

医薬品の適正使用に欠かせない
情報です。必ずお読みください。

2019年5月

「添付文書」改訂のお知らせ

抗ウイルス化学療法剤

バラクルード[®]錠0.5mg

Baraclude[®] Tablets

(エンテカビル水和物錠)

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

このたび、標記製品の添付文書を下記のとおり改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

【改訂の概要】（詳細につきましては、2ページをご参照ください。）

【薬効薬理】の項：

耐性に関する情報を追記しました。

自主改訂

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、この「お知らせ」の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

改訂後	改訂前
<p>【薬効薬理】 1.～2. 変更なし（現行のとおり） 3. 薬剤耐性 (1) <i>In vitro</i>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。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、エンテカビルに対する感受性が維持されていた。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<i>in vitro</i>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。<u>ラミブジン耐性変異（rtL180M及びrtM204Vのアミノ酸置換）に加えて、rtA181Cのアミノ酸置換が伴うことにより、エンテカビルに対する感受性が野生型に比較して 1/16～1/122に低下した。</u></p> <p>(2) <i>In vivo</i>試験 <u>国内臨床試験において、エンテカビルを最大148週投与したヌクレオシド類縁体未治療患者164例（AI463-047, -053試験及び継続試験-060）及びラミブジン不応患者81例（AI463-052試験及び継続試験-060）から得られた評価可能（HBV DNA量400コピー/mL以上）な検体のエンテカビル耐性関連遺伝子変異（ETVr）を検討した（表8及び9）。ヌクレオシド類縁体未治療患者164例中66例及びラミブジン不応患者81例中41例は、試験開始時より継続して承認用量0.5mg及び1mgを投与したが、他の症例は継続試験-060に移行するまで、低用量を投与した。</u> <u>なお、海外でも同様の傾向であった。</u></p> <p>表8. 省略（現行のとおり） 表9. 省略（現行のとおり） <u>また、海外臨床試験におけるエンテカビル耐性データの統合解析を実施した結果、本剤の治療期間中にエンテカビル耐性関連遺伝子変異であるrtA181Cのアミノ酸置換が1461例中5例に認められた。rtA181Cのアミノ酸置換は、ラミブジン耐性関連遺伝子変異（rtL180M及びrtM204Vのアミノ酸置換）の存在下においてのみ認められた。</u></p>	<p>【薬効薬理】 1.～2. 変更なし 3. 薬剤耐性 (1) <i>In vitro</i>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。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、エンテカビルに対する感受性が維持されていた。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<i>in vitro</i>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。</p> <p>(2) <i>In vivo</i>試験（国内臨床成績） エンテカビルを最大148週投与したヌクレオシド類縁体未治療患者164例（AI463-047, -053試験及び継続試験-060）及びラミブジン不応患者81例（AI463-052試験及び継続試験-060）から得られた評価可能（HBV DNA量400コピー/mL以上）な検体のエンテカビル耐性関連遺伝子変異（ETVr）を検討した（表8及び9）。なお、ヌクレオシド類縁体未治療患者164例中66例及びラミブジン不応患者81例中41例は、試験開始時より継続して承認用量0.5mg及び1mgを投与したが、他の症例は継続試験-060に移行するまで、低用量を投与した。</p> <p>表8. 省略 表9. 省略 なお、海外でも同様の傾向であった。</p>

（下線_____部：追加改訂箇所、二重線====部：削除箇所）

【改訂理由】

CCDS*の改訂に伴い、耐性に関して新たに確認された情報を「【薬効薬理】3. 薬剤耐性」の項に追記しました。

*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にも掲載されています。あわせてご利用ください。

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
 東京都新宿区西新宿6-5-1
 製品に関するお問い合わせ先
 メディカル情報部 TEL.0120-093-507

2019年5月作成

686JP19PR0263918