

B 型肝炎治療における バラクルード®錠 0.5mg の製品情報

2011 年 3 月 11 日に発生しました東北地方太平洋沖地震により被災された方々に謹んでお見舞い申し上げます。

ブリストル・マイヤーズ株式会社は、関係企業および団体の方々と協力し、弊社の医療用医薬品を安定的に必要とされる皆さまに供給できますよう全力で取り組んでまいります。

この「B 型肝炎治療におけるバラクルード錠 0.5mg の製品情報」が、被災地で医療に携わって頂いている先生方へ少しでもお役に立てれば幸いです。

社員一同、一日も早い被災地の復興を心よりお祈り申し上げます。

2011 年 3 月 31 日

本資料に関する問い合わせ先
ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1
メディカル情報部 TEL : 0120-093-507



Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.®

<製品情報を作成するにあたって>

当「バラクルード[®]錠 0.5mg の製品情報」は、被災地で医療に携わっておられる先生方に必要と思われる最低限の情報を記載しています。

薬剤の詳細な情報に関しましては、必ず添付文書等をご参照ください。

<各項目の背景>

1. 剤形

被災地ではカルテの保管さえも十分ではない事が予想されます。服用されていた薬剤名を覚えていない患者さまのために、剤形を掲載し服用していた薬剤の特定にお役立ていただけるように致しました。

2. バラクルード錠の安定性

東北地方では現在も停電の状況下にある地域があり、連日厳しい寒さにみまわれていることが報道されています。そのような状況下で、薬剤の安定性に関するご質問もいただいておりますので、情報として掲載させていただきました。

3. 効能又は効果 / 4. 用法及び用量

患者さまが、普段受診されている医療機関を訪問できる状況下ではないことが予想されます。よって普段 B 型肝炎治療に携わっていない先生方の元に患者さまが来られる事を想定し、一般的な情報として記載させていただきました。

5. 服用中止後の肝炎の悪化に関して

震災前までバラクルード錠を服用されていた患者さまで、現在薬剤を服用できていない場合があることが想定されます。バラクルード錠を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者さまで、肝炎の急性増悪が報告されています。よってその注意喚起として記載させて頂きました。






Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.[®]

バラクルード[®]錠 0.5mg の製品情報

1. B 型肝炎治療における核酸アナログ製剤の剤形一覧¹⁾

販売名 (一般名)	バラクルード [®] 錠 0.5mg (エンテカビル水和物)	ゼフィックス [®] 錠 100 (ラミブジン)	ヘプセラ [®] 錠 10 (アデホビルピボキシル)
剤形 ²⁾			
	白色～微黄白色の 三角形のフィルムコート錠 製剤写真	うすいだいだい褐色の フィルムコート錠	白色の素錠
販売会社	ブリistol・マイヤーズ(株)	グラクソ・スミスクライン(株)	グラクソ・スミスクライン(株)

1) : 各薬剤添付文書より抜粋, 2) : 実際の大きさとは異なります

2. バラクルード錠 0.5mg の安定性

バラクルード錠は、室温(1~30℃)で保管をお願いしております。患者さまがお持ちになった薬剤が、震災により外観に濡れ・破損等が認められた場合または保管状況の悪化により品質への影響が懸念される場合は、その薬剤の使用を避けていただきますようお願いいたします。

バラクルード錠は、苛酷試験において光及び熱の影響を受けませんでした。PVC/PVDC 包装したものは、40℃/75%RH の 26 週で含量の低下及び類縁物質の増加がわずかにみられ、また、25℃/60%RH 及び 30℃/70%RH の 104 週では含量及び溶出速度の低下並びに類縁物質及び水分の増加がわずかにみられたことから、湿度の軽微な影響を受けることが推察されました。

(次ページ安定性試験成績の概略参照)



Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.[®]

バラクルード[®]錠 0.5mg の製品情報

バラクルード錠 0.5mg の安定性試験成績の概略

試験項目	保存条件			保存期間	保存形態	結果*
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	暗所	13,26,39,52,65, 78,95,104 週	ブリスター 包装 ³⁾	104 週で、含量及び 溶出速度の低下、類 縁物質及び水分の 増加がわずかにみら れた。
	30°C	70%RH	暗所			
冷蔵保存試験	5°C	-	暗所	2,4,9,13,26,39, 52,65,78,104 週		104 週まで安定であ った。
加速試験	40°C	75%RH	暗所	4, 9, 13, 26 週		26 週で、含量の低 下、類縁物質の増 加がわずかにみられ た。
苛酷試験	温度	50°C	-	暗所	4, 9, 13 週	13 週まで安定であっ た。
	温湿度	40°C	75%RH	暗所		
	湿度	25°C	60%RH	暗所	4, 9, 13, 26, 39, 52 週	水分の増加、溶出率 及び硬度の低下が みられた。
	光 ⁴⁾	25°C	-	蛍光灯/ 紫外線	4, 8 日	8 日で類縁物質の総 量にわずかな増加 がみられたのみで、 安定であった。
	凍結/温湿度 繰り返し (48 時間 サイクル)	-20°C 24 時間/ 40°C 24 時間	40°C時 75%RH	暗所	2 週	ブリスター 包装 ³⁾

* 性状、水分、硬度、溶出性、純度試験（類縁物質）、含量

3) PVC/PVDC（片面二層フィルム片面アルミニウム箔）及び AL/AL（両面アルミニウム箔）

4) 保存条件：蛍光灯+ 紫外線ランプ、4 日=1.2×10⁶Lx・hr+200W・h/m²、

8 日=2.4×10⁶Lx・hr+400W・h/m²

(ICH ガイドライン Q1B に定められた基準値の 2 倍量、通常散光下の照度を 600Lx とする
と曝光量 4 日は 2000 時間、8 日は 4000 時間にそれぞれ相当)

— 規定せず



Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.[®]

バラクルード[®]錠 0.5mg の製品情報

3. 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

*B型慢性肝疾患：B型慢性肝炎、B型肝炎硬変

- 本剤を投与するにあたり、必ず添付文書で「効能・効果に関連する使用上の注意」、【警告】、【禁忌】、【使用上の注意】などの安全性情報をご確認ください。

4. 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。
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。

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。

- 本剤を投与するにあたり、必ず添付文書で「効能・効果に関連する使用上の注意」、【警告】、【禁忌】、【使用上の注意】などの安全性情報をご確認ください。



Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.[®]

5. 服用中止後の肝炎の悪化に関して

本剤の添付文書の【警告】欄には以下の記載があります。

【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。

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りますので、患者さまの状態、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ことをご検討ください。

海外臨床試験において、本剤投与 48 週目の評価で CR⁵⁾、NR⁶⁾と評価された症例は 52 週目に投与中止し、24 週間経過観察されました。その観察期間中に肝炎の悪化が認められています（下表）。本剤投与終了後の肝炎の悪化の大半は可逆的ではありますが、他の抗 HBV 薬において、投与終了後の肝炎の重度の増悪とそれによる死亡例の報告があることから、B 型肝炎に対する治療を中止している場合は、十分に注意を払い肝炎の再燃に対処頂ければと思います。

5) CR(Composite Response):

HBV DNA 量が検出限界 (0.7MEq/mL = 7×10^5 copies/mL, bDNA 法) 未満かつ HBe 抗原陰性化(HBe 抗原陽性例) もしくは ALT が基準値の 1.25 倍未満(HBe 抗原陰性例)

6) NR(Non-Response): bDNA 法による HBV DNA 量が 0.7MEq/mL 以上

投与終了後の観察期間における肝炎の悪化 (海外臨床試験)

	ALT(GPT)上昇 ($>10 \times \text{ULN}$ (基準値上限)かつ $>2 \times \text{参照値}^a$)
	エンテカビル
ヌクレオシド類縁体未治療患者	28/476(6%)
HBe 抗原陽性患者	4/174(2%)
HBe 抗原陰性患者	24/302(8%)
ラミブジン不応患者	6/52(12%)

a 参照値は、投与前値または投与終了時の値のうち、いずれか低い方の値を指す。

投与終了後から悪化までの中央値は本剤投与例で 23 週であった。

重大な副作用として、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、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)が報告されています。必ず添付文書で【警告】、【禁忌】、【使用上の注意】などの安全性情報をご確認ください。



Bristol-Myers Squibb

Together we can prevail.[®]