2024 年 11 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号：87625

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「NIG」
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)] 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　0.53mg（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 洋　名：Entecavir Hydrate
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：2017 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2023 年 6 月 16 日 販 売 開 始：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：日医工岐阜工場株式会社 発　売　元：日医工株式会社 販　　売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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―

（2020 年 4 月改訂）

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（https://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。

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……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
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……18

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……18
2．薬理作用……18

Ⅶ．薬物動態に関する項目……19

1．血中濃度の推移……19
2．薬物速度論的パラメータ……21
3．母集団（ポピュレーション）解析……21
4．吸収……21
5．分布……21
6．代謝……22
7．排泄……22
8．トランスポーターに関する情報……22
9．透析等による除去率……22
10．特定の背景を有する患者……22
11．その他……23

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……24

1．警告内容とその理由……24
2．禁忌内容とその理由……24
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……24
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……24
5．重要な基本的注意とその理由……24
6．特定の背景を有する患者に関する注意……25
7．相互作用……26
8．副作用……26
9．臨床検査結果に及ぼす影響……27
10．過量投与……27
11．適用上の注意……28
12．その他の注意……28

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……29

1．薬理試験……29
2．毒性試験……29

Ⅹ．管理的事項に関する項目……30

1．規制区分……30
2．有効期間……30
3．包装状態での貯法……30
4．取扱い上の注意点……30
5．患者向け資材……30

６．同一成分・同効薬 30
７．国際誕生年月日 30
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 30
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 30
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 30
11．再審査期間 30
12．投薬期間制限に関する情報 30
13．各種コード 31
14．保険給付上の注意 31

ＸＩ．文献 32

１．引用文献 32
２．その他の参考文献 33

ＸⅡ．参考資料 34

１．主な外国での発売状況 34
２．海外における臨床支援情報 36

ＸⅢ．備考 37

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 37
２．その他の関連資料 38

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
Cmin	血中トラフ濃度
Cl_R	腎クリアランス
Cltot/F	みかけの全身クリアランス
UR	24 時間尿中排泄率
HD	血液透析
CAPD	持続携行式腹膜透析

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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る。

「エンテカビル錠 0.5mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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 15 日に承認を取得、2017 年 6 月 16 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

2023 年 6 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。
2023 年 6 月 16 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

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る。
（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

（１）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。
（２）個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 コードを記載した切り取りタグ付きである。

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	タイトル、参照先
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「NIG」

（２）洋名

Entecavir Tablets

（３）名称の由来

一般名より

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）

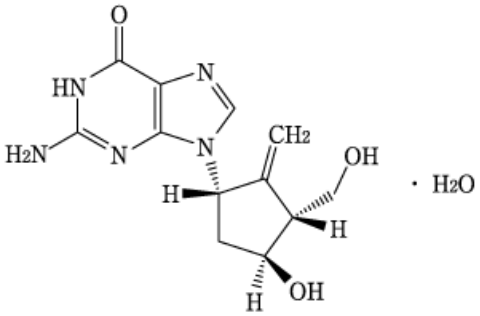
Entecavir Hydrate（JAN）

（３）ステム（stem）

抗ウイルス薬（未定義のグループ）：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：$C_{12}H_{15}N_5O_3$・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（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

メタノール、エタノール（99.5）及び水に溶けにくい。

（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

比旋光度［α］$^{25}_{D}$：＋24～＋28°（脱水物に換算したもの 0.2g、N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール混液（1：1）、20mL、100mm）

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

（１）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により試験を行い、本品のスペクトルとエンテカビル標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸、アセトニトリル混液

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

販売名	エンテカビル錠 0.5mg「NIG」
色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠
外形	直径：8.1mm 厚さ：4.1mm 質量：206mg
識別コード （PTP）	TV ETV1

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エンテカビル錠 0.5mg「NIG」
有効成分	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）
添加剤	クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール 400、D-マンニトール

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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)]

（１）加速試験

試験実施期間：2014/10/14～2016/1/19

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140910K 140911K 140912K	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （HPLC）	140910K 140911K 140912K	適合	―	―	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	140910K 140911K 140912K	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	140910K 140911K 140912K	2.53～3.55 1.39～2.21 1.45～2.08	―	―	4.78～5.13 3.86～4.31 3.08～4.51
溶出性（%）n=18 ＜15 分、80%以上＞	140910K 140911K 140912K	94.3～98.2 93.8～98.5 96.0～99.7	90.7～ 97.2 92.7～100.2 93.7～ 98.8	93.2～97.6 92.8～97.3 90.9～96.4	93.7～96.9 93.8～98.3 92.4～98.3
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140910K 140911K 140912K	97.37～98.64 98.30～98.84 98.60～98.93	96.92～97.34 97.19～98.01 97.85～98.01	95.81～96.29 96.78～97.22 96.65～97.07	95.10～96.03 96.59～97.49 96.66～96.92

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（２）長期保存試験

試験実施期間：2014/10/14～2016/11/8

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	6 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140910K 140911K 140912K	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （HPLC）	140910K 140911K 140912K	適合	―	適合	―	適合
純度試験　n=3 ＜※1＞	140910K 140911K 140912K	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	140910K 140911K 140912K	2.53～3.55 1.39～2.21 1.45～2.08	―	3.25～4.36 1.97～2.64 2.70～3.00	―	3.70～4.16 2.99～3.51 3.07～3.55
溶出性（%）n=18 ＜15 分、80%以上＞	140910K 140911K 140912K	94.3～98.2 93.8～98.5 96.0～99.7	94.5～96.7 96.6～99.4 95.0～99.6	92.0～ 96.1 95.6～100.3 94.5～100.2	87.5～95.1 88.4～95.7 91.2～96.2	88.1～96.1 88.9～96.3 90.5～97.0
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140910K 140911K 140912K	97.37～98.64 98.30～98.84 98.60～98.93	97.14～97.30 97.76～98.00 97.59～97.79	96.31～96.36 97.52～98.14 97.49～98.00	96.56～96.69 97.27～97.76 96.94～97.34	95.71～95.98 96.89～97.21 96.75～97.01

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

（3）PTP 包装での安定性

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　PTP 包装　25℃・60%RH・曝光量 120 万 Lx･hr

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	120 万 Lx･hr
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140912K	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験　n=3 ＜※1＞	140912K	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、80%以上＞	140912K	96.2～99.7	93.9～96.8
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140912K	98.60～98.93	96.84～97.55

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（4）無包装状態の安定性

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140912K	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験　n=3 ＜※1＞	140912K	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、80%以上＞	140912K	96.2～99.7	93.9～97.8
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140912K	98.60～98.93	96.90～97.37
（参考値）硬度（kg）n=3	140912K	8.80～10.45	8.70～10.10

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140912K	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験　n=3 ＜※1＞	140912K	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜15 分、80%以上＞	140912K	96.2～99.7	95.6～96.8
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140912K	98.60～98.93	96.76～96.81
（参考値）硬度（kg）n=3	140912K	8.80～10.45	4.70～6.50

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇エンテカビル錠 0.5mg「NIG」　無包装　25℃・60%RH・曝光量 60 万 Lx･hr［PP 製透明袋］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx･hr
性状　n=3 ＜白色～微黄白色のフィルムコーティング錠＞	140912K	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験　n=3 ＜※1＞	140912K	適合	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜15 分、80%以上＞	140912K	96.2～99.7	89.6～95.0
含量（%）※2 n=3 ＜92.0～105.0%＞	140912K	98.60～98.93	95.10～95.33
（参考値）硬度（kg）n=3	140912K	8.80～10.45	7.10～8.60

※1：個々の類縁物質：0.5%以下、総類縁物質：0.7%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

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）

該当しない

９．溶出性

（１）溶出試験 [2)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

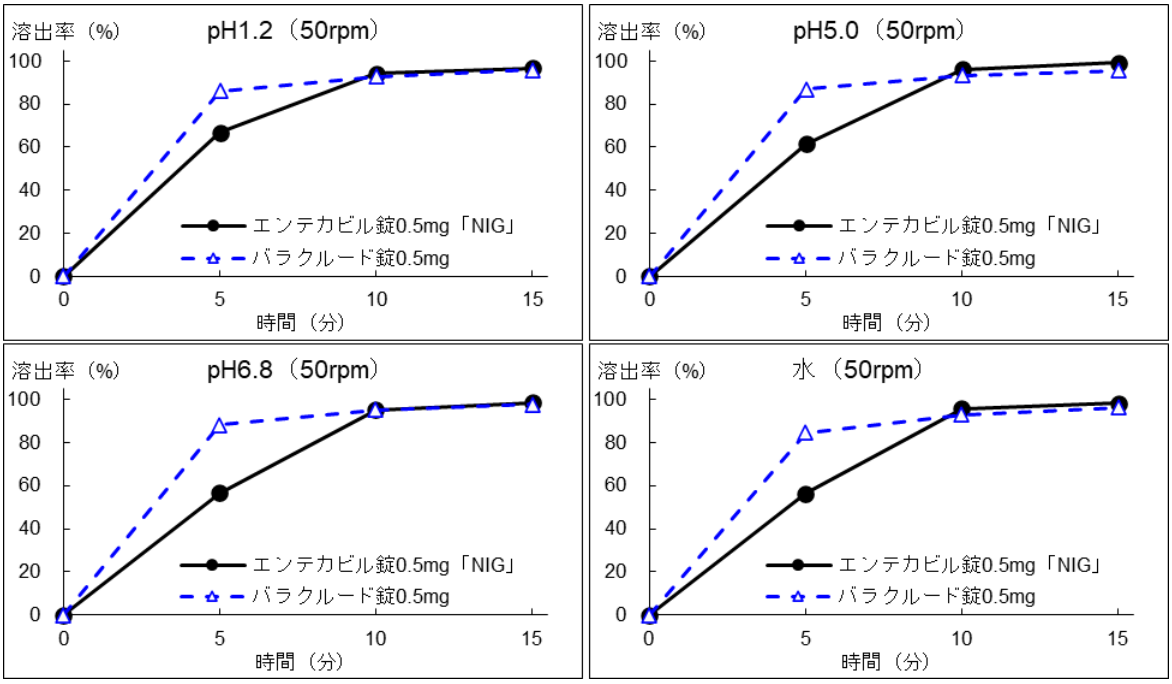
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に 85%以上溶出した。
・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に 85%以上溶出した。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に 85%以上溶出した。
・50rpm の全ての試験液において、30 分以内に標準製剤及び本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験は省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（バラクルード錠 0.5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

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

100 錠［10 錠（PTP）×10］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP　：ポリ塩化ビニル・ポリ三フッ化塩化エチレン複合フィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

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。

（解説）

7.2 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。海外試験のデータより、腎機能障害を有する成人に対して 1mg 単回投与後の薬物動態を検討した結果、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者なら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には、本剤の投与間隔による調節が必要であることから、「腎機能障害患者における用法・用量の目安」の表に従って本剤を投与すること。

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 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[3)]。

表 1. 国内第 2 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。

17.1.2 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 0.5mg 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[4)-7)]。

表 2. 海外第 2 相試験（AI463-005）成績

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

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

17.1.3 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 [8)]。

表 3. 国内第 2 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。

17.1.4 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[9)、10)]。

表 4. 海外第 3 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） （95%信頼区間）	−6.98±0.11 （−7.19,−6.77）
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−6.2$\log_{10}$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[11)]。

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）[10)]。

17.1.5 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[12)、13)]。

表 5. 海外第 3 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） （95%信頼区間）	−5.20±0.10 （−5.39,−5.01）
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−5.2$\log_{10}$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[14)]。
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[13)]。

17.1.6 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 [15)]。

表 6. 国内第 2 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。

17.1.7 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[16)、17)]。

表 7. 海外第 3 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） （95%信頼区間）	−5.14±0.20 （−5.52, −4.76）
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率は−5.5$\log_{10}$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[18)]。
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[17)]。

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[19)、20)]。

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　観察時期は各々、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

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

17.1.9 海外第 3 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−4.20$\log_{10}$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[21)、22)]。

（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

該当しない

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

抗ウイルス化学療法剤

注意：関連のある化合物の効能・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

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 160 μM）[23)-26)]。

（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 0.004 μM であった[23)]。

エンテカビルをウッドチャック肝炎ウイルスに慢性感染したウッドチャック[27)、28)]及びアヒル B 型肝炎ウイルスに感染したアヒル[29)]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[28)]。

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[30)-32)]。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[33)]。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)]。

（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[34)]（表 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）

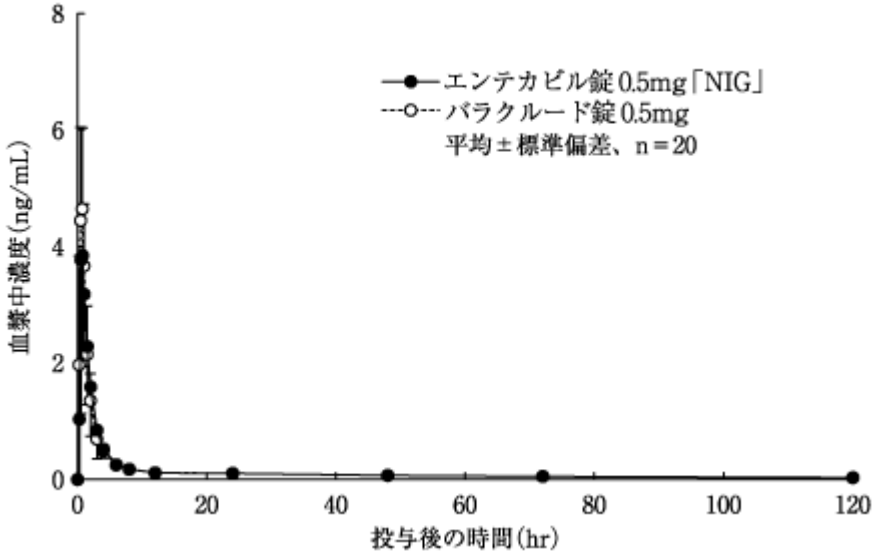
16.1.2 B 型慢性肝炎患者

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 19.6（4.1）ng・h/mL 及び 38.3（6.55）ng・h/mL で、健康成人と同程度であった[8)、15)]。

16.1.3 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

エンテカビル錠 0.5mg「NIG」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［エンテカビル水和物 0.53mg（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、Cmax）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[35]。



薬物動態パラメータ

	投与量 （mg）	$AUC_{0\text{-}120}$ （ng・hr/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （hr）	$T_{1/2}$ （hr）
エンテカビル錠 0.5mg「NIG」	0.5	15.51094 ±2.28580	4.99622 ±1.53079	0.99 ±0.66	66.44 ±13.36
バラクルード錠 0.5mg	0.5	15.85122 ±2.78000	5.25708 ±1.30632	0.73 ±0.26	61.83 ±10.01

（平均±標準偏差、n＝20）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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

食事の影響

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[36]（外国人データ）。［7.1 参照］

併用薬の影響

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[37]。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[38)-41)]（外国人データ）。［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

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（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

該当資料なし

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

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「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

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。

（６）血漿蛋白結合率

In vitro におけるヒト血清蛋白結合率は約 13%であった[42]。

６．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（CYP 等）の分子種、寄与率

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[43]。

（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

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[44]。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[34]。

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

該当資料なし

10．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[8)、15)、45)]。

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 2 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[46)、47)]（外国人データ）。［7.2、9.2 参照］

表 2. 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[48]（外国人データ）。

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[49]、[50]（外国人データ）。［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］

（解説）

Ｂ型慢性肝炎に対する抗 HBV 薬の治療を終了した場合、増殖を抑制されていたウイルスが再増殖し肝炎が再燃する可能性があるので、以下に該当する場合には、患者の状態、検査値等の観察を十分行い、必要に応じ本剤の再投与又は既存の治療法により適切に対処する必要がある。

①本剤を含む抗 HBV 薬の投与を終了する場合
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。

②効果が認められ抗 HBV 薬の投与を終了する場合又は患者の希望により投薬を中止する場合
投与終了後も慎重に経過を観察し、肝炎の再燃時には経過に応じて、本剤の再投与又は既存の治療法を考慮する。

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。

（解説）

8.1 Ｂ型慢性肝疾患の治療における抗ウイルス薬の一般的注意事項である。

8.4 抗 HBV 薬に共通する注意事項である。

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。

（解説）

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

（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。

（解説）

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

（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。

（解説）

海外で実施された試験[51]において、年齢がエンテカビルの薬物動態に及ぼす影響は、健康な非高齢者及び高齢者における 1mg 単回経口投与後に評価された。エンテカビルの AUC は、非高齢者に比べ高齢者において 29.3%増大した。高齢者と非高齢者のこの曝露量の相違は腎機能の差に起因するものと考えられたことから記載した。なお、高齢者では一般に腎機能が低下していることが多いため、投与間隔の選択に注意し、腎機能をモニタリングすることを注意喚起した。

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］

（解説）

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ため、腎機能を低下させる薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤と併用した場合には、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので注意すること。エンテカビルは、P-gp の基質、チトクローム P450（CYP450）酵素の基質ではなく、CYP450 の阻害剤及び誘導剤としても作用しないため、P-gp によって輸送される薬剤、CYP450 により代謝される薬剤、CYP450 を阻害又は誘導する薬剤、基質となる薬剤との相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

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。

（解説）

11.1.1 本剤投与中に治療反応（HBV DNA 量の減少など）に関連した肝機能検査値の上昇が発現することが報告されているが、一方で、本剤との因果関係が否定できない症例も報告されたことから、「重大な副作用」の項へ「肝機能障害」を追記し、注意喚起することとした。

11.1.3 国内でアナフィラキシー様症状が報告されていることから記載した。

11.1.4 市販後において乳酸アシドーシスが収集され、CCDS に追記されたことから、「重大な副作用」へ記載し、注意喚起を行うこととした。

（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。

（解説）

米国添付文書及び CCDS に基づき記載した。

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

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（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	エンテカビル錠 0.5mg「NIG」	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	エンテカビル	劇薬

２．有効期間

２年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

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：有（「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：バラクルード錠 0.5mg

７．国際誕生年月日

不明

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

履歴	販売名	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
販売開始	エンテカビル錠 0.5mg「武田テバ」	2017 年 2 月 15 日	22900AMX00453000	2017 年 6 月 16 日	2017 年 6 月 16 日
承継	エンテカビル錠 0.5mg「NIG」	〃	〃	2023 年 6 月 16 日	2023 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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
エンテカビル錠0.5mg「NIG」	6250029F1016	6250029F1156	125478502	622547802

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

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶出試験
3） エンテカビルの成人 B 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス作用及び安全性をラミブジンと比較する臨床第 2 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.20）
4） 試験成績（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.5.4.2.1）
5） 成人 B 型慢性肝炎患者を対象としたエンテカビルとラミブジンの安全性及び抗ウイルス作用を比較する第 2 相無作為化二重盲検試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.3.2.1）
6） 試験対象集団（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.3.3.1）
7） 成人 B 型慢性肝炎患者を対象としたエンテカビルとラミブジンの安全性及び抗ウイルス作用を比較する第 2 相無作為化二重盲検試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.23）
8） エンテカビルの成人 B 型慢性肝炎患者に対する安全性及び抗ウイルス作用の検討を目的とした臨床第 2 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.22）
9） Chang TT, et al.：N Engl J Med. 2006；354（10）：1001-1010（PMID：16525137）
10） HBe 抗原陽性の成人 B 型慢性肝炎患者を対象としたエンテカビル及びラミブジンの安全性及び抗ウイルス作用を比較する臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.29）
11） ヌクレオシド未治療例に対する海外臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD1.8.2.2(4)）
12） Lai CL, et al.：N Engl J Med. 2006；354（10）：1011-1020（PMID：16525138）
13） HBe 抗原陰性の成人 B 型慢性肝炎患者を対象としたエンテカビル及びラミブジンの安全性及び抗ウイルス作用を比較する臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.31）
14） ヌクレオシド未治療例に対する海外臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD1.8.2.2(5)）
15) エンテカビルのラミブジンによる治療において十分な抗ウイルス効果が得られない成人 B 型慢性肝炎患者に対する安全性及び抗ウイルス作用の検討を目的とした臨床第 2 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.21）
16） Sherman M, et al.：Gastroenterology. 2006；130（7）：2039-2049（PMID：16762627）
17) ラミブジンによる治療効果が不十分な B 型慢性肝炎患者を対象にエンテカビルとラミブジンを比較する臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.30）
18） ラミブジン不応例に対する海外臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD1.8.2.2(6)）
19) 先行する臨床第 2 相試験から引続きエンテカビルの投与が必要とされる成人 B 型慢性肝炎患者を対象とした継続投与試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.34）
20） 再審査報告書（バラクルード錠；2018 年 3 月 29 日）
21) 非代償性肝障害の B 型慢性肝炎患者を対象としたエンテカビル及びアデホビルの有効性及び安全性を比較する臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.32）
22） 非代償性肝疾患の B 型慢性肝炎患者に対する海外臨床第 3 相試験（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD1.8.2.2(8)）
23） Innaimo SF, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41（7）：1444-1448（PMID：9210663）
24） Yamanaka G, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1999；43（1）：190-193（PMID：9869593）
25） Seifer M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1998；42（12）：3200-3208（PMID：9835515）
26） 作用機序（バラクルード錠；2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.6.2）
27) Genovesi EV, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1998；42（12）：3209-3217（PMID：9835516）

28）Colonno RJ, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 184 : 1236-1245
29）動物モデルにおける抗ウイルス活性（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.4.2.1(4)）
30）Levine S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46（8）: 2525-2532（PMID : 11679911）
31）Tenney DJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2004 ; 48（9）: 3498-3507（PMID : 15328117）
32）審査報告書（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日）
33）Villeneuve J-P, et al. : J Hepatol. 2003 ; 39 : 1085-1089（PMID : 14642631）
34）エンテカビルの日本人健常成人男子に対する安全性並びに薬物動態を検討するプラセボ対照・用量漸増第 1 相臨床試験（反復投与）（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.10）
35）社内資料：生物学的同等性試験
36）健常成人を対象としたエンテカビルの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 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.2）
37）薬物相互作用試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3）
38）エンテカビルとラミブジンの薬物相互作用試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.16）
39）健常成人を対象とした非盲検、逐次投与によるエンテカビルとラミブジンの薬物相互作用試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.17）
40）健常成人を対象とした非盲検、逐次投与によるエンテカビルとアデホビルの薬物相互作用試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.18）
41）エンテカビルとテノホビルの薬物相互作用－健常成人を対象としたオープン試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.19）
42）分布（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2）
43）代謝（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.6.4.5）
44）排泄（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2）
45）慢性 B 型肝炎患者におけるエンテカビルの母集団薬物動態解析（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.1）
46）中等度から重度の腎障害患者における用法用量調節（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.4）
47）腎機能障害患者を対象としたエンテカビル単回投与時の薬物動態及び安全性の検討（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.14）
48）肝機能障害患者を対象としたエンテカビルの薬物動態及び安全性を検討する単回投与試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.13）
49）B 型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者におけるエンテカビルの薬物動態の検討（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.4）
50）B 型肝炎ウイルスに再感染した肝移植患者を対象にエンテカビルの安全性、薬物動態及び抗ウイルス作用を検討する非盲検パイロット試験（バラクルード錠 ; 2006 年 7 月 26 日承認、CTD2.7.6.2.36）
51）Marion, PL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46（1）: 82-88（PMID : 11751115）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 4 月検索＞

国　名	米国
会社名	E.R. Squibb & Sons, L.L.C.
販売名	BARACLUDE- entecavir tablet
剤形・規格	0.5mg、1mg

INDICATIONS AND USAGE

BARACLUDE® (entecavir) is indicated for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in adults and pediatric patients 2 years of age and older with evidence of active viral replication and either evidence of persistent elevations in serum aminotransferases (ALT or AST) or histologically active disease.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Timing of Administration

BARACLUDE should be administered on an empty stomach (at least 2 hours after a meal and 2 hours before the next meal).

2.2 Recommended Dosage in Adults

Compensated Liver Disease

The recommended dose of BARACLUDE for chronic hepatitis B virus infection in nucleoside-inhibitor-treatment-naïve adults and adolescents 16 years of age and older is 0.5 mg once daily.

The recommended dose of BARACLUDE in adults and adolescents (at least 16 years of age) with a history of hepatitis B viremia while receiving lamivudine or known lamivudine or telbivudine resistance substitutions rtM204I/V with or without rtL180M, rtL80I/V, or rtV173L is 1 mg once daily.

Decompensated Liver Disease

The recommended dose of BARACLUDE for chronic hepatitis B virus infection in adults with decompensated liver disease is 1 mg once daily.

2.3 Recommended Dosage in Pediatric Patients

Table 1 describes the recommended dose of BARACLUDE for pediatric patients 2 years of age or older and weighing at least 10 kg. The oral solution should be used for patients with body weight up to 30 kg.

Table 1: Dosing Schedule for Pediatric Patients

	Recommended Once-Daily Dose of Oral Solution (mL)	
Body Weight (kg)	Treatment-Naïve Patients[a]	Lamivudine-Experienced Patients[b]
10 to 11	3	6
greater than 11 to 14	4	8
greater than 14 to 17	5	10
greater than 17 to 20	6	12
greater than 20 to 23	7	14
greater than 23 to 26	8	16
greater than 26 to 30	9	18
greater than 30	10	20

[a] Children with body weight greater than 30 kg should receive 10 mL (0.5 mg) of oral solution or one 0.5 mg tablet once daily.

[b] Children with body weight greater than 30 kg should receive 20 mL (1 mg) of oral solution or one 1 mg tablet once daily.

2.4 Renal Impairment

In adult subjects with renal impairment, the apparent oral clearance of entecavir decreased as creatinine clearance decreased. Dosage adjustment is recommended for patients with creatinine clearance less than 50 mL/min, including patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), as shown in Table 2. The once-daily dosing regimens are preferred.

Table 2: Recommended Dosage of BARACLUDE in Adult Patients with Renal Impairment

Creatinine Clearance (mL/min)	Usual Dose (0.5 mg)	Lamivudine-Refractory or Decompensated Liver Disease (1 mg)
50 or greater	0.5 mg once daily	1 mg once daily
30 to less than 50	0.25 mg once daily[a] **OR** 0.5 mg every 48 hours	0.5 mg once daily **OR** 1 mg every 48 hours
10 to less than 30	0.15 mg once daily[a] **OR** 0.5 mg every 72 hours	0.3 mg once daily[a] **OR** 1 mg every 72 hours
Less than 10 Hemodialysis[b] or CAPD	0.05 mg once daily[a] **OR** 0.5 mg every 7 days	0.1 mg once daily[a] **OR** 1 mg every 7 days

[a] For doses less than 0.5 mg, BARACLUDE Oral Solution is recommended.

[b] If administered on a hemodialysis day, administer BARACLUDE after the hemodialysis session.

Although there are insufficient data to recommend a specific dose adjustment of BARACLUDE in pediatric patients with renal impairment, a reduction in the dose or an increase in the dosing interval similar to adjustments for adults should be considered.

2.5 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with hepatic impairment.

2.6 Duration of Therapy

The optimal duration of treatment with BARACLUDE for patients with chronic hepatitis B virus infection and the relationship between treatment and long-term outcomes such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma are unknown.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	entecavir	B3

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs 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

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。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

エンテカビル錠 0.5mg「NIG」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

● 粉砕物　25℃・75%RH　［遮光・開放］

（最小値～最大値）

試験項目	保存期間	
	開始時	4 週
性状	白色の粉末	白色の粉末
含量（%）※ ＜92.0～105.0%＞	97.54～97.71	96.36～96.83

※：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

エンテカビル錠 0.5mg「NIG」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。
上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

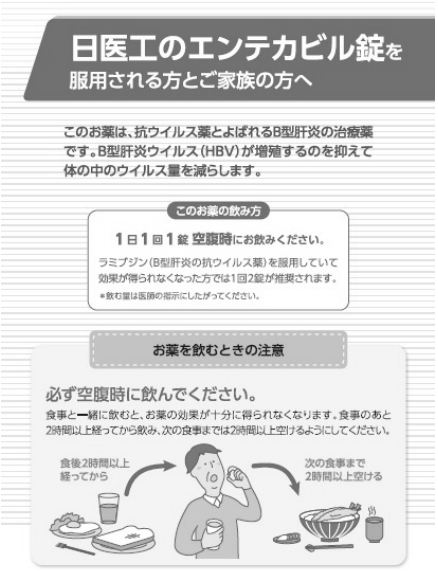
２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エンテカビル錠 0.5mg「NIG」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導箋：日医工のエンテカビル錠を服用される方とご家族の方へ



日医工のエンテカビル錠を
服用される方とご家族の方へ

このお薬は、抗ウイルス薬とよばれるB型肝炎の治療薬です。B型肝炎ウイルス（HBV）が増殖するのを抑えて体の中のウイルス量を減らします。

このお薬の飲み方

1日1回1錠 空腹時にお飲みください。

ラミブジン（B型肝炎の抗ウイルス薬）を服用していて効果が得られなくなった方では1回2錠が推奨されます。

＊飲む量は医師の指示にしたがってください。

お薬を飲むときの注意

必ず空腹時に飲んでください。

食事と一緒に飲むと、お薬の効果が十分に得られなくなります。食事のあと2時間以上経ってから飲み、次の食事までは2時間以上空けるようにしてください。

食後2時間以上経ってから

次の食事まで2時間以上空ける