 販売元

---

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

