

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

器官分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)
感染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精神系		うつ病、不眠症		
神経系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
血管系		高血圧		
呼吸器				呼吸困難、咳嗽
消化器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙攣
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注)発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。(承認時までのデータ)

4.高齢者への投与

国内第3相臨床試験では、本剤とリバビリンを併用したときに貧血、一過性の高ビリルビン血症等の発現率が非高齢者に比べ高い傾向であった。一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)本剤はリバビリンと併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠していないことを確認するため、治療開始に先立ち、リバビリンの添付文書を参照し、妊娠検査を実施すること。[ソホスブピルの動物実験(ラット及びウサギ)において胚・胎児発生に対する影響は見られていないが⁽¹⁾、本剤と併用投与するリバビリンの動物実験で催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている。]

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、主要代謝物であるGS-331007の乳汁中への移行が認められている⁽²⁾。]

6.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は確立していない(使用経験がない)。

7.過量投与

徴候、症状：健康成人59例に本剤1200mgを単回投与したときの有害事象の発現頻度、重症度は、本剤400mg又はプラセボ投与時に報告されたものと同様であり、本剤の過量投与による有害事象は確認されていない⁽³⁾。

処置：本剤の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の場合には、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察等の一般的な支持療法も考慮すること。なお、循環血液中の主要代謝物であるGS-331007は、血液透析により53%が除去されるとの報告がある(4時間の血液透析により投与量換算で約18%)⁽⁴⁾。(【薬物動態】の項参照)

【薬物動態】

*In vitro*試験において、ヌクレオチドプロドラッグであるソホスブピルは肝細胞内で活性代謝物に代謝されることが示されており、ヒトの血中からは活性代謝物は検出されていない。本剤を経口投与したとき、ソホスブピルは速やかに代謝を受け、その大部分(90%超)は主要代謝物GS-331007として血中に存在し、未変化体の占める割合は約4%であった。本剤の薬物動態解析では、ソホスブピル及びGS-331007を主に用いて評価した。

1.血中濃度

(1)健康成人における薬物動態⁽⁵⁾

日本人健康成人被験者8例に、本剤400mgを空腹時に単回経口投与したときのソホスブピル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 健康成人に本剤400mgを空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブピル ^c	GS-331007 ^c
C _{max} (ng/mL) ^a	639 (28.6)	1440 (32.2)
t _{max} (h) ^b	0.5 (0.5, 1.0)	2.1 (1.5, 3.0)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	649 (46.5)	11,000 (21.9)
t _{1/2} (h) ^b	0.4 (0.3, 0.6)	25.0 (21.8, 34.3)

a: 平均値(変動係数)、b: 中央値(範囲)、c: 8例

(2)C型慢性肝炎患者における母集団薬物動態解析⁽⁶⁾

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者140例を対象に本剤とリバビリンを併用した国内第3相臨床試験で母集団薬物動態解析を実施した結果、定常状態におけるAUC_{0-24h}及びC_{max}の平均値(変動係数)は、ソホスブピル(35例)でそれぞれ953(27.8)ng·h/mL、529(34.2)ng/mL、GS-331007(140例)でそれぞれ10,491(26.9)ng·h/mL、824(26.5)ng/mLであった。ソホスブピル及びGS-331007の薬物動態に対する年齢、性別、BMI、代償性肝硬変の有無、前治療又は治療効果の影響は認められなかった。

(3)食事の影響(外国人のデータ)⁽⁷⁾

外国人健康成人被験者39例に、本剤400mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの、ソホスブピル及びGS-331007の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 健康成人に本剤400mgを空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	ソホスブピル		GS-331007	
	空腹時 (39例)	食後 (38例)	空腹時 (39例)	食後 (38例)
C _{max} (ng/mL) ^a	675 (46.9)	764 (95.2)	1230 (32.1)	909 (23.5)
t _{max} (h) ^b	0.5 (0.3, 2.0)	1.5 (0.5, 6.0)	3.0 (1.5, 4.0)	4.0 (2.0, 9.0)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	646 (40.2) ^c	1230 (49.1) ^d	13,500 (28.4)	13,800 (23.6)
t _{1/2} (h) ^b	0.4 (0.3, 0.7) ^c	0.8 (0.4, 4.5) ^d	24.1 (10.2, 46.9)	26.9 (11.4, 45.8)

a: 平均値(変動係数)、b: 中央値(範囲)、c: 38例、d: 34例

(4)腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)⁽⁴⁾

HCV感染を伴わない外国人腎機能障害のある被験者に本剤400mgを投与したとき、腎機能正常被験者(eGFR>80mL/分/1.73m²)に比して、軽度(eGFR≥50かつ≤80mL/分/1.73m²)、中等度(eGFR≥30かつ<50mL/分/1.73m²)又は重度(eGFR<30mL/分/1.73m²)の腎機能障害の被験者では、ソホスブピルのAUC_{0-inf}はそれぞれ61%、107%、171%高く、GS-331007のAUC_{0-inf}はそれぞれ55%、88%、451%高かった。また、血液透析を要する末期腎不全の被験者におけるソホスブピルのAUC_{0-inf}は、腎機能正常被験者に比して、透析前投与で28%、透析後投与で60%高かったのに対し、GS-331007のAUC_{0-inf}は、透析前投与で1280%、透析後投与で2070%高い値を示した。末期腎不全の被験者ではGS-331007の除去には血液透析が必要であり、4時間の血液透析で投与量の約18%のGS-331007が除去された。

(5)肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)⁽⁸⁾

中等度又は重度(Child-Pugh分類B又はC)の肝機能障害を有するHCV感染症患者に対し、本剤400mgを7日間投与したとき、肝機能正常患者に比し、ソホスブピルのAUC_{0-24h}はそれぞれ

126%、143%高く、GS-331007のAUC₀₋₂₄はそれぞれ18%、9%高かった。

2. 分布、代謝、排泄(外国人のデータ)⁹⁾

¹⁴C標識ソホスブビル400mgを健康成人男性被験者に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、GS-331007(ヌクレオシド誘導体)として主に尿中に排泄された。ソホスビルヒト血漿蛋白結合率は約61~65%、GS-331007のヒト血漿蛋白結合率は3.1~7.2%であり、0.1μg/mLから20μg/mLの範囲で血漿中濃度の影響は受けなかった¹⁰⁾。総放射能の全血/血漿中濃度比は約0.7であり、ソホスビル及びその代謝物は、血球成分より主として血漿中に分布することが示唆された。血漿中総放射能の大部分は主要代謝物であるGS-331007が占めていた。平均総回収率は92%を上回り、尿、糞便、呼気中にそれぞれ80%、14%、2.5%が排泄された。

3. 薬物相互作用

(1) *in vitro*試験成績¹¹⁾

ソホスビルはP-gp及びBCRPの基質であるが、GS-331007はこれらの基質ではない。腸管内のP-gpを誘導する薬剤との併用により、ソホスビルの血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤をP-gp又はBCRPの阻害剤と併用したとき、GS-331007の血漿中濃度の上昇は認められないが、ソホスビルの濃度が上昇するおそれがある。本剤はP-gp又はBCRPの阻害剤と併用される可能性があるが、ソホスビル及びGS-331007はP-gp及びBCRPの阻害剤ではないことが示されている。

(2) 臨床成績(外国人のデータ)

表3 ソホスビル及びGS-331007の薬物動態に及ぼす併用薬の影響^{a)}

併用薬	併用薬の投与量(mg)	本剤の投与量(mg)	例数	ソホスビル及びGS-331007の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	
シクロスポリン ¹²⁾	600 単回	400 単回	19	SOF	2.54 (1.87~3.45)	4.53 (3.26~6.30)
				GS	0.60 (0.53~0.69)	1.04 (0.90~1.20)
タクロリムス ¹²⁾	5 単回	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65~1.43)	1.13 (0.81~1.57)
				GS	0.97 (0.83~1.14)	1.00 (0.87~1.13)
ダルナビル(ブースター:リトナビル) ¹³⁾	800/100 1日1回	400 単回	18	SOF	1.45 (1.10~1.92)	1.34 (1.12~1.59)
				GS	0.97 (0.90~1.05)	1.24 (1.18~1.30)
エファビレンツ ^{b)} ¹³⁾	600 1日1回	400 単回	16	SOF	0.81 (0.60~1.10)	0.94 (0.76~1.16)
				GS	0.77 (0.70~0.84)	0.84 (0.76~0.92)
テノホビルジプロキシルフマル酸塩 ^{b)} ¹³⁾	300 1日1回	400 単回	16	SOF	0.87 (0.71~1.08)	0.95 (0.82~1.09)
				GS	1.09 (0.99~1.20)	1.03 (0.97~1.08)
ラルテグラビル ¹³⁾	400 1日2回	400 単回	19	SOF	1.21 (0.90~1.62)	1.09 (0.94~1.27)
				GS	1.06 (0.99~1.14)	1.01 (0.97~1.04)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	0.95 ^c (0.68~1.33)	1.30 ^c (1.00~1.69)
				GS	0.73 ^c (0.65~0.83)	1.04 ^c (0.89~1.22)
リファンピシン ¹⁵⁾	600 1日1回	400 単回	17	SOF	0.23 (0.19~0.29)	0.28 (0.24~0.32)
				GS	1.23 (1.14~1.34)	0.95 (0.88~1.03)

SOF: ソホスビル, GS: GS-331007

a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b: 配合剤(国内未承認)として投与、c: ヒストリカルコントロールでの比較

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすソホスビルの影響^{a)}

併用薬	併用薬の投与量(mg)	本剤の投与量(mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
シクロスポリン ¹²⁾	600 単回	400 単回	19	1.06 (0.94~1.18)	0.98 (0.85~1.14)	NA
タクロリムス ¹²⁾	5 単回	400 単回	16	0.73 (0.59~0.90)	1.09 (0.84~1.40)	NA

併用薬	併用薬の投与量(mg)	本剤の投与量(mg)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/単独投与時(90%信頼区間)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
ダルナビル(ブースター:リトナビル) ¹³⁾	800/100 1日1回	400 単回	18	0.97 (0.94~1.01)	0.97 (0.94~1.00)	0.86 (0.78~0.96)
エファビレンツ ^{b)} ¹³⁾	600 1日1回	400 単回	16	0.95 (0.85~1.06)	0.96 (0.91~1.03)	0.96 (0.93~0.98)
エムトリシタビト ^{b)} ¹³⁾	200 1日1回			0.97 (0.88~1.07)	0.99 (0.94~1.05)	1.04 (0.98~1.11)
テノホビルジプロキシルフマル酸塩 ^{b)} ¹³⁾	300 1日1回			1.25 (1.08~1.45)	0.98 (0.91~1.05)	0.99 (0.91~1.07)
ラルテグラビル ¹³⁾	400 1日2回	400 単回	19	0.57 (0.44~0.75)	0.73 (0.59~0.91)	0.95 (0.81~1.12)
リルビリン ¹³⁾	25 1日1回	400 単回	17	1.05 (0.97~1.15)	1.06 (1.02~1.09)	0.99 (0.94~1.04)
R-メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	0.99 (0.85~1.16)	1.01 (0.85~1.21)	0.94 (0.77~1.14)
S-メサドン ¹⁴⁾	1日量			0.95 (0.79~1.13)	0.95 (0.77~1.17)	0.95 (0.74~1.22)
ノルエルゲストロミン ¹⁶⁾	ノルゲスチ メート 0.180/0.215/ 0.250/エチ ニルエスト ラジオール	400 1日1回	15	1.07 (0.94~1.22)	1.06 (0.92~1.21)	1.07 (0.89~1.28)
ノルゲストレル ¹⁶⁾	0.025 ラジオール			1.18 (0.99~1.41)	1.19 (0.98~1.45)	1.23 (1.00~1.51)
エチニルエストラジオール ¹⁶⁾	0.025 1日1回			1.15 (0.97~1.36)	1.09 (0.94~1.26)	0.99 (0.80~1.23)

NA: 該当なし

a: 薬物相互作用試験は健康被験者で実施、b: 配合剤(国内未承認)として投与

4. 心電図に対する影響³⁾

外国人健康成人被験者59例を対象に本剤400mg及び1200mg単回投与により心電図に対する影響を評価したとき、本剤はQTc間隔の延長を示さなかった。

(注)本剤の承認された用法・用量は1日1回400mg投与である。

【臨床成績】

日本人における試験成績(第3相試験)⁶⁾

未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例を対象として、本剤とリビリンの併用(12週間投与)による第3相臨床試験(非盲検非対照試験)を実施した。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合(SVR12率)で、SVR12率は96.4%(135/140例)であり、未治療の患者のSVR12率は97.6%(81/83例)、前治療のある患者のSVR12率は94.7%(54/57例)であった。部分集団におけるSVR12率を表5に示す。

表5 部分集団における投与終了後12週のSVR(SVR12率)

投与対象	部分集団別	SVR12率	
未治療患者	全体	97.6%(81/83例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	97.3%(73/75例)
		あり	100%(8/8例)
	年齢	65歳未満	98.6%(68/69例)
		65歳以上	92.9%(13/14例)
	IFN適格性	適格	97.2%(69/71例)
不適格		100%(5/5例)	
IFN望まず		100%(7/7例)	
前治療のある患者	全体	94.7%(54/57例)	
	代償性肝硬変 ^{注)}	なし	96.0%(48/50例)
		あり	85.7%(6/7例)
	年齢	65歳未満	94.9%(37/39例)
		65歳以上	94.4%(17/18例)
	前治療に対する反応性	無効	100%(13/13例)
再燃/ブレイクスルー IFN不耐容		92.7%(38/41例) 100%(3/3例)	

注)肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果(>12.5kPa)を用いた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ソホスブビルは、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグであり、活性代謝物は、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製に必須であるHCV非構造タンパク質5B(NS5B)RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。活性代謝物のHCVジェノタイプ1b、2a、3a及び4a由来NS5Bポリメラーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀値)は0.36~3.3 μ mol/Lであった¹⁷⁾。活性代謝物はヒトDNA及びRNAポリメラーゼを阻害せず¹⁸⁾、ミトコンドリアの発現も阻害しない¹⁹⁾。

2. In vitro抗HCV活性

ソホスブビルは、HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞におけるRNA複製を阻害した。HCVジェノタイプ1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a及び6aのレプリコン細胞に対するソホスブビルの50%有効濃度(EC₅₀値)はそれぞれ0.040、0.11、0.050、0.015、0.050、0.040、0.015及び0.014 μ mol/Lであった²⁰⁾。また、HCVジェノタイプ1a(67例)、1b(29例)、2(15例)及び3a(106例)臨床分離株由来のNS5B領域含有レプリコン細胞に対するソホスブビルのEC₅₀値(中央値)は、それぞれ0.062、0.10、0.029及び0.081 μ mol/Lであった²¹⁾。ソホスブビルとリバビリン、インターフェロン α 、NS5A阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、又は非核酸型NS5B阻害剤との併用により、相加又は相乗的な抗ウイルス活性が認められた²²⁾。

3. 薬剤耐性

HCVジェノタイプ1~6のレプリコン細胞を用いたソホスブビルのin vitro耐性発現試験において、全てのジェノタイプレプリコン細胞株でNS5B領域のS282T変異が認められた²³⁾。S282T変異を導入したすべてのジェノタイプレプリコン細胞でソホスブビルに対する感受性が低下し、対応する野生型と比較した場合、S282T変異型に対するEC₅₀値は2.4~18.1倍増加した²⁴⁾。また、リバビリン、非核酸型NS5B阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤又はNS5A阻害剤の耐性に関連した変異を含むレプリコン細胞において、ソホスブビルの活性は保持された²⁴⁾、²⁵⁾。本剤とリバビリンの併用により有効性及び安全性を評価した国内第3相臨床試験では140例中5例にウイルス学的再燃を認めたが、投与期間中のブレイクスルーは認めなかった。再燃した5例の患者では、NS5B領域のS282T耐性変異及びソホスブビルに対する感受性低下を伴う変異株は認められなかった⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソホスブビル

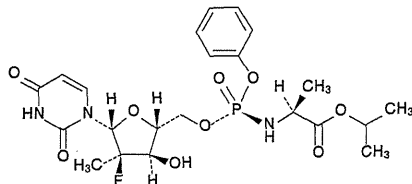
Sofosbuvir(JAN)

化学名：1-Methylethyl N-[(S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy]phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

分子量：529.45

構造式：



性状：白色から微黄白色の粉末

溶解性：メタノール、アセトン、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けにくく、トルエン、ジクロロメタン又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：約125℃

分配係数：log P=1.62(1-オクタノール/0.15mol/L塩化カリウム溶液)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ソバルディ錠400mg：28錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 社内資料：ラット及びウサギの生殖発生毒性試験(SA-PSI-7977-10-0008、SA-PSI-7977-11-0006)
- 社内資料：ラット乳汁移行性に関する試験(SA-PSI-7977-11-0009)
- 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験(P7977-0613)
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験(P7977-0915)
- 社内資料：健康成人における薬物動態試験(GS-US-334-0111)
- 社内資料：国内第3相臨床試験(GS-US-334-0118)
- 社内資料：食事の影響に関する試験(P7977-1318)
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(P2938-0515)
- 社内資料：マスバランス試験(P7977-0312)
- 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験(PC-PSI-7977-11-0001)
- 社内資料：トランスポーターに関する試験(8215026、AD-334-2002、PC-PSI-7977-11-0006)
- 社内資料：シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験(P7977-1819)
- 社内資料：抗レトロウイルス薬との薬物相互作用試験(GS-US-334-0131)
- 社内資料：メサドンとの薬物相互作用試験(P7977-0814)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験(GS-US-334-1344)
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験(GS-US-334-0146)
- 社内資料：NS5Bポリメラーゼ活性阻害に関する試験(PC-334-2010)
- 社内資料：ヒトポリメラーゼに対する作用の検討(PC-334-2013)
- 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(PC-334-2012、PC-334-2015)
- 社内資料：抗HCV活性に関する試験(PC-334-2005)
- 社内資料：臨床分離株での抗HCV活性に関する試験(PC-334-2016)
- 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験(PC-334-2004、PC-334-2018)
- 社内資料：耐性発現に関する試験(PC-334-2010)
- 社内資料：NS5B領域のS282T変異及び交差耐性に関する検討(PC-334-2006)
- 社内資料：交差耐性に関する検討(PC-334-2017、PC-334-2020)

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9:00~17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

製造販売元：

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

〒100-6616

®：登録商標

貯 法：室温保存
使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

承認番号	22600AMX0076400
薬価収載	2014年9月
販売開始	2014年9月
国際誕生	2014年7月
効能追加	2015年3月

抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

ダクリンザ®錠60mg

Daklinza Tablets
(ダクラタスビル塩酸塩錠)

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

【警告】

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を使用中の患者：リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(「相互作用」の項参照)
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告されている。](「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)


【組成・性状】

1. 組成

ダクリンザ錠60mgは1錠中ダクラタスビル塩酸塩66mg(ダクラタスビルとして60mg)を含有する。

なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、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、青色2号アルミニウムレーキ及び黄色三酸化鉄を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	性状	識別コード	外観	垂線	厚さ	重さ
ダクリンザ錠60mg	淡緑色の五角形のフィルムコーティング錠	BMS 215		9.1mm	4.6mm	315mg

【効能又は効果】

セログループ1(ジェノタイプ1)のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の使用に際しては、HCV RNAが陽性であることを確認すること。また、肝予備能、臨床症状等により、非代償性肝硬変でないことを確認すること。
- (2) ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること。(「その他の注意」, 「臨床成績」の項参照)

【用法及び用量】

通常、成人にはダクラタスビルとして1回60mgを1日1回経口投与する。

本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は24週間とする。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1) 投与開始時は、本剤及びアスナプレビルを同時に投与し、投与開始後は用量の変更及び投与の中断をしないこと。ただし、副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、本剤及びアスナプレビルを同時に中断すること。投与再開の可否については、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断し、投与を再開する場合は、本剤及びアスナプレビルを同時に再開すること。
- (2) 本剤投与中は、血中HCV RNA量を測定すること。ウイルス学的ブレイクスルー(投与中に血中HCV RNA量が最低値から1 log₁₀を超えて増加)が発現した場合は、本剤及びアスナプレビルの投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、アスナプレビルと併用するため、アスナプレビルの添付文書に記載されている、警告、禁忌、併用禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用等の「使用上の注意」を必ず確認すること。
- (2) 肝機能障害、肝予備能低下があらわれ、肝不全に至ることがあるので、投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻りに検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) 本剤は、動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が報告^{1)~3)}されており、胎児等への影響が疑われるので、妊娠する可能性のある婦人への投与に際しては、次の点に留意すること。
 - 1) 本剤の投与に際しては、妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。
 - 2) 患者には、本剤が胎児等に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し理解させ、本剤投与中及び投与終了後5週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
なお、本剤と併用するアスナプレビルは、エチニルエストラジオール含有製剤(経口避妊薬)の血中濃度を低下させるおそれがある。
 - 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止すること。



2. 相互作用

本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白(P-gp)の基質である。また、P-gp、有機アニオントランスポーター(OATP)1B1、1B3及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の阻害作用を有する。〔薬物動態〕の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン(リファジン) リファブチン(ミコブチン) フェニトイン(アレビアチン) カルバマゼピン(テグレート) フェノバルビタール(フェノバル) デキサメタゾン全身投与(デカドロン) セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の強力なCYP3A4の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の強力なCYP3A4の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル／リトナビル等		
コピシスタットを含有する製剤		
クラリスロマイシン テラブレビル		
エファビレンツ	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)	エファビレンツの中等度のCYP3A4の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照) ジゴキシンを併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節すること。	本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照)	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また、本剤のBCRP阻害作用により、ロスバスタチンの肝臓及び腸からの排出を阻害する。
アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン ピタバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇する。	本剤は、OATP1B1及び1B3を介したこれらの薬剤の肝臓への取り込みを阻害する。

3. 副作用

本剤及びアスナブレビルを併用した国内臨床試験において、396例中241例(60.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)増加69例(17.4%)、AST(GOT)増加57例(14.4%)、頭痛45例(11.4%)、発熱40例(10.1%)等であった。(効能追加承認時)

本剤及びアスナブレビルの併用で認められた副作用は、以下のとおりである。

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害、肝不全：ALT(GPT)増加(8.6%^{注1)}、AST(GOT)増加(5.6%^{注1)}、血中ビリルビン増加(0.5%^{注2)}、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下等があらわれ、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT(GPT)が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
注1)基準値上限5倍超
注2)基準値上限2.5倍超
- 多形紅斑(頻度不明)：多形紅斑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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 血小板減少(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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。

種類\頻度	5%以上	5%未満
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症
血液	好酸球増加症(7.1%)	貧血
全身症状	発熱(10.1%)、倦怠感(6.1%)	疲労、悪寒
精神・神経系	頭痛(11.4%)	不眠症
消化器	下痢(5.8%)、悪心(5.6%)	食欲減退、腹部不快感、便秘、上腹部痛、口内炎、腹部膨満、嘔吐
肝臓	ALT(GPT)増加(17.4%)、AST(GOT)増加(14.4%)	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加
循環器		高血圧
筋・骨格系		関節痛、筋骨格硬直
呼吸器		鼻咽頭炎、口腔咽頭痛
その他		リパーゼ増加、血中アルブミン減少、血中リン減少

発現頻度は、本剤及びアスナブレビルを併用した国内臨床試験の成績に基づき算出した。自発報告において認められた副作用は、頻度不明とした。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後5週間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。〔禁忌〕、〔重要な基本的注意〕の項参照)〔動物実験(ラット及びウサギ)で、臨床用量におけるヒト曝露量の25倍(ラット)及び72倍(ウサギ)に相当する曝露量で、胚・胎児致死作用及び催奇形性作用が認められている。ヒト曝露量の4.6倍(ラット)及び16倍(ウサギ)に相当する曝露量では、胚・胎児への影響は認められなかった^{1),2)}。また、ヒト曝

露量の4.7倍に相当する曝露量で、ラット出生児の生存率の軽微な低下及び体重減少が認められている。ヒト曝露量の2.6倍に相当する曝露量では、出生児への影響は認められなかった³⁾。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合に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⁴⁾。]

5. 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及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

6. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与時の処置には、バイタルサインのモニタリングや臨床症状の観察等の一般的な支持療法を行う。本剤は分子量が大きく血漿蛋白結合率が高いため、透析は本剤の血中濃度減少に有効ではない。

7. 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、更には穿孔をお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。]

8. その他の注意

本剤及びアスナプレビルの併用療法において、ジェノタイプ1aのC型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。なお、海外で実施された臨床試験において、ジェノタイプ1(1a及び1b)のC型慢性肝炎患者のうち、過去のペグインターフェロンアルファ及びリバビリンとの併用療法で無効となった患者(null responder)を対象として、本剤及びアスナプレビルを24週間併用投与したとき、投与終了24週後のHCV RNA陰性化の割合は36.4%(4/11例)であり、そのうちジェノタイプ1aの患者では22.2%(2/9例)であった⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

(1) 単回投与(日本人のデータ)⁶⁾

健康成人男性に、空腹時にダクラタスビル1, 10, 50, 100及び200mg²⁵⁾を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

表1：ダクラタスビルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1mg (6例)	10mg (6例)	50mg (6例)	100mg (6例)	200mg (6例)
C _{max} (ng/mL)*	18.7 (19)	206.7 (15)	1089.6 (21)	1863.7 (19)	2929.3 (24)
AUC(INF) (ng·h/mL)*	170.6 (18)	1811.0 (20)	10509.3 (19)	20912.0 (21)	34030.8 (25)
CLT/F (mL/min)*	97.7 (19)	92.0 (22)	79.3 (21)	79.7 (20)	98.0 (29)
T _{max} (h)**	1.25 (1.0, 1.5)	1.00 (0.5, 2.5)	1.25 (1.0, 4.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.25 (1.0, 2.5)
T-HALF (h)***	10.19 (1.06)	9.09 (0.90)	9.31 (0.79)	8.76 (0.48)	10.07 (3.67)

*：幾何平均値(変動係数)，**：中央値(最小値，最大値)，

***：平均値(標準偏差)

CLT/F：経口クリアランス

(2) 反復投与(日本人のデータ)⁶⁾

健康成人男性に、空腹時にダクラタスビル1, 10及び100mg²⁵⁾を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与5日目までに定常状態に達した。AUC(TAU)の累積係数は1.36~1.55であった。

図：ダクラタスビル反復経口投与14日目における血漿中濃度推移

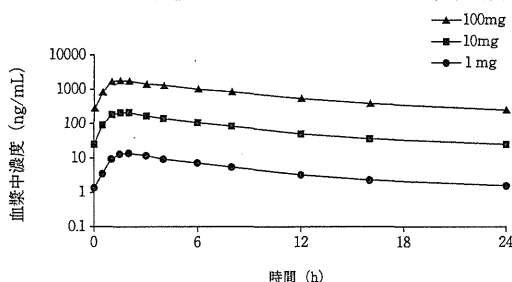


表2：ダクラタスビルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1mg(6例)		10mg(6例)		100mg(6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
C _{max} (ng/mL)*	9.8 (46)	13.2 (49)	166.2 (25)	226.0 (24)	1559.0 (15)	1853.4 (23)
AUC(TAU) (ng·h/mL)*	73.1 (39)	110.9 (34)	1138.6 (33)	1759.9 (29)	13026.1 (17)	17115.4 (30)
C _{min} (ng/mL)*	0.8 (46)	1.5 (34)	12.6 (52)	23.7 (45)	167.2 (28)	245.8 (42)
T _{max} (h)**	2.00 (1.5, 3.0)	1.75 (1.0, 6.0)	1.50 (1.0, 2.0)	1.25 (1.0, 2.0)	1.50 (1.0, 2.0)	1.50 (1.0, 2.0)

*：幾何平均値(変動係数)，**：中央値(最小値，最大値)

(3) 食事の影響(外国人のデータ)⁷⁾

健康成人を対象にダクラタスビル60mgを高脂肪食(951kcal, 脂肪54.7g)摂取後に投与したとき、空腹時に投与したときに比べてAUC及びC_{max}はそれぞれ23%及び28%減少した。低脂肪食(277kcal, 脂肪4.5g)摂取後にダクラタスビル60mgを投与したとき、ダクラタスビルの曝露量は変化しなかった。

2. 分布(外国人のデータ)^{8),9)}

C型慢性肝炎患者におけるダクラタスビルの血漿蛋白結合率は約99%で、試験した用量範囲(1~100mg²⁵⁾)で用量に依存しなかった。健康成人にダクラタスビル100μgを静脈投与したときの定常状態時の分布容積(V_{ss})は47Lであった。

3. 代謝・排泄(in vitro及び外国人のデータ)⁸⁾⁻¹¹⁾

非臨床試験において、ダクラタスビルはCYP3A4の基質であり、主にCYP3A4で代謝されることが示されている。血漿中の代謝物は未変化体の5%未満であった。

健康成人に¹⁴C標識ダクラタスビルを単回経口投与したとき、総放射能の88%が糞便中に回収され(未変化体：53%)、6.6%が尿中に回収された(主に未変化体)。C型慢性肝炎被験者にダクラタスビルを反復経口投与したとき、消失半減期は13~15時間であった。ダクラタスビル100μg²⁵⁾を静脈投与したときの全身クリアランスは4.24L/hであった。

4. 肝機能障害患者(外国人のデータ)¹²⁾

HCVに感染していない肝機能が正常な被験者及び肝機能障害被験者を対象に、ダクラタスビル30mg²⁵⁾を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害被験者の総ダクラタスビル(蛋白非結合形及び結合形)のAUCは、肝機能が正常な被験者に比べてそれぞれ42.7%、37.6%及び36.2%低く、同様にC_{max}はそれぞれ45.5%、45.2%及び54.6%低かった。一方、肝機能障害被験者における蛋白非結合形ダクラタスビルの血漿中濃度は臨床的に重要な変化はなかった。

5. 腎機能障害患者(外国人のデータ)¹³⁾

HCVに感染していない腎機能が正常な被験者及び腎機能障害被験者を対象に、ダクラタスビル60mgを単回経口投与したときの薬物動態を評価した。クレアチニンクリアランス(CL_{Cr})が⁶⁰、³⁰及び¹⁵mL/minの被験者における総ダクラタスビル(蛋白非結合形及び結合形)のAUCは腎機能が正常な被験者(CL_{Cr}が⁹⁰mL/min)に比べてそれぞれ26.4%、59.8%及び79.6%高く、同様に蛋白非結合形ダクラタスビルのAUCはそれぞれ18.0%、39.2%及び51.2%高かった(回帰モデルによる推定値)。末期腎不全(ESRD)で血液透析中の被験者における総ダクラタスビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べて26.9%高く、同様に蛋白非結合形ダクラタスビルのAUCは20.1%高かった。

6. C型慢性肝炎患者(日本人のデータ、アスナプレビルとの併用投与時)¹⁴⁾

C型慢性肝炎患者にダクラタスビル(60mgを1日1回)及びアスナプレビルの軟カプセル(100mgを1日2回)を24週間併用投与した。ダクラタスビルは投与後速やかに吸収され、投与14日目のT_{max}は2.00時間、C_{max}は1114.5ng/mL、AUCは11878ng·h/mLであった。

7. 相互作用

(1) in vitro試験成績

ダクラタスビルはCYP3A4の基質であることから、CYP3A4の中等度又は強い誘導剤を併用投与した場合、ダクラタスビルの血中濃度及び治療効果が低下する可能性がある。また、CYP3A4の強い阻害剤(クラリスロマイシン、エリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル等)を併用投与した場合には、ダクラタスビルの血中濃度が増加する可能性がある。ダクラタスビルは、P-gpの基質である。

ダクラタスビルはP-gp, OATP1B1(IC₅₀値: 2.3μmol/L), OATP1B3(IC₅₀値: 5.7μmol/L)及びBCRP(IC₅₀値: 10.9μmol/L)の阻害作用を有することから、ダクラタスビルを併用投与した場合、P-gp, OATP1B1, OATP1B3又はBCRPの基質である薬物の曝露量を増加させる可能性がある。ダクラタスビルはCYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19又は2D6を阻害しなかった(IC₅₀値: >40μmol/L)。ダクラタスビルは、OAT1, OAT3及びOCT2の阻害作用を有する(IC₅₀値: ≧7.3μmol/L)。

(2) 臨床試験成績(外国人のデータ)

〈併用薬がダクラタスビルの薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 ^(a)	例数	ダクラタスビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アスナプレビル ⁽¹⁵⁾ 200mg BID	30mg QD	26	1.20 (1.11, 1.30) ^a	1.07 (0.97, 1.18) ^a
アタザナビル ⁽¹⁶⁾ 300mg QD リトナビル 100mg QD	20mg QD	14	0.70 (0.65, 0.75) 2.10 (1.95, 2.26) ^a	0.45 (0.41, 0.49) 1.35 (1.24, 1.47) ^a
エシタロプラム ⁽¹⁷⁾ 10mg QD	60mg QD	15	1.12 (1.01, 1.26)	1.14 (0.98, 1.32)
エファビレンツ ⁽¹⁸⁾ 600mg QD	120mg QD	15	1.37 (1.21, 1.55) 0.68 (0.60, 0.78) ^a	1.67 (1.51, 1.84) 0.83 (0.76, 0.92) ^a
オメプラゾール ⁽¹⁹⁾ 40mg QD	60mg 単回投与	12	0.84 (0.73, 0.96)	0.64 (0.54, 0.77)
ケトコナゾール ⁽²⁰⁾ 400mg QD	10mg 単回投与	14	3.00 (2.62, 3.44)	1.57 (1.31, 1.88)
シクロスポリン ⁽²¹⁾ 400mg 単回投与	60mg QD	14	1.40 (1.29, 1.53)	1.04 (0.94, 1.15)
シメプレビル ⁽²²⁾ 150mg QD	60mg QD	17	1.96 (1.84, 2.10)	1.50 (1.39, 1.62)
タクロリムス ⁽²¹⁾ 5 mg 単回投与	60mg QD	14	1.05 (1.03, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
テラプレビル ⁽²³⁾ 500mg BID ^b	20mg QD	15	2.32 (2.06, 2.62)	1.46 (1.28, 1.66)
テラプレビル ⁽²³⁾ 750mg TID ^b	20mg QD	15	2.15 (1.87, 2.48)	1.22 (1.04, 1.44)
テノホビルジソプロキシルフマル酸 ⁽²⁴⁾ 300mg QD	60mg QD	20	1.10 (1.01, 1.21)	1.06 (0.98, 1.15)
ファモチジン ⁽²⁵⁾ 40mg 単回投与	60mg 単回投与	18	0.82 (0.70, 0.96)	0.56 (0.46, 0.67)
リファンピシン ⁽²⁶⁾ 600mg QD	60mg 単回投与	14	0.21 (0.19, 0.23)	0.44 (0.40, 0.48)

QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与, TID: 1日3回投与
a: 投与量60mgに補正
b: 日本人のデータ

〈ダクラタスビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響〉

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 ^(a)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
アスナプレビル ⁽¹⁵⁾ 200mg BID	30mg QD	26	0.87 (0.73, 1.04) ^a	0.58 (0.45, 0.76) ^a
エシタロプラム ⁽¹⁷⁾ 10mg QD	60mg QD	15	1.05 (1.02, 1.08)	1.00 (0.92, 1.08)
経口避妊薬 ⁽²⁷⁾ エチニルエストラジオール 0.035mg QD ノルゲステマト 0.180/0.215/0.250mg QD	60mg QD	20	1.01 (0.95, 1.07) 1.12 (1.06, 1.17) 1.12 (1.02, 1.23)	1.11 (1.02, 1.20) 1.06 (0.99, 1.14) 1.07 (0.99, 1.16)

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 ^(a)	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
			AUC	C _{max}
経口避妊薬 ⁽²⁸⁾ エチニルエストラジオール 0.030mg QD 酢酸ノルエチステロン 1.5mg QD	60mg QD	36	0.86 (0.83, 0.89)	0.93 (0.86, 0.99)
アスナプレビル 100mg BID	60mg QD	37	1.02 (0.94, 1.11)	0.93 (0.85, 1.01)
シクロスポリン ⁽²¹⁾ 400mg 単回投与	60mg QD	14	1.03 (0.97, 1.09)	0.96 (0.91, 1.02)
ジゴキシン ⁽²⁹⁾ 0.125mg QD	60mg QD	15	1.27 (1.20, 1.34)	1.65 (1.52, 1.80)
ジゴキシン ⁽³⁰⁾ 0.25mg 単回投与	60mg QD	16	1.29 (1.20, 1.39)	1.77 (1.50, 2.07)
アスナプレビル 100mg BID	60mg QD	24	1.44 (1.32, 1.56)	1.39 (1.27, 1.52)
シメプレビル ⁽²²⁾ 150mg QD	60mg QD	24	1.44 (1.32, 1.56)	1.39 (1.27, 1.52)
タクロリムス ⁽²¹⁾ 5 mg 単回投与	60mg QD	14	1.00 (0.87, 1.15)	1.05 (0.90, 1.23)
テラプレビル ⁽²³⁾ 500mg BID ^b	20mg QD	15	0.94 (0.84, 1.04)	1.01 (0.89, 1.14)
テラプレビル ⁽²³⁾ 750mg TID ^b	20mg QD	14	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.95, 1.09)
テノホビルジソプロキシルフマル酸 ⁽²⁴⁾ 300mg QD	60mg QD	20	1.10 (1.05, 1.15)	0.95 (0.89, 1.02)
ミダゾラム ⁽³¹⁾ 5 mg 単回投与	60mg QD	18	0.87 (0.83, 0.92)	0.95 (0.88, 1.04)
メサドン ⁽³²⁾ 40-120mg QD	60mg QD	14	1.11 (0.97, 1.26)	1.09 (1.00, 1.21)
ロスバスタチン ⁽³³⁾ 10mg 単回投与	60mg QD	22	1.58 (1.44, 1.74)	2.04 (1.83, 2.26)

QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与, TID: 1日3回投与
a: 投与量600mgに補正
b: 日本人のデータ

8. 心電図に及ぼす影響(外国人のデータ)⁽³⁴⁾

健康成人を対象に、ダクラタスビルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照のTQT試験で検討した。ダクラタスビル60mg及び180mg⁽³⁵⁾の単回投与では、プラセボで調整したQTc(Fridericia補正)に臨床的に重要な影響はなかった。また、ダクラタスビルの血漿中濃度とQTc間隔の変化との間に有意な相関はなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、ダクラタスビルとして1回60mgを1日1回経口投与である。

【臨床成績】

国内第3相臨床試験成績

1. インターフェロン(IFN)を含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者、及び前治療無効患者(AI447026)⁽³⁵⁾

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法に不適格の未治療あるいは不耐容(IFNを含む治療法に不適格の未治療/不耐容)患者、及び過去のインターフェロン製剤及びリバビリンとの併用療法で無効となった(前治療無効)患者を対象として、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを24週間併用投与する臨床試験を実施した。

投与終了24週後にHCV RNAが定量下限未満であった患者の割合(SVR24達成割合)は、IFNを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者では87.4%(118/135例)、前治療無効患者では80.5%(70/87例)、合計(両患者集団を含む)では84.7%(188/222例)であった。また、代償性肝硬変のない患者では合計84.0%(168/200例)、代償性肝硬変のある患者では合計90.9%(20/22例)であった。

表3：SVR24達成割合(AI447026)

	IFNを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者*	前治療無効患者	合計
全患者	87.4% (118/135)	80.5% (70/87)	84.7% (188/222)
null responder	-	81.3% (39/48)	-
partial responder	-	77.8% (28/36)	-
代償性肝硬変 ^b			
なし	87.1% (108/124)	78.9% (60/76)	84.0% (168/200)
あり	90.9% (10/11)	90.9% (10/11)	90.9% (20/22)
年齢			
65歳未満	83.6% (61/73)	78.3% (47/60)	81.2% (108/133)
65歳以上	91.9% (57/62)	85.2% (23/27)	89.9% (80/89)

- a: 貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢のため、インターフェロンを含む治療を受けることができない患者/インターフェロン又はリパビリンの副作用のため、12週間未満で治療を中止した患者
b: 肝硬変は肝生検又は腹腔鏡で診断され、それらが行われなかった患者では、γ-グロブリン値、ヒアルロン酸値及び血小板数をを用いた判別式³⁶⁾により診断された

2. インターフェロン(IFN)を含む治療法に適格の未治療患者及び前治療再燃患者(AI447031)³⁷⁾
ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、インターフェロン治療が可能な未治療(IFNを含む治療法に適格の未治療)患者を対象として、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル、あるいはテラプレビル、ペグインターフェロン アルファ2b及びリパビリンを24週間投与する比較試験を実施した。主要評価項目である投与終了12週後にHCV RNAが定量下限未満であった患者の割合(SVR12達成割合)は、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル併用投与群では89.1%(106/119例、95%信頼区間:83.5%,94.7%)、テラプレビル、ペグインターフェロン アルファ2b及びリパビリン併用投与群では62.2%(69/111例、95%信頼区間:53.1%,71.2%)であった。

ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者のうち、インターフェロンを含む治療後に再燃した(前治療再燃)患者を対象として、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを24週間併用投与したときのSVR12達成割合は95.5%(21/22例)であった。

表4：SVR達成割合(AI447031)

	IFNを含む治療法に適格の未治療患者	前治療再燃患者	合計
SVR12達成割合	89.1% (106/119)	95.5% (21/22)	90.1% (127/141)
SVR24達成割合	86.6% (103/119)	90.9% (20/22)	87.2% (123/141)

3. 投与前のNS5A耐性置換^aとSVR24達成割合(表5)

	AI447026 ^b		AI447031 ^c		合計
	IFNを含む治療法に不適格の未治療/不耐容患者	前治療無効患者	IFNを含む治療法に適格の未治療患者	前治療再燃患者	
Y93Hなし	95.3% (102/107)	85.7% (66/77)	97.9% (93/95)	93.8% (15/16)	93.6% (276/295)
Y93Hあり	47.6% (10/21)	33.3% (3/9)	17.6% (3/17)	100% (1/1)	35.4% (17/48)
L31 L/M/Vなし	88.1% (111/126)	85.0% (68/80)	86.0% (92/107)	100% (16/16)	87.2% (287/329)
L31 L/M/Vあり ^d	50.0% (1/2)	16.7% (1/6)	80.0% (4/5)	0% (0/1)	42.9% (6/14)

- a: ABI 3730XL DNA Analyzer(ダイレクト シークエンス法)を使用
b: 投与前にアミノ酸配列が得られた214例のSVR24達成割合
c: 投与前にアミノ酸配列が得られた129例のSVR24達成割合

d: AI447026試験ではL31 M/V, AI447031試験ではL31 L/Mが検出された

【薬効薬理】

- 作用機序^{38)~40)}**
ダクラタスビルは、HCV NS5A複製複合体の強力かつ選択的な阻害剤である。HCV NS5Aは、HCVの複製及び細胞内シグナル伝達経路の調節に関与する多機能蛋白である。
- 抗ウイルス活性^{40),41)}**
ダクラタスビルは、HCVレプリコンアッセイにおいて広範なジェノタイプに対して作用を有する。ジェノタイプ1a及び1bに対して、それぞれEC₅₀値が0.003~0.050nmol/L及び0.001~0.009nmol/Lの強力な阻害作用を示した。また、ジェノタイプ2aに対して、EC₅₀値0.034~19nmol/Lの阻害作用を示した。HCVレプリコンアッセイを用いた併用試験において、ダクラタスビルはアスナプレビルやインターフェロンアルファとの併用で相加又は相乗効果を示した。
- 薬剤耐性⁴²⁾**
ジェノタイプ1bのC型慢性肝炎患者を対象にダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを併用投与した臨床試験において、SVR24未達成の患者では、無効時点で、概してダクラタスビルに対する耐性置換(NS5A-Y93及び/又はL31の置換)がアスナプレビルに対する耐性置換(NS3-D168の置換)とともに検出された。HCVレプリコン細胞をダクラタスビル存在下で培養した結果、ダクラタスビルに対する耐性が生じた。遺伝子型解析の結果、NS5Aの1~100番までのアミノ酸にダクラタスビルに対して耐性表現型を示す複数の置換が認められた。ジェノタイプ1bの場合、高頻度に見られた耐性置換はL31及びY93のアミノ酸残基であり、1ヶ所のアミノ酸置換の場合、EC₅₀値は野生型の30倍未満であり、2ヶ所のアミノ酸に置換がある場合(例えばL31V-Y93H)、EC₅₀値は野生型の1000倍超であった。
- 交差耐性^{41),42)}**
ダクラタスビルの耐性置換を有するHCVレプリコンは、アスナプレビル、ペグインターフェロン アルファに対して十分な感受性を有していた。

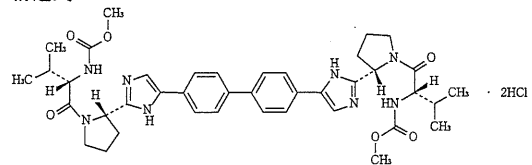
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダクラタスビル塩酸塩(Daclatasvir Hydrochloride)
化学名：Dimethyl N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis[1H-imidazole-5,2-diyl]-[2S]-pyrrolidine-2,1-diyl)[(1S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]] dicarbamate dihydrochloride

分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆ · 2HCl

分子量：811.80

構造式：



性状：ダクラタスビル塩酸塩は白色～黄色の粉末である。水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ダクルインザ錠60mg：14錠(14錠×1)PTP

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- Lok AS et al. N Engl J Med 2012; 366(3) : 216-224.

- 6) Shiozaki T et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 53(4) : 292-300.
- 7) 社内資料：食事の影響を検討した試験
- 8) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象に薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験
- 9) 社内資料：製剤のバイオアベイラビリティ試験
- 10) 社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験
- 11) 社内資料：マスバランス試験
- 12) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験
- 13) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験
- 14) 社内資料：C型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル及びアスナプレビルの併用試験
- 15) 社内資料：ダクラタスビル及びアスナプレビルの併用試験
- 16) Bifano M et al. Antivir Ther. 2013 ; 18(7) : 931-940.(アタザナビル及びリトナビルとの薬物相互作用試験)
- 17) 社内資料：エシタロプラムとの薬物相互作用試験
- 18) Bifano M et al. Antivir Ther. 2013 ; 18(7) : 931-940.(エファビレンツとの薬物相互作用試験)
- 19) 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験
- 20) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 21) Bifano M et al. Clin Drug Investig. 2015 ; 35(5) : 281-289.
- 22) 社内資料：シメプレビルとの薬物相互作用試験
- 23) 社内資料：テラプレビルとの薬物相互作用試験
- 24) Bifano M et al. Antivir Ther. 2013 ; 18(7) : 931-940.(テノホビルとの薬物相互作用試験)
- 25) 社内資料：バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンによる影響を検討した試験
- 26) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験
- 27) Bifano M et al. Antivir Ther. 2014 ; 19(5) : 511-519.
- 28) 社内資料：ノルエチステロンを含む経口避妊薬、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法との薬物相互作用試験
- 29) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 30) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 31) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験
- 32) 社内資料：メサドンの薬物相互作用試験
- 33) 社内資料：ロスバスタチンの薬物相互作用試験
- 34) 社内資料：QTc間隔に関する試験
- 35) Kumada H et al. Hepatology 2014 ; 59(6) : 2083-2091.
- 36) Ikeda K et al. Hepatology Research 2000 ; 18(3) : 252-266.
- 37) 社内資料：C型慢性肝炎未治療患者及び再燃患者を対象とした臨床試験
- 38) Macdonald A. J Gen Virol 2004 ; 85 : 2485-2502.
- 39) 社内資料：作用機序に関する試験
- 40) Gao M et al. Nature 2010 ; 465(7294) : 96-100.
- 41) 社内資料：In vitroにおける効力試験
- 42) Fridell RA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54(9) : 3641-3650.

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
 (住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
 (TEL) 0120-093-507

®：登録商標



製造販売元 **プリストル・マイヤーズ株式会社**
 東京都新宿区西新宿6-5-1

平成28年(2016年)3月 発行

厚生労働科学研究費補助金
未承認薬評価研究事業

厚生労働省 エイズ治療薬研究班

国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬

及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

事務局

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学 臨床検査医学分野

電話 03-3342-6111

