



















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： $[\alpha]_D^{20}$ ： $+24\sim+28^\circ$ （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

## 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°C、75±5%RH			
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
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°C、60±5%RH			
	開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	24 ヶ月後
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°C、3 ヶ月、ガラス瓶	変化なし
湿度	25°C、75%RH、3 ヶ月、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（物理化学的変化）

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）」

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。

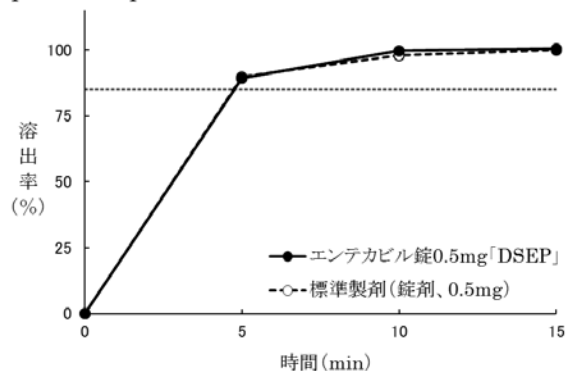
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

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）

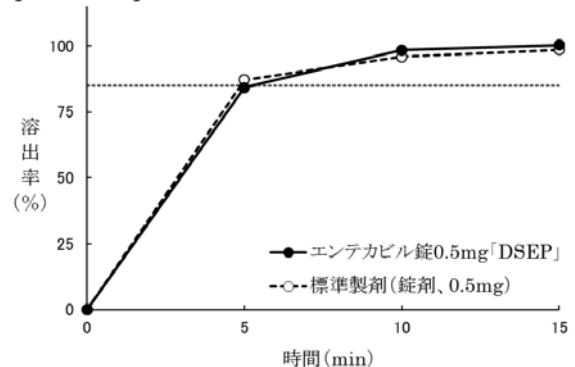
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (エンテカビル錠0.5mg 「DSEP」の溶出条件)
			エンテカビル錠 0.5mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、0.5mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	100.5	100.0	0.5	適	≥85%又は±15%
	pH3.0	15	100.4	98.6	1.8	適	
	pH6.8	15	100.2	96.5	3.7	適	
	水	15	100.0	99.8	0.2	適	

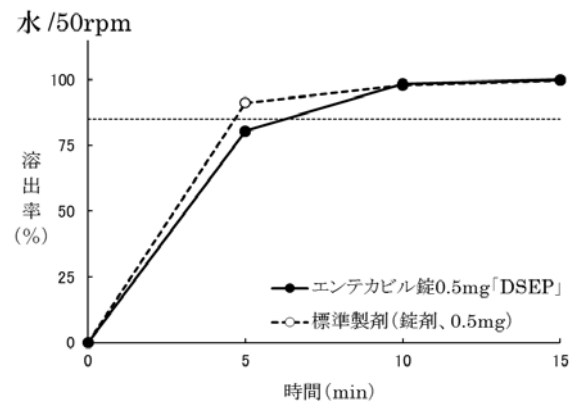
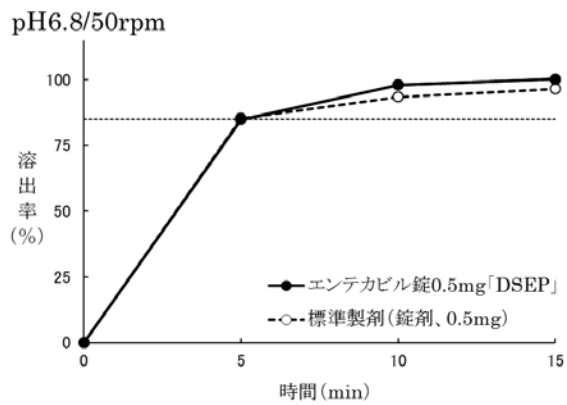
(溶出曲線)

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>

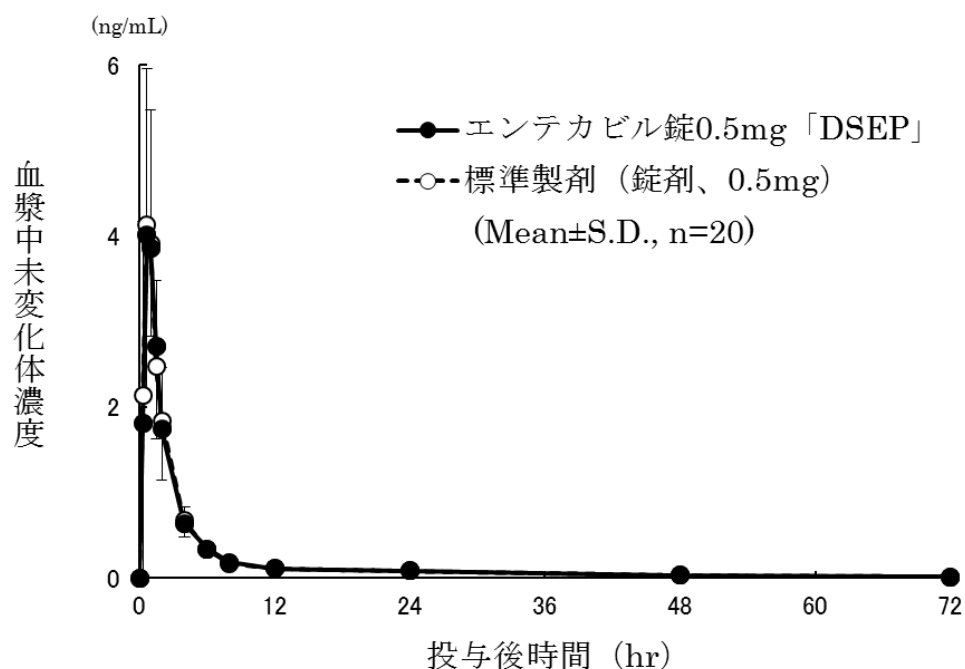
## 生物学的同等性試験

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、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲であり、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)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (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、 $C_{max}$ 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少ない。]

## 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フマル酸塩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。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**：アナフィラキシー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：アナフィラキシー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