

(新聞発表用)

1	販 売 名	バラクルード錠 0.5mg
2	一 般 名	エンテカビル水和物
3	申 請 者 名	ブリストル製薬有限会社
4	成 分 ・ 含 量	バラクルード錠 0.5mg 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
5	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。
6	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
7	備 考	本剤は、グアノシヌクレオシド類縁体の抗ウイルス剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付

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。）

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、指定医薬品、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

**バラクルード®錠0.5mg**  
**Baraclude® Tablets**  
(エンテカビル水合物錠)

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2005年3月

**【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。

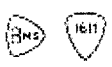
**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**  
バラクルード錠 0.5mg は 1 錠中、エンテカビル水合物 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、酸化チタン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、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		8.3 mm	3.6 mm	206 mg

**【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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

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

**【用法及び用量】**

本剤は、空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に経口投与する。  
通常、成人にはエンテカビルとして 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、ラミブジン不応（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 <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。

**【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 型慢性肝炎の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要のため、B 型慢性肝炎の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
  - (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) 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ソ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×ULN（基準値上限）かつ>2×投与前値）が 4.5%、ALT（GPT）(>3×投与前値）が 4.5%、アミラーゼ (>3×投与前値）が 0.7%、リパーゼ (>3×投与前値）が 0.7%であった。

また、国内で実施した臨床試験において、本剤 0.5mg、1mg を 1 日 1 回投与されたラ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。

###### <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×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/mm<sup>3</sup>) 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×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/mm<sup>3</sup>) が 1%未満であった。

##### (1) 重大な副作用

**投与終了後の肝炎の悪化**：本剤の投与終了により肝炎の悪化が認められることがある。本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヶ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×ULN かつ>2×参照値（投与前または投与終了時のいずれか低い値））が 6%（28/476）の患者に認められた。これらの試験において、HBe 抗原陽性の患者での発現率は 2%（4/174）、HBe 抗原陰性の患者での発現率は 8%（24/302）であった。また、ラ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×ULN かつ>2×参照値）が 12%（6/52）の患者に認められた。

##### (2) 重大な副作用（類薬）

**乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）**：死亡例を含む乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、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
<b>胃腸障害</b>		
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%
<b>全身障害及び投与局所様態</b>		
倦怠感	1.5%	14.3%
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
鼻咽頭炎	3.0%	13.1%
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
筋硬直	2.2%	3.6%
<b>神経系障害</b>		
頭痛	14.2%	20.2%
浮動性めまい	3.0%	3.6%
<b>臨床検査</b>		
AST（GOT）上昇	3.7%	9.5%
ALT（GPT）上昇	3.7%	8.3%
血中ビリルビン増加	6.0%	10.7%
血中アミラーゼ増加	10.4%	11.9%
リパーゼ増加	10.4%	19.0%
血中ブドウ糖増加	6.0%	9.5%
血中乳酸増加	23.1%	17.9%
BUN 上昇	6.7%	9.5%
尿潜血陽性	4.5%	7.1%
尿中白血球陽性	3.0%	8.3%
白血球数減少	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

##### 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の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 1 mg 投与時の曝露量のそれぞれ 180 倍及び 883 倍に相当する。]

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

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

###### (2) 授乳婦への投与

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で、乳汁中に移行することが報告されている。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。]

##### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性と有効性は確立していない（使用経験がない）。

##### 8. 過量投与

患者に対する本剤の過量投与の事例の報告はない。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人（日本人データ）<sup>1)</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<sub>max</sub>）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<sub>max</sub>と血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は線形性を示した。本剤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<sub>max</sub>及び血漿中トラフ濃度（C<sub>min</sub>）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、図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 <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	0.63 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.50)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	96.6 (20.3)	83.3 (19.0)
Cl <sub>ov</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 <sub>min</sub> (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>ov</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）

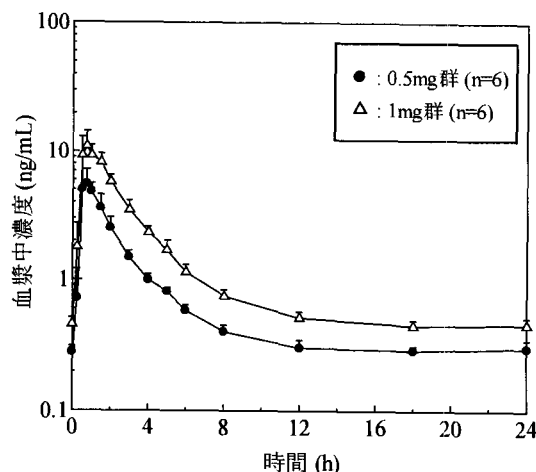


図1. 健康成人男子にエンテカビル0.5mg及び1mgを1日1回14日間反復経口投与した時の平均血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

#### (2) B型慢性肝炎患者（日本人データ）<sup>2)</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<sub>ov</sub>/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<sub>0-24h</sub>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。

#### (3) 食事の影響（外国人データ）<sup>3)</sup>

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（945kcal、脂肪54.6g）又は軽食（379kcal、脂肪8.2g）とともに経口投与したとき、吸収（t<sub>max</sub>）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<sub>max</sub>は44～46%、AUCは18～20%低下した（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

### 2. 分布<sup>4),5)</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。*In vitro*におけるヒト血清蛋白結合率は約13%であった。

### 3. 代謝<sup>6),7)</sup>

エンテカビルはチトクロームP450（CYP450）の基質ではなく、また本剤による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結合体と硫酸結合体が認められた。

### 4. 排泄（日本人データ）<sup>1)</sup>

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<sub>r</sub>）は366～372mL/minであり、用量に依存しなかった。終末消失半減期は0.5mg及び1mgでそれぞれ平均96.6及び83.3時間であった。

### 5. 特殊集団<sup>2)</sup>

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、本剤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。

#### (1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）<sup>10),11)</sup>

エンテカビル1mgを腎機能障害者に単回投与した時の薬物動態パラメータを表2に示す。腎機能の低下に応じて本剤の曝露量は増加した。クレアチンクリアランスが50mL/min未満の患者には、本剤の投与間隔を調整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＞の項参照）。

表 2. 腎機能障害患者にエンテカビル 1 mg 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	軽度	中等度	重度	重度	重度
		>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 <sub>max</sub> (ng/mL)	平均値	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
	(変動係数%)	(30.7%)	(37.2%)	(22.7%)	(33.8%)	(56.4%)	(29.7%)
AUC <sub>0-7</sub> (ng·hr/mL)	平均値	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
	(変動係数%)	(25.6%)	(22.8%)	(22.7%)	(31.5%)	(28.4%)	(11.6%)
Cl <sub>R</sub> (mL/min)	平均値	383.2	197.9	135.6	40.3	NA	NA
	(標準偏差)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)		
Cl <sub>cov</sub> /F (mL/min)	平均値	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
	(標準偏差)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)

Cl<sub>R</sub>=腎クリアランス、Cl<sub>cov</sub>/F=みかけの全身クリアランス、HD=血液透析、CAPD=持続的透析、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

(2) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)<sup>12)</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・用量の調整の必要はないと考えられる。

(3) 肝移植患者における薬物動態 (外国人データ)<sup>13)</sup>

肝移植患者における本剤の安全性及び有効性は不明である。しかし、小規模のバイロット試験では、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。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患者の腎機能の観察を十分に行う必要がある (＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)。

6. 相互作用 (外国人データ)<sup>14)-16)</sup>

エンテカビルは主に腎から排泄されるので、腎機能を低下させるような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、本剤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本剤を併用した場合、相互作用は認められなかった。エンテカビルの薬物動態は CYP450 による代謝を受ける薬剤、CYP450 の誘導剤又は阻害剤との併用による影響を受けないものと考えられた。

【臨床成績】

1. B 型慢性肝炎

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及び海外で実施された。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 3 に示す。

表 3. 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<sup>17)</sup>

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-047 (n=32)	AI463-005 (n=29) <sup>d</sup>
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性	陽性及び陰性
投与前平均 HBV DNA 値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	8.42	8.08
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)	-4.72±0.13 (-4.99, -4.45)
HBV DNA 陰性化率 (bDNA 法) <sup>a</sup>	100% (32/32)	82.8% (24/29)
ALT (GPT) 正常化率 <sup>b</sup>	80.0% (24/30)	69.0% (20/29)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	3.6% (1/28)	0% (0/21)

a 0.7 MEq/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 (GPT) 値が基準値上限の 1.25 倍以上の部分集団

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及び海外の臨床試験で評価された。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。国内で実施したヌクレオシド類縁体未治療患者を対象とした臨床第 2 相試験 (AI463-053) において、本剤 0.5mg を 1 日 1 回投与した際、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。

表 4. 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<sup>18)-20)</sup>

	国内臨床試験	海外臨床試験	
試験番号	AI463-053 (n=34)	AI463-022 (n=354)	AI463-027 (n=325)
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性	陽性	陰性
投与前平均 HBV DNA 値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	7.68	9.62	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)	-4.84±0.14 (-5.12, -4.56)	-6.98±0.11 (-7.19, -6.77)	-5.20±0.10 (-5.39, -5.01)
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	67.6% (23/34)	69.5% (246/354)	91.4% (297/325)
ALT (GPT) 正常化率 <sup>b</sup>	93.8% (30/32)	78.2% (277/354)	85.5% (278/325)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	29.6% (8/27)	20.9% (74/354)	NA
組織学的改善率 <sup>d</sup>	80.0% (24/30)	72.0% (226/314)	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

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及び海外臨床試験で評価された。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。国内で実施したラミブジン不応患者を対象とした臨床第 2 相試験 (AI463-052) において、本剤 1mg を 1 日 1 回投与した際、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。

表 5. 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<sup>21),22)</sup>

	国内臨床試験	海外臨床試験
試験番号	AI463-052 (n=42)	AI463-026 (n=141)
投与前 HBe 抗原	陽性及び陰性	陽性
投与前平均 HBV DNA 値 (log <sub>10</sub> copies/mL)	7.60	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) (95%信頼区間)	-3.75±0.19 (-4.13, -3.36)	-5.14±0.20 (-5.52, -4.76)
HBV DNA 陰性化率 (PCR 法) <sup>a</sup>	33.3% (14/42)	20.6% (29/141)
ALT (GPT) 正常化率 <sup>b</sup>	78.4% (29/37)	75.2% (106/141)
セロコンバージョン率 <sup>c</sup>	15.2% (5/33)	7.8% (11/141)
組織学的改善率 <sup>d</sup>	60.0% (21/35)	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

## 2. B型肝炎硬変

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ピルの臨床効果は海外臨床第 3 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において評価された。

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 (AI463-022) において、本剤 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  $-6.2 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA 陰性化率 (300 copies/mL 未満) は 96%、ALT 正常化率 (基準値上限 $\times 1.0$  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。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 (AI463-027) において本剤 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  $-5.2 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA 陰性化率 (300 copies/mL 未満) は 95%、ALT 正常化率 (基準値上限 $\times 1.0$  倍以下) は 79%、組織学的改善率は 74%であった。ラミブジン不応患者を対象とした海外臨床試験 (AI463-026) において、本剤 1 mg 投与を受けた代償性肝硬変患者 14 例中、48 週目の HBV DNA の投与前値からの平均変化率は  $-5.5 \log_{10}$  copies/mL、HBV DNA 陰性化率 (300 copies/mL 未満) は 21%、ALT 正常化率 (基準値上限 $\times 1.0$  倍以下) は 50%、組織学的改善率は 50%であった。

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

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

エンテカピ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 ( $K_i$  値:  $0.0012 \mu\text{M}$ ) を有する。本剤は細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカピル三リン酸に変化する。エンテカピル三リン酸は、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。エンテカピ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:  $18 \sim$  約  $160 \mu\text{M}$ )<sup>23)-25)</sup>。

#### 2. 抗ウイルス作用

エンテカピルは 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  $0.004 \mu\text{M}$  であった。本剤はラミブジン耐性 HBV に対しても強い抗ウイルス活性を示したが、HIV-1 に対する活性は認められなかった<sup>23)</sup>。

エンテカピ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>26),27)</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、エンテカピルを  $0.5 \text{mg/kg}$  (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ず、エンテカピ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た<sup>27)</sup>。

エンテカピルと 6 種の HIV 核酸逆転写酵素阻害薬 (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 *in vitro* 併用試験において、エンテカピルの抗 HBV 活性はこれら NRTI の影響を受けなかった。また、エンテカピルは臨床での  $C_{\text{max}}$  の 4 倍に相当する濃度でも、これら NRTI の抗 HIV 活性に影響を及ぼさなかった。

#### 3. 薬剤耐性

##### (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、エンテカピ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ピル濃度を反映する細胞外濃度において、細胞内エンテカピ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過しているものと考えられた<sup>28),29)</sup>。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、エンテカピルに対する感受性が維持されていた<sup>30)</sup>。エンテカピ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>29)</sup>。

##### (2) *In vivo* 試験 (海外臨床成績)

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 (660 例) にエンテカピル  $0.5 \text{mg}$  を 1 日 1 回 96 週間投与しても、本剤に対する耐性発現は 1 例もなかった。ラミブジン不応患者 (189 例) にエンテカピル  $1 \text{mg}$  を 1 日 1 回 48 週間投与した後、血清 HBV DNA の遺伝子型及び表現型解析をした結果、6% の患者にエンテカピル感受性低下に関わる遺伝子変異の発現が確認された。投与 48 週間及び 96 週間までにそれぞれ 2/182 例及び 14/154 例の患者で遺伝子型及び表現型耐性を伴うウイルス学的リバウンドが生じた。エンテカピル耐性によるウイルス学的リバウンドには主要なラミブジン耐性アミノ酸変異 (M204I/V  $\pm$  L180M) が既に存在することに加え、ポリメラーゼ T184、S202 又は M250 アミノ酸残基に追加変異が必要であった。なお、これらのエンテカピル耐性関連変異はエンテカピル投与前のラミブジン不応患者の 6% で観察された。このことは先のラミブジン投与によりこれら耐性変異が引き起こされ、エンテカピル投与前に低頻度存在しうることを示している。エンテカピル治療によりウイルス学的リバウンドを生じたラミブジン不応患者 16 例中 12 例にエンテカピル投与前にエンテカピル耐性関連変異が存在していたように、エンテカピル投与前の変異が臨床的に関連するのかもしれない。これらの分離株は野生型ウイルスに比べて増殖能力が低く、患者血中で主要なウイルスとなるのに少なくとも 1 年は必要であった<sup>29),31)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

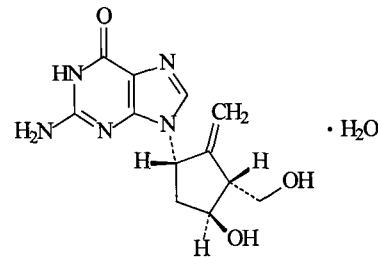
一般名: エンテカピル水和物 (Entecavir Hydrate)

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

分子式:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量: 295.29

化学構造:



性状: エンテカピル水和物は白色～微黄白色の粉末である。メタノール、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくい。

### 【包装】

バラクルード錠  $0.5 \text{mg}$ : 70 錠

## 【主要文献及び文献請求先】

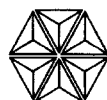
### 主要文献

- 1) 社内資料 [JC1029]
- 2) 社内資料 [cp-ente-02]
- 3) 社内資料 [930005561]
- 4) 社内資料 [930001947]
- 5) 社内資料 [910070103]
- 6) 社内資料 [930004689]
- 7) 社内資料 [930007201]
- 8) 社内資料 [930006216]
- 9) 社内資料 [930001079]
- 10) 社内資料 [930006651]
- 11) 社内資料 [930007867]
- 12) 社内資料 [930006593]
- 13) 社内資料 [930006953]
- 14) 社内資料 [930006858]
- 15) 社内資料 [930007087]
- 16) 社内資料 [930006990]
- 17) 社内資料 [JC2047]
- 18) 社内資料 [JC2053]
- 19) 社内資料 [930006852]
- 20) 社内資料 [930007792]
- 21) 社内資料 [JC2052]
- 22) 社内資料 [930006900]
- 23) Innaimo SF, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1444-1448.
- 24) Yamanaka G, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:190-193.
- 25) Seifer M, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3200-3208.
- 26) Genovesi EV, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3209-3217.
- 27) Colunno RJ, et al.: *J Infect Dis* 2001, 184:1236-1245.
- 28) Levine S, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2525-2532.
- 29) Tenney DJ, et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3498-3507.
- 30) Villeneuve J-P, et al.: *J Hepatol* 2003, 39:1085-1089.
- 31) 社内資料 [930011112]

### 文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報サービス部  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

®登録商標



発売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**  
製造販売元 **ブリストル製薬有限会社**  
東京都新宿区西新宿6-5-1