

## エンテカビルの飲み忘れ

月刊薬事 2018年10月号に『薬物療法問題集』というのがあり、最近の私はこの問題集を利用して保険薬局の勉強会をしています。内容はどちらかというと(ほぼ)病院薬剤師向けと言って良いような内容になっていますが、私なりに保険薬局バージョンに仕立て直して解説、問題提起をしているところです。

今回はこの学習会をしていた中である薬剤師から出てきた質問です。課題は慢性腎不全(CKD)だったのですが、質問は課題で扱っていたエンテカビル(先発薬名バラクルード®)でした。

『バラクルード®を利用している患者さんがいるのですが、しばしば服用を忘れるみたいなんですけど、どうなのでしょうね』と、ざっくりとした質問でしたが背景には『頻回の飲み忘れは服薬中止と同等であり、服薬中止はB型肝炎の再燃のリスクがあるのではないか』という不安感があると見てとりました。

### 1) エンテカビルとは (先発薬はバラクルード®ですが、すでにジェネリック薬も発売)

- ①適応: B型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルス増殖抑制
- ②用法: 1日1回0.5mg(ラミブジン不応時1.0mg)を空腹時に投与(高脂肪食によりCmax44~46%減、AUC18~20%減)。腎排泄型薬剤のためCcr50mL/分未満では投与間隔で調整。
- ③警告: 投与中止により肝機能悪化もしくは肝炎の重症化を引き起こすことがある。
- ④作用機序: エンテカビルは細胞内でリン酸化されエンテカビル3リン酸(ETV-TP)に変化。ETV-TPはデオキシグアノシン3リン酸(dG-TP)と競合し、B型肝炎ウイルスのDNA合成酵素の開始反応、mRNAからのマイナス鎖DNAの逆転写、プラス鎖DNA合成の3つの段階を阻害し、B型肝炎ウイルスの増殖を抑制する(遺伝子: HBVは2本鎖DNA、HCVは1本鎖RNA)。

### ⑤薬物動態

- 1.血中濃度: 先発薬は14日間連続投与後の情報でTmaxは0.63~0.75時間、t1/2は83.3~96.6時間。線形性(0.5mgと1.0mg投与)あり。投与後6~10日で定常状態。累積係数は約2。
  - 2.代謝: エンテカビルはCYPの基質ではなく、また阻害や誘導もない。
  - 3.排泄: 未変化体の尿中排泄率は78~80%。バイオアベラビリティーは70%以上(問題集では100%としていた)なので、活性体の腎排泄寄与率Rr=78~80÷70=100超え(計算上)となり、完璧なる腎排泄型薬剤と言えます。
- ☛1.の半減期が約90時間と非常に長くなっていますが、ジェネリック医薬品同等性試験で利用されている標準製剤(先発薬)の単回投与半減期は下記のように20~62時間と幅はあるものの90時間という長い薬はありません。定常状態に達した後の半減期は長めになるのを反映している可能性があるかもしれません。ちなみに各ジェネリック薬メーカーの標準製剤の半減期は以下になります。

ファイザー	小林	エスファ	日本ジェネ	サント	エルメット	トウワ	ケミクス	サワイ	幼夕	武田テバ
20	28	28	30	40	43	46	47	47	54	62

## 2) 飲み忘れの多さと警告の問題

- ・飲み忘れが多いと抗ウイルス効果を示す濃度に達しているかどうか問題となり、投与中止と同じ状態となるならば肝機能悪化、肝炎の再燃・重症化のリスクが高まることになります。
- ・治療上有効な血中濃度を知りたいところですが、インタビューフォームを見る限り該当する資料はなく、従って血中濃度がどの程度落ちると抗ウイルス効果が無くなるのかを予測することはできません
- ・そこで、定常状態にある時が抗ウイルス作用を十分に発揮できていると仮定して、飲み忘れた時の血中濃度シミュレーションをしてみました。利用したデータは先の11後発薬メーカーの値の中間程にあるサンド社製です「0.5mg錠 AUC:14.1ng・hr/mL、tmax:0.84h、t1/2:40h」。

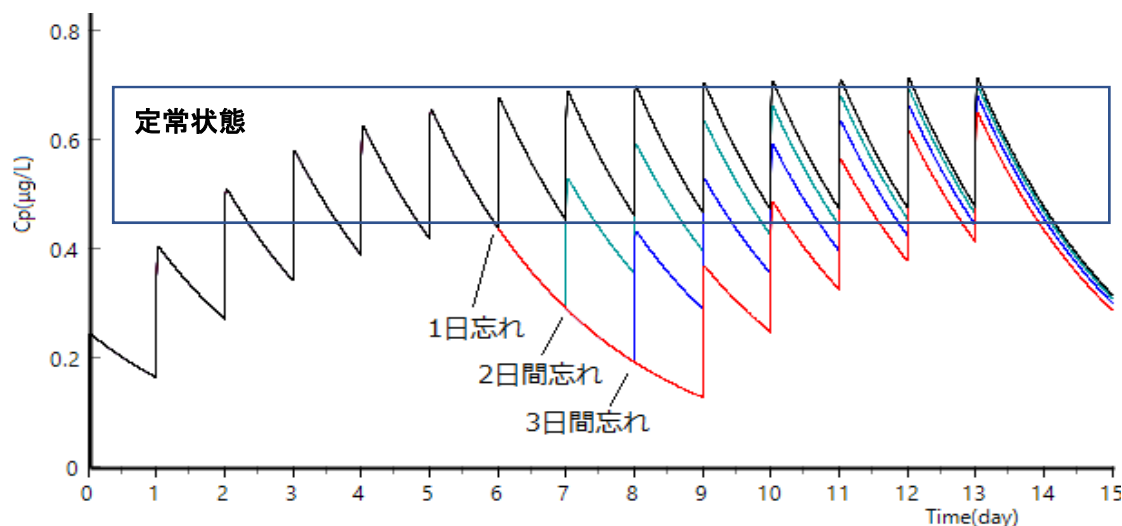
▣入力する他の諸条件により血中濃度は異なるため濃度は無視して傾向のみ見てください。

- ・定常状態に達している濃度範囲が抗ウイルス効果を十分に期待できる範囲と仮定すると

- (1) 1日忘れた場合(緑線)：定常状態から逸脱している期間は約5日間
- (2) 2日間忘れた場合(青線)：定常状態から逸脱している期間は約7日間
- (3) 3日間忘れた場合(赤線)：定常状態から逸脱している期間は約9日間

と図からは読み取れます。

【エンテカピルの血中濃度シミュレーション図】



連日飲み忘れるケースは少ないと思いますが、1回飲み忘れると血中濃度を元の定常状態レベルに戻すまでに概ね5日間かかることを考えると、5日以内の次なる飲み忘れは、さらに血中濃度を下げ抗ウイルス効果の減弱につながる可能性があるかもしれません。

以上をまとめるとあくまでも計算上の解決法ですが、1回飲み忘れた場合は

『元の血中濃度に戻すために5日間は忘れないよう飲み続けてください』という指導になるでしょうか。

また先発薬バラクルード錠資料から定常状態に達した後の血中濃度半減期が90時間と延びているので『元の血中濃度に戻すために2日間程度は忘れずに飲んでください』でも良いかもしれません。

なんだか上に書いた日数を超えると再び飲み忘れても良いような表現になったかもしれませんが、飲み続けるのが基本であり、メーカーの患者さんへの指導文では『飲み忘れに気がついた時に直ぐに服用し、決して2回分を一度に飲まないように』という典型的な文章になっています(付け加えるならば食事の影響も考えて！となります)。

また中止にあたっては医師の十分な判断が必要で有り、中止後も十分に観察する必要があります。

(終わり)