

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品

## エンテカビル錠0.5mg「DSEP」

### ENTECAVIR TABLETS「DSEP」

エンテカビル水和物錠

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エンテカビル錠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
一般名	和名：エンテカビル水和物（JAN） 洋名：Entecavir Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 発売年月日：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2017年6月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。



# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
(1) 和 名	2	14. その他	7
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	8
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	8
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	8
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	12
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
2. 製剤の組成	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	12
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(4) 消失速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	7		

(6) 分布容積.....	12	16. その他.....	19
(7) 血漿蛋白結合率.....	12		
3. 吸 収.....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	20
4. 分 布.....	12	1. 薬理試験.....	20
(1) 血液－脳関門通過性.....	12	(1) 薬効薬理試験.....	20
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	12	(2) 副次的薬理試験.....	20
(3) 乳汁への移行性.....	12	(3) 安全性薬理試験.....	20
(4) 髄液への移行性.....	12	(4) その他の薬理試験.....	20
(5) その他の組織への移行性.....	13	2. 毒性試験.....	20
5. 代 謝.....	13	(1) 単回投与毒性試験.....	20
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	13	(2) 反復投与毒性試験.....	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	13	(3) 生殖発生毒性試験.....	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	(4) その他の特殊毒性.....	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	13	1. 規制区分.....	21
6. 排 泄.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	21
(1) 排泄部位及び経路.....	13	3. 貯法・保存条件.....	21
(2) 排泄率.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	21
(3) 排泄速度.....	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	21
7. トランスポーターに関する情報.....	13	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	21
8. 透析等による除去率.....	13	(3) 調剤時の留意点について.....	21
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	14	5. 承認条件等.....	21
1. 警告内容とその理由.....	14	6. 包 装.....	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	14	7. 容器の材質.....	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14	9. 国際誕生年月日.....	21
5. 慎重投与内容とその理由.....	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	15	11. 薬価基準収載年月日.....	22
7. 相互作用.....	15	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	22
(1) 併用禁忌とその理由.....	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	22
(2) 併用注意とその理由.....	15	14. 再審査期間.....	22
8. 副作用.....	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	22
(1) 副作用の概要.....	16	16. 各種コード.....	22
(2) 重大な副作用と初期症状.....	16	17. 保険給付上の注意.....	22
(3) その他の副作用.....	17	<b>XI. 文 献</b> .....	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	17	1. 引用文献.....	23
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	17	2. その他の参考文献.....	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	17	<b>XII. 参考資料</b> .....	24
9. 高齢者への投与.....	17	1. 主な外国での発売状況.....	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18	2. 海外における臨床支援情報.....	24
11. 小児等への投与.....	18	<b>XIII. 備 考</b> .....	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18	その他の関連資料.....	25
13. 過量投与.....	18		
14. 適用上の注意.....	18		
15. その他の注意.....	18		

## 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、ヌクレオシド類縁体であり、B型肝炎ウイルス (HBV) の DNA ポリメラーゼに作用し、強力かつ選択的に HBV の複製を阻害することから、抗 B型肝炎ウイルス薬として開発され、2006年9月に上市されている。

エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成26年11月21日付 薬食発 1121 第2号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2017年2月に承認を取得し、2017年6月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はグアノシンヌクレオシド類似体であり、HBV ポリメラーゼを選択的に阻害することにより B型肝炎ウイルスの増殖を抑制する。
- (2) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (3) 製法の工夫により光安定性を高め、遮光保存は不要。
- (4) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (5) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (6) 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、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシスが報告されている。また、類薬の重大な副作用として脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」

#### (2)洋名

ENTECAVIR TABLETS 0.5mg 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

エンテカビル水和物 (JAN)

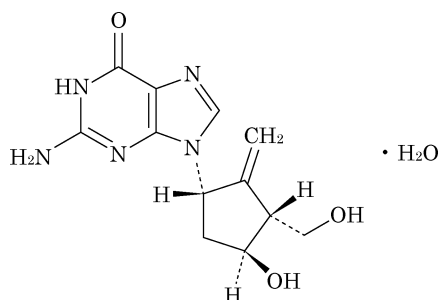
#### (2)洋名(命名法)

Entecavir Hydrate (JAN)

#### (3)ステム

抗ウイルス剤: -vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名(命名法)

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

開発番号: KETV(T)錠 0.5

### 7. CAS 登録番号

209216-23-9 (Entecavir Hydrate)

142217-69-4 (Entecavir)



## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末である。

## (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+24～+28°（脱水物に換算したもの 0.1g、*N,N*-ジメチルホルムアミド／メタノール混液（1：1）、10mL、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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）




## 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				垂線 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」	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	フィルム コーティング錠	白色～ 微黄白色			
				8.4	3.7	206

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」：エンテカビル 0.5 DSEP

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」：1錠中に 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

## (2) 添加物

結晶セルロース、乳糖水和物、ポビドン、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、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 ヶ月）にて得られたデータを評価した結果、エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

## (1)加速試験

## PTP 包装

試験項目〔規格値〕	40±2℃、75±5%RH			
	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適	適	適	適
純度試験（類縁物質）	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適			適
溶出試験〔水、50rpm、15分、80%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率(%)±C.V.）	100.7±0.6	99.6±1.0	100.8±1.2	99.3±0.4

※1：波長252～256nmに吸収の極大

※2：3Lotの平均値

## (2)長期保存試験

## PTP 包装

試験項目〔規格値〕	25±2℃、60±5%RH			
	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後
性状〔白色～微黄白色の三角形のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕	適	適	適	適
純度試験（類縁物質）	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適		適	適
溶出試験〔水、50rpm、15分、80%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率(%)）	100.7	100.1	100.5	99.8

※1：波長252～256nmに吸収の極大

※2：3Lotの平均値

## (3)無包装状態の安定性

エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結果
温度	40℃、3ヵ月、ガラス瓶	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3ヵ月、ガラス瓶（開放）	変化なし
光	1000Lux、総照射量 60 万 Lux・hr、シャーレ（開放）	変化なし
	1000Lux、総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ（開放）	純度試験（類縁物質）不適

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性<sup>2)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」

「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 薬食審査発第 0229 第 10 号）」

#### IV. 製剤に関する項目

に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

：pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

：pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

：水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

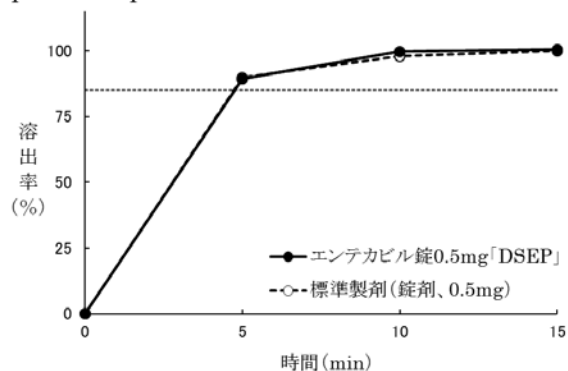
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

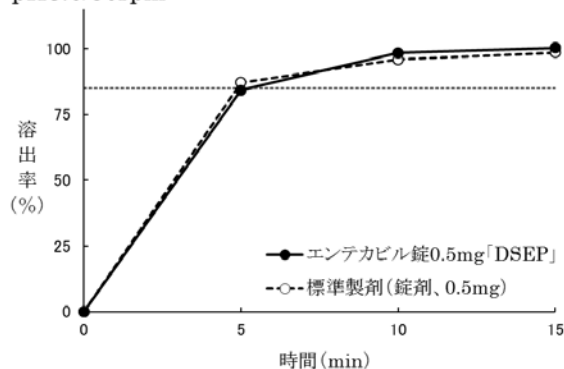
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」の溶出条件)
		エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、0.5mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	100.5	100.0	0.5	≥85%又は±15%
	pH3.0	15	100.4	98.6	1.8	
	pH6.8	15	100.2	96.5	3.7	
	水	15	100.0	99.8	0.2	

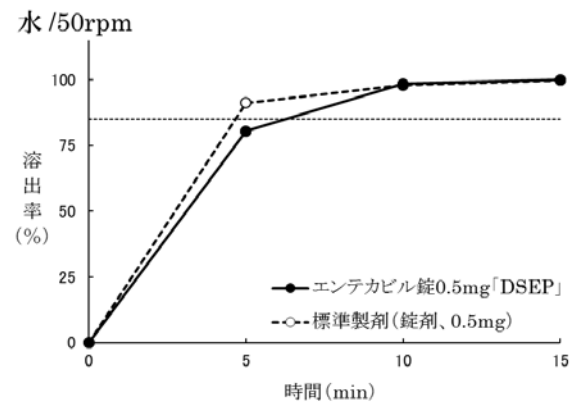
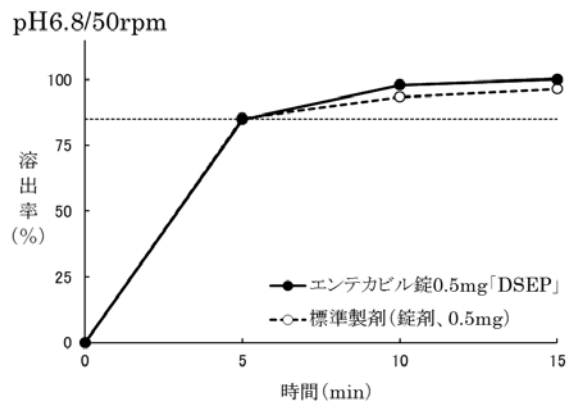
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm



pH3.0/50rpm





## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## 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

#### <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。

### 2. 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こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（「警告」の項参照）。
2. 本剤は食事の影響により吸収率が低下するので、空腹時（食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前）に投与すること。
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、下記を参考にして、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（「慎重投与」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。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラミブジン、アデホビルピボキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>3)</sup>

エンテカビルは HBV ポリメラーゼを選択的に阻害するグアノシンヌクレオシド類似体である。

エンテカビルは細胞内で、リン酸化されることが必要である。エンテカビル三リン酸は内在性のデオキシグアノシン三リン酸と競合し、HBV ポリメラーゼ（逆転写酵素）の以下三つの活性すべてを阻害する。

- ・塩基のプライミング
- ・プレゲノム mRNA からのマイナス鎖の逆転写
- ・HBVDNA のプラス鎖の合成

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間<sup>4)</sup>

健康成人男子 1錠投与時

0.8時間 (n=20)

(3)臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

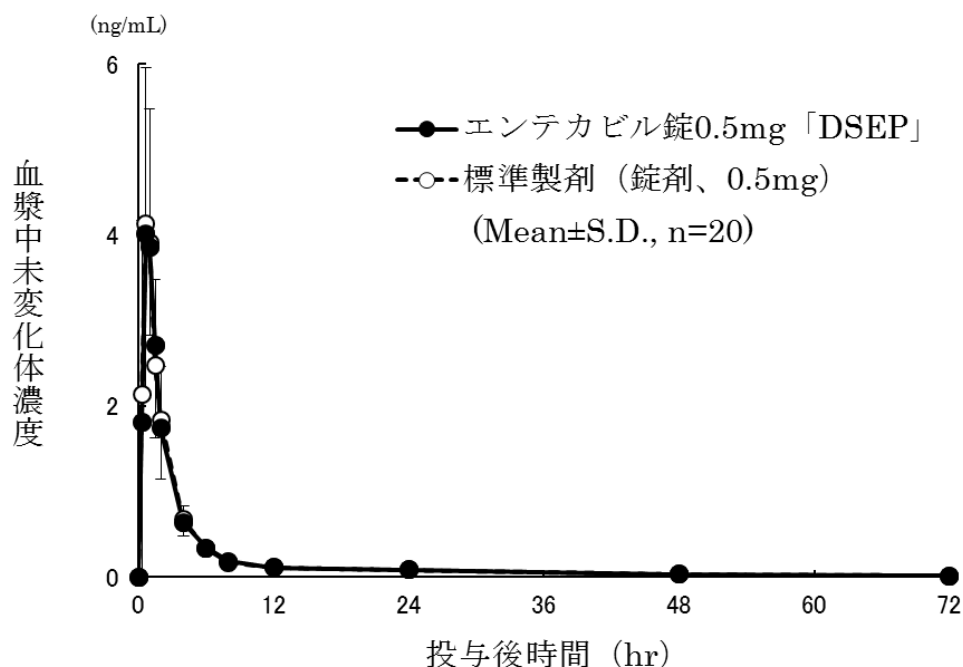
## 生物学的同等性試験

エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（エンテカビルとして0.5mg）健康成人男子に絶食時単回投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）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)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

## 薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」	12.79±2.62	4.76±1.24	0.8±0.3	32.0±22.9
標準製剤（錠剤、0.5mg）	12.75±3.17	4.97±1.60	0.9±0.4	28.2±17.0

(Mean±S.D., n=20)



## 血漿中エンテカビル未変化体濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「V.2.用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意> 2.」及び「VIII.7.相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数<sup>4)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

	エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.031±0.017 (n=20)

(Mean±S.D.)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

該当資料なし

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

## (2) 排泄率

該当資料なし

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## 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

**【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。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【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使用上の注意とその理由

＜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。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること（「警告」の項参照）。
2. 本剤は食事の影響により吸収率が低下するので、空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に投与すること。
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、下記を参考にして、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（「慎重投与」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. 慎重投与内容とその理由

## 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」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。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤による B 型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (2) 腎機能障害作用のある薬剤又は尿細管分泌により排泄される薬剤と本剤を併用する場合には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること（「相互作用」の項参照）。
- (3) 本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行うなど十分注意すること。
- (4) 抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV の重複感染患者の B 型肝炎に対して本剤を投与した場合、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、抗 HIV 療法を併用していない HIV/HBV 重複感染患者には本剤の投与を避けることが望ましい。
- (5) 本剤による治療により他者への HBV 感染が避けられることは証明されていない旨を患者に説明すること。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

## 3. 相互作用

エンテカビルは主に腎から排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤と併用した場合には、本剤又は併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このような薬剤と併用する場合には副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察すること。なお、ラミブジン、アデホビルピボキシル又はテノホビルジソプロキシル fumarate 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。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **肝機能障害**：本剤での治療中に AST（GOT）、ALT（GPT）が上昇することがある。AST（GOT）、ALT（GPT）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。
- 2) **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（ $>10 \times \text{ULN}$  かつ  $>2 \times$  参照値（投与前または投与終了時のいずれか低い値））が 6%（28/476）の患者に認められた。これらの試験において、HBe 抗原陽性の患者での発現率は 2%（4/174）、HBe 抗原陰性の患者での発現率は 8%（24/302）であった。また、ラミブジン不応の患者を対象とした海外での臨床試験において、本剤投与終了後の観察期間中に ALT（GPT）上昇（ $>10 \times \text{ULN}$  かつ  $>2 \times$  参照値）が 12%（6/52）の患者に認められた。
- 3) **アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **乳酸アシドーシス**：乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。乳酸アシドーシスが疑われる臨床症状及び検査値異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) 重大な副作用（類薬）

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

## (3)その他の副作用

4. 副作用	
(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。	
	頻 度 不 明
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	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中ビリルビン増加、血中アミラーゼ増加、 リパーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中乳酸増加、BUN 上昇、尿潜血陽性、尿中白 血球陽性、白血球数減少、好酸球数増加

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【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. 副作用

## (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 3) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

本剤は主に腎から排泄されるが、高齢者では若年者よりも腎機能が低下していることが多いため、患者の腎機能を定期的に観察しながら投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

#### (1) 妊婦への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。生殖発生毒性試験において、ラットでは母動物及び胚・胎児に毒性が認められ、ウサギでは胚・胎児のみに毒性が認められた。ラット及びウサギの曝露量は、ヒト 1mg 投与時の曝露量のそれぞれ 180 倍及び 883 倍に相当する。]
- 2) 妊娠の可能性のある婦人に対しては避妊するよう指導すること。[胎児の発育に影響を及ぼすおそれがある。]
- 3) 新生児の HBV 感染を防止するため適切な処置を行うこと。[本剤が母体から新生児への HBV 感染に及ぼす影響についてはデータがない。]

#### (2) 授乳婦への投与

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

## 11. 小児等への投与

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 8. 過量投与

過量投与の報告は限られている。過量投与がみられた場合には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

## 14. 適用上の注意

### 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、更には穿孔を起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。]

## 15. その他の注意

### 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 4 mg/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。

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.15.その他の注意(1)」の項を参照

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.15.その他の注意(3)」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

「VIII.15.その他の注意(2)」の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

## (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

## (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包 装

エンテカビル錠 0.5mg 「DSEP」 : (PTP) 70錠 (14錠×5)

## 7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

ピロー包装：ポリエチレンフィルム

化粧箱：紙

## 8. 同一成分・同効薬

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

同 効 薬：ラミブジン、アデホビルピボキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

## 9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

---

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」	2017年2月15日	22900AMX00334000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」	125350401	6250029F1040	622535001

17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付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）
- 2) 社内資料（溶出性）
- 3) グッドマン・ギルマン薬理書（下）薬物治療の基礎と臨床 第12版 廣川書店 2013；2101
- 4) 社内資料（生物学的同等性）

### 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

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601