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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

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「トーワ」

ENTECAVIR TABLETS 0.5mg “TOWA”

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)] 注）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 0.53 mg（エンテカビルとして 0.5mg）含有
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･販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017 年　2 月　15 日 薬価基準収載年月日：2017 年　6 月　16 日 販売開始年月日：2017 年　6 月　16 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2026 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
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 ……2
5．化学名（命名法）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……4
3．添付溶解液の組成及び容量 ……4
4．力価 ……4
5．混入する可能性のある夾雑物 ……4
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……5
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……6
9．溶出性 ……6
10. 容器・包装 ……8
11. 別途提供される資材類 ……8
12. その他 ……8

Ⅴ. 治療に関する項目 ……9
1．効能又は効果 ……9
2．効能又は効果に関連する注意 ……9
3．用法及び用量 ……9
4．用法及び用量に関連する注意 ……9
5．臨床成績 ……9

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……15
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……15
2．薬理作用 ……15

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……16
1．血中濃度の推移 ……16
2．薬物速度論的パラメータ ……17
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……18
4．吸収 ……18
5．分布 ……18
6．代謝 ……19
7．排泄 ……19
8．トランスポーターに関する情報 ……19
9．透析等による除去率 ……19
10. 特定の背景を有する患者 ……19
11. その他 ……20

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……21
1．警告内容とその理由 ……21
2．禁忌内容とその理由 ……21
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……21
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……21
5．重要な基本的注意とその理由 ……21
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……21
7．相互作用 ……22
8．副作用 ……23
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……23
10. 過量投与 ……23
11. 適用上の注意 ……23
12. その他の注意 ……24

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……25
1．薬理試験 ……25
2．毒性試験 ……25

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……26
1．規制区分 ……26
2．有効期間 ……26
3．包装状態での貯法 ……26
4．取扱い上の注意 ……26
5．患者向け資材 ……26
6．同一成分・同効薬 ……26
7．国際誕生年月日 ……26
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……26
9．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 ……26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……26
11. 再審査期間 ……26
12. 投薬期間制限に関する情報 ……26
13. 各種コード ……26
14. 保険給付上の注意 ……27

ⅩⅠ. 文献 ……28
1．引用文献 ……28
2．その他の参考文献 ……29

ⅩⅡ. 参考資料 ……29
1．主な外国での発売状況 ……29
2．海外における臨床支援情報 ……29

ⅩⅢ. 備考 ……30
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……30
2．その他の関連資料 ……31

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

エンテカビル水和物は抗ウイルス化学療法薬であり、本邦では 2006 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、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 月に承認を取得、2017 年 6 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、エンテカビル水和物を有効成分とする抗ウイルス化学療法剤であり「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」の効能又は効果を有する。（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 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．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

・視認性を考慮し、透明 PTP を採用
・PTP シートに服用時の注意点「空腹時に服用」を表示
・PTP シートに薬の情報にアクセスできる QR コード※を表示
・PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

※QR コードは株式会社デンソーウェーブの登録商標です

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

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「トーワ」

(2) 洋　　名

ENTECAVIR TABLETS 0.5mg　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

エンテカビル水和物（JAN）

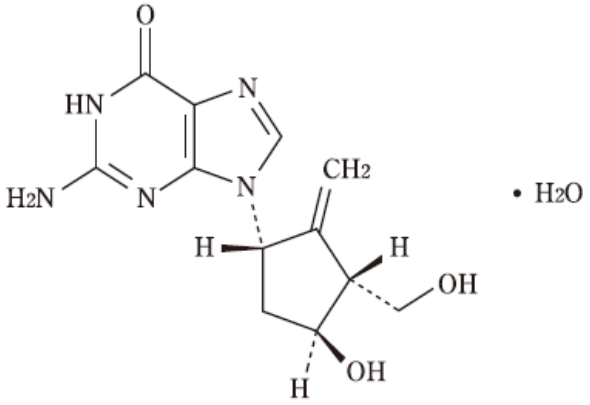
(2) 洋　　名（命名法）

Entecavir Hydrate（JAN）

(3) ステム

抗ウイルス剤（未定義のグループ）：-vir

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量：295.29

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状・剤形	白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠		
外形	表 	裏 	側面 
垂線（mm）	8.5		
厚さ（mm）	3.6		
質量（mg）	206		

(3) 識別コード

識別コード：Tw716
記載場所：錠剤、PTP シート、個装箱

(4) 製剤の物性

硬度：152N

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1 錠中の有効成分	エンテカビル水和物…0.53mg（エンテカビルとして 0.5mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 [35)]

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の三角形の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	79.1～99.2	86.1～98.9
含量(%)	100.9～101.5	99.3～100.2

(2) 長期保存試験 [36)]

包装形態：PTP 包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5 年 5 箇月
性状	白色～微黄白色の三角形の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	79.1～99.2	79.2～99.3
含量(%)	100.9～101.5	98.2～99.1

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性 [37)]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [38)]

■方法

⑴配合方法

エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（約 15mL））を配合した。

⑵保存条件

成り行き温湿度、室内散光、無色ガラス製容器（密栓）

■結果

服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	配合前（試験製剤）	配合直後	3 時間後
らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	白色の三角形のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに三角形の錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤した錠剤が包まれていた
	におい	－	レモン様のにおい	同左
	含量（%）	98.4	97.2	97.0

９．溶出性

⑴ 規格及び試験方法

エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

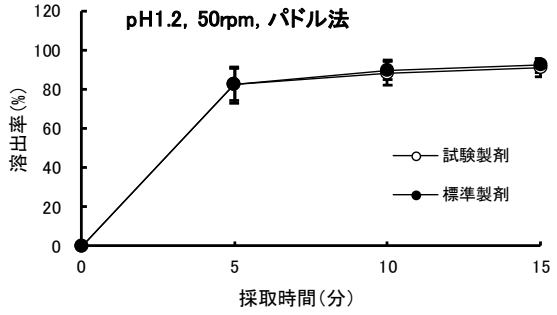
方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：水　900mL
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

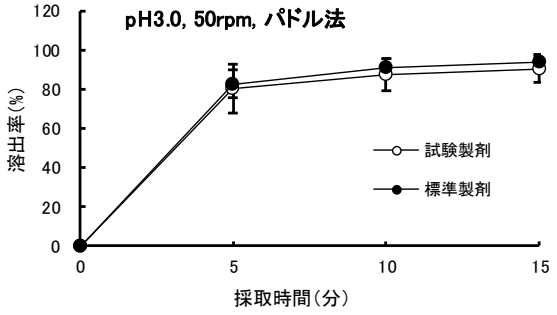
(2) 溶出挙動における同等性 [39]

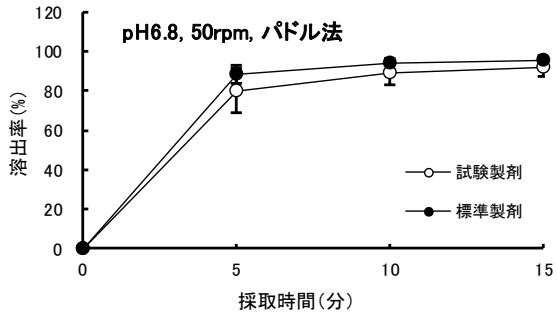
エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

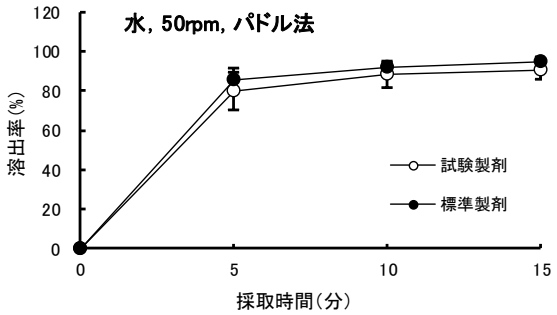
＜測定条件＞

試 験 液　:pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回 転 数　:50rpm
試験製剤　:エンテカビル錠0.5mg「トーワ」
検 体 数　:n=12
試 験 法　:パドル法
標準製剤　:バラクルード錠0.5mg









平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	類似性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	91.0	92.1	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH3.0	15	90.3	94.2		適
	pH6.8	15	92.1	95.7		適
	水	15	90.7	94.4		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

56 錠［14 錠×4：PTP］
60 錠［10 錠×6：PTP］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP　　：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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行式腹膜透析を施行されている患者では，投与間隔の調節が必要である。［9.2，9.3.1，16.6.1，16.6.3 参照］

腎機能障害患者における用法・用量の目安

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

17.1.1 国内第Ⅱ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の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 0.5mg 1 日 1 回 22 週投与時のウイルス学的，生化学的及び血清学的効果を表 1 に示す。

表 1.国内第Ⅱ相試験（AI463-047）成績

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

a　0.7MEq/mL 未満（bDNA 法）
b　基準値上限×1.25 倍未満
c　HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現

副作用発現頻度は，エンテカビル 0.5mg 投与群で 61.8%（21/34 例）であった。主な副作用は，血中乳酸増加 14.7%（5/34 例），尿潜血陽性 11.8%（4/34 例）であった。[11)]

17.1.2 海外第Ⅱ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 0.5mg 1 日 1 回 22 週投与時のウイルス学的，生化学的及び血清学的効果を表 2 に示す。

表 2.海外第Ⅱ相試験（AI463-005）成績

試験番号	AI463-005 (n＝29)[d]
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性
投与前平均 HBV DNA 値（log_{10}copies/mL）	8.08
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log_{10}copies/mL)	-4.72±0.11[e]
HBV DNA 陰性化率(bDNA 法)[a]	82.8%(24/29)
ALT 正常化率 [b]	69.0%(20/29)
セロコンバージョン率 [c]	0%(0/21)

a　0.7MEq/mL 未満（bDNA 法）
b　基準値上限×1.25 倍未満
c　HBe 抗原の消失かつ HBe 抗体の出現
d　投与前 ALT 値が基準値上限の 1.25 倍以上の部分集団
e　有効性解析対象（n＝43）

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。[12)]

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.3 国内第Ⅱ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 0.5mg 1 日 1 回 48 週投与時のウイルス学的，生化学的，血清学的及び組織学的効果を表 3 に示す。主要評価項目である 48 週目の PCR 法による log_{10}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。

表 3.国内第Ⅱ相試験（AI463-053）成績

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

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

副作用発現頻度は，エンテカビル 0.5mg 投与群で 76.5%（26/34 例）であった。主な副作用は，血中乳酸増加 29.4%（10/34 例），頭痛 23.5%（8/34 例），リパーゼ増加 20.6%（7/34 例），アミラーゼ増加 14.7%（5/34 例）であった。[13)]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（AI463-022）

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

表 4.海外第Ⅲ相試験（AI463-022）成績

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

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

また，代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 0.5mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 25 例中，48 週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -6.2log_{10}copies/mL，HBV DNA 陰性化率（300copies/mL 未満）は 96%，ALT 正常化率（基準値上限×1.0 倍以下）は 60%，HBe 抗原セロコンバージョン率は 32%，組織学的改善率は 76%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は，エンテカビル投与群で 86%（306/354 例）であった。主な有害事象は，頭痛 25%（87/354 例），上気道感染 22%（77/354 例），鼻咽頭炎 15%（52/354 例），咳嗽 15%（53/354 例），発熱 12%（42/354 例），上腹部痛，下痢，疲労 各 11%（39/354 例）であった。[14),15)]

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（AI463-027）

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

表 5.海外第Ⅲ相試験（AI463-027）成績

試験番号	AI463-027 (n＝325)
投与前 HBe 抗原	陰性
投与前平均 HBV DNA 値(log_{10}copies/mL)	7.60
HBV DNA の投与前値からの平均変化量±標準誤差 (log_{10}copies/mL)	-5.20±0.10
HBV DNA 陰性化率(PCR 法)[a]	91.4%(297/325)
ALT 正常化率 [b]	85.5%(278/325)
セロコンバージョン率 [c]	NA
組織学的改善率 [d]	70.3%(208/296)

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

また，代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 0.5mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 19 例中，48 週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -5.2log_{10}copies/mL，HBV DNA 陰性化率(300copies/mL 未満)は 95%，ALT 正常化率(基準値上限×1.0 倍以下)は 79%，組織学的改善率は 74%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は，エンテカビル投与群で 76%（246/325 例）であった。主な有害事象は，頭痛 15%（50/325 例），上気道感染 14%（44/325 例）であった。[16),17)]

17.1.6 国内第Ⅱ相試験（AI463-052）

ラミブジン不応の B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は国内臨床試験で評価された。ラミブジン不応患者に対するエンテカビル 1mg 1 日 1 回 48 週投与時のウイルス学的，生化学的，血清学的及び組織学的効果を表 6 に示す。主要評価項目である 48 週目の PCR 法による log_{10}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。

表 6.国内第Ⅱ相試験（AI463-052）成績

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

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

副作用発現頻度は，エンテカビル 0.5mg 投与群では 87.8%（36/41 例），エンテカビル 1mg 投

与群では 81.4%（35/43 例）であった。主な副作用は，0.5mg 群では白血球数減少 24.4%（10/41 例），頭痛，リパーゼ増加 各 19.5%（8/41 例），倦怠感，鼻咽頭炎 各 14.6%（6/41 例），悪心，好酸球数増加，AST 増加，血中ブドウ糖増加，尿潜血陽性 各 12.2%（5/41 例），1mg 群では血中乳酸増加 25.6%（11/43 例），頭痛 20.9%（9/43 例），リパーゼ増加 18.6%（8/43 例），倦怠感，アミラーゼ増加 各 14.0%（6/43 例），鼻咽頭炎，血中ビリルビン増加，BUN 増加 各 11.6%（5/43 例）であった。[18)]

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（AI463-026）

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

表 7.海外第Ⅲ相試験（AI463-026）成績

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

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

また，代償性肝硬変を伴う B 型慢性肝炎患者に対するエンテカビルの臨床効果は投与前肝生検において肝硬変が確認された患者において評価された。エンテカビル 1mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 14 例中，48 週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -5.5log_{10}copies/mL，HBV DNA 陰性化率（300copies/mL 未満）は 21%，ALT 正常化率（基準値上限×1.0 倍以下）は 50%，組織学的改善率は 50%であった。

治療期間における有害事象発現頻度は，エンテカビル投与群で 85%（120/141 例）であった。主な有害事象は，上気道感染 18%（26/141 例），頭痛 18%（25/141 例），疲労 13%（19/141 例），咳嗽 12%（17/141 例），鼻咽頭炎 10%（14/141 例）であった。[19),20)]

2) 安全性試験

17.1.8 国内継続投与試験（AI463-060）

国内で臨床試験（AI463-053）を終了した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を表 8 に示す。[21),22)]

表 8.組織学的改善率（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
	148 週(n＝36)	148 週(n＝25)
改善率 [b]	97.2%(35/36)	88.0%(22/25)

a 観察時期はエンテカビル投与の通算期間
b Knodell 壊死炎症スコアが投与前値から 2 以上低下し，線維化スコアが悪化しなかった場合を改善と定義

(5) 患者・病態別試験

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（AI463-048）

非代償性肝硬変患者を対象とした海外臨床試験（AI463-048）の中間報告において，エンテカ

ビル 1mg 投与を受けた 34 例中，24 週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化量は -4.20log$_{10}$copies/mL，HBV DNA 陰性化率（300copies/mL 未満）は 47%，ALT 正常化率（基準値上限×1.0 倍以下）は 50%であった。[23)]

(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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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α，β，δ及びε並びにミトコンドリア DNA ポリメラーゼγに対する阻害作用は弱い（Ki 値：18～約 160μM）。[24)~27)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗ウイルス活性

エンテカビルは HBV をトランスフェクトしたヒト肝 HepG2 細胞における HBV DNA 合成を阻害し，その EC_{50} 値は 0.004μM であった。

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及びアヒル B 型肝炎ウイルスに感染したアヒルに毎日又は週 1 回反復投与したとき，ウイルス DNA 量の著明な減少が認められた。ウッドチャックを用いた長期維持投与試験では，エンテカビルを 0.5mg/kg(臨床用量 1mg 相当)で週 1 回，3 年間反復経口投与した結果，投与期間中のウイルス DNA 量は検出限界以下で維持された(PCR 法)。また，3 年間の投与ではいずれの動物においても HBV DNA ポリメラーゼに耐性を示す変化は認められなかった。[24),28),29),30)]

18.3 薬剤耐性

18.3.1 *In vitro* 試験

HBV DNA ポリメラーゼのアミノ酸残基に特徴的な変異（rtM204V/I，rtL180M）を有するラミブジン耐性 HBV では，エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して 1/8 以下に低下したが，1mg 投与時の血漿中エンテカビル濃度を反映する細胞外濃度において，細胞内エンテカビル三リン酸はラミブジン耐性型 HBV DNA ポリメラーゼ活性を十分に阻害する濃度を超えているものと考えられた。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。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。[31)~34)]

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 健康成人

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

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

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

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

a　幾何平均値（変動係数%）

b　中央値（最小，最大）

c　算術平均値（標準偏差）

16.1.3 生物学的同等性試験

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

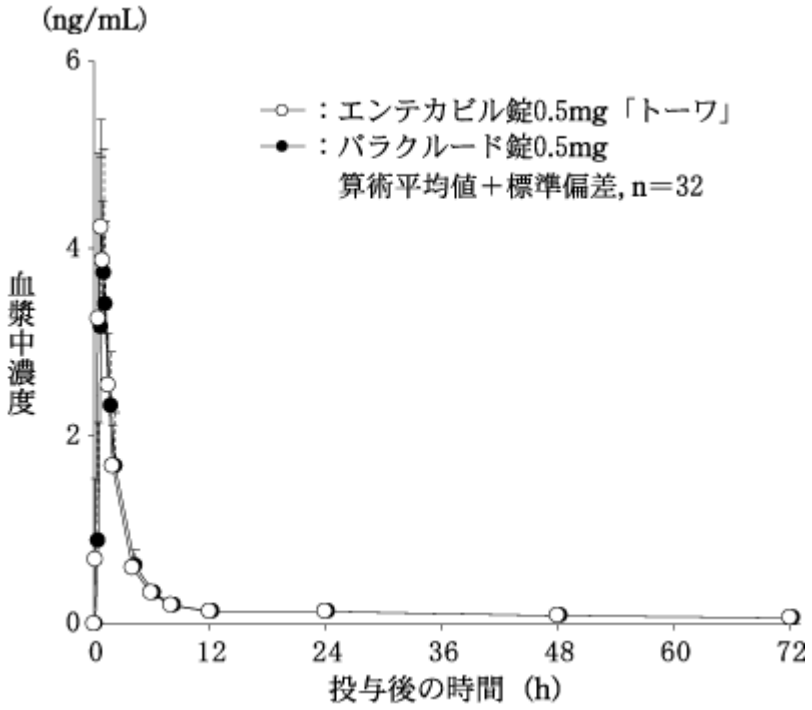


表 2.薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
エンテカビル錠 0.5mg「トーワ」	14.61±1.69	4.579±1.036	0.84±0.24	46.63±9.77
バラクルード錠 0.5mg	14.35±1.93	4.290±1.038	0.81±0.36	46.20±6.19

算術平均値±標準偏差，n＝32
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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

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

16.7 薬物相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるので，腎機能障害作用のある薬剤や尿細管分泌が競合するような薬剤と併用した場合には，エンテカビル又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。ラミブジン，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）。[10] ［10.2 参照］

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) 消失速度定数
kel：0.01542±0.00282hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス
「Ⅶ．1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

16.1.2 B 型慢性肝炎患者
国内試験における B 型慢性肝炎患者(n＝142)の血漿中濃度成績を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果，全身クリアランス(Cl_{tot}/F)の平均値(標準偏差)は投与量が 0.5mg 及び 1mg でそれぞれ 442.4(81.3)mL/min 及び 447.7(79.3)mL/min，$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 19.56(4.14)ng・h/mL 及び 38.34(6.55)ng・h/mL で，健康成人と同程度であった。[2)]

４．吸収

該当資料なし

５．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

(3) 乳汁への移行性
＜参考＞ラット
「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照

(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

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

(6) 血漿蛋白結合率
「Ⅶ．5.（5）その他の組織への移行性」の項参照

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「Ⅶ．6．(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

16.5 排泄

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る。日本人の健康成人男子にエンテカビル 0.5mg 及び 1mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態における未変化体の尿中排泄率（%UR）は 78～80%で，腎クリアランス（Cl_R）は 366～372mL/min であり，用量に依存しなかった。終末消失相半減期は 0.5mg 及び 1mg でそれぞれ平均 96.6 及び 83.3 時間であった。[1)]

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照

10．特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

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

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

エンテカビル 1mg を腎機能障害患者に単回投与した時の薬物動態パラメータを表 3 に示す。腎機能の低下に応じてエンテカビルの曝露量は増加した。クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者には，エンテカビルの投与間隔を調節することが推奨される（外国人データ）。[7)]［7.2，9.2 参照］

表 3.腎機能障害患者にエンテカビル 1mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

腎機能 クレアチニンクリアランス (mL/min)		正常 ＞80 (n＝6)	軽度 ＞50～80 (n＝6)	中等度 30～50 (n＝6)	重度 ＜30 (n＝6)	重度 HD[a] (n＝6)	重度 CAPD[a] (n＝4)
C_{max} (ng/mL)	平均値 (変動係数%)	8.1 (30.7%)	10.4 (37.2%)	10.5 (22.7%)	15.3 (33.8%)	15.4 (56.4%)	16.6 (29.7%)
$AUC_{0\text{-}T}$ (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[b] (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
Cl_{tot}/F (mL/min)	平均値 (標準偏差)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

Cl_R＝腎クリアランス，Cl_{tot}/F＝みかけの全身クリアランス，HD＝血液透析，
CAPD＝持続携行式腹膜透析
a　4 時間の HD で投与量の約 13%，CAPD で投与量の約 0.3%が除去された。
b　n＝5
NA：データなし

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

中等度から重度の肝機能障害患者にエンテカビル 1mg を単回投与した時の薬物動態は肝機能が正常な成人と同様であり，肝機能障害患者において，用法・用量の調節の必要はないと考えられる（外国人データ）。[8)]

16.6.3 肝移植患者における薬物動態

小規模のパイロット試験では，肝移植後シクロスポリン（n＝5）又はタクロリムス（n＝4）を常時服用している HBV 感染患者のエンテカビルの曝露量は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）。[9)]［7.2，9.3.1 参照］

11. その他

該当資料なし

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．2．効能又は効果に関連する注意」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．4．用法及び用量に関連する注意」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の重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。抗HIV療法を受けていないHIV/HBVの重複感染患者のB型肝炎に対して本剤を投与した場合，薬剤耐性HIVが出現する可能性がある。

(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
妊娠の可能性が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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(4) がん原性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・エンテカビル錠「トーワ」を服用されている方へ

・エンテカビル「トーワ」を服用されている方へ―B型慢性肝疾患の治療のために―

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バラクルード錠0.5mg

7. 国際誕生年月日

2005年3月29日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2017年2月15日	22900AMX00501000	2017年6月16日	2017年6月16日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
6250029F1121	6250029F1121	125429701	622542901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

電子添文の主要文献

1) 薬物動態解析（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.2，2.7.6.2）
2) 母集団薬物動態解析（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.5，2.7.6.2）
3) 社内資料：生物学的同等性試験
4) 食事の影響試験（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
5) 分布（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.2）
6) 代謝（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.6.4.5）
7) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.2，2.7.6.2）
8) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
9) 肝移植患者を対象としたパイロット試験（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.2，2.7.6.2）
10) 薬物相互作用試験（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.2.2，2.7.6.2）
11) 国内第Ⅱ相試験(AI463-047)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
12) 海外第Ⅱ相試験(AI463-005)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.3.3，2.7.3.6，2.7.6.2）
13) 国内第Ⅱ相試験(AI463-053)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
14) Chang TT,et al.：N Engl J Med. 2006；354(10)：1001-1010
15) 海外第Ⅲ相試験(AI463-022)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 1.8.2，2.7.6.2）
16) Lai CL,et al.：N Engl J Med. 2006；354(10)：1011-1020
17) 海外第Ⅲ相試験(AI463-027)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 1.8.2，2.7.6.2）
18) 国内第Ⅱ相試験(AI463-052)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
19) Sherman M,et al.：Gastroenterology. 2006；130(7)：2039-2049
20) 海外第Ⅲ相試験(AI463-026)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 1.8.2，2.7.6.2）
21) 国内継続投与試験(AI463-060)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.7.6.2）
22) 国内継続投与試験(AI463-060)（バラクルード錠：2018 年 3 月 29 日，再審査報告書）
23) 海外第Ⅲ相試験(AI463-048)（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 1.8.2，2.7.6.2）
24) Innaimo SF,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41(7)：1444-1448
25) Yamanaka G,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1999；43(1)：190-193
26) Seifer M,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1998；42(12)：3200-3208
27) 作用機序（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.6.2.2）
28) Genovesi EV,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1998；42(12)：3209-3217
29) Colonno RJ,et al.：J Infect Dis. 2001；184：1236-1245
30) 抗ウイルス活性（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，申請資料概要 2.6.2.2）
31) Levine S,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2002；46(8)：2525-2532
32) Tenney DJ,et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2004；48(9)：3498-3507
33) Villeneuve J-P,et al.：J Hepatol. 2003；39：1085-1089
34) 薬剤耐性（バラクルード錠：2006 年 7 月 26 日承認，審査報告書）

その他の引用文献

35) 社内資料：加速試験
36) 社内資料：長期保存試験
37) 社内資料：無包装状態における安定性試験

38) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）
39) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
40) 社内資料：粉砕後の安定性試験
41) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当資料なし

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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）

(1) 粉砕 40)

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000lx
（累積照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）
（累積照度に到達後は、遮光状態で保存した。）

■ 結果

試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
外観	白色の粉末	同左	同左
含量(%)	99.5	97.3	97.4

（備考）
NIOSH（米国国立安全衛生研究所）から NIOSH 基準の 1 つ以上をみたす HD*のリストが公表されており、エンテカビル水和物が含まれています。錠剤を粉砕する場合は曝露の危険性が増加するといわれております。ご留意頂きますようお願いいたします。
＊HD（Hazardous Drugs):曝露によって健康障害をもたらすか、または疑われる薬品

（参考資料）
NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2024
https://www.cdc.gov/niosh/docs/2025-103/pdfs/2025-103.pdf
がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版 編集：日本がん看護学会，日本臨床腫瘍学会，日本臨床腫瘍薬学会，金原出版

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [41)]

■　方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を 20mL 吸い取る。

②5 分間放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。

③崩壊しない場合は、製剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。

④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残存物の有無を確認する。

■　試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）

シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー60mL サイズ

■　結果

試験項目	水(55℃)
崩壊性	5 分で崩壊した
通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した （全量を押し出せた）
残存	チューブにのみわずかに認められた （目視で残存物が確認できるが微量であった）＊
懸濁液 pH	pH 7.61

＊：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

2．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

5版－1