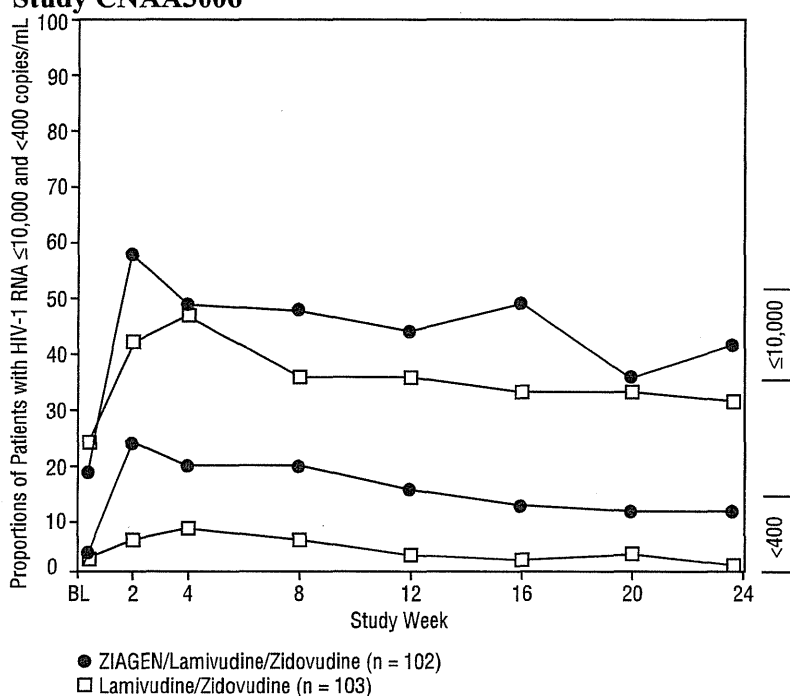


African-American (50%), Hispanic (30%), median age of 5.4 years, baseline CD4 cell percent >15% (median = 27%), and median baseline plasma HIV-1 RNA of 4.6 log₁₀ copies/mL. Eighty percent and 55% of patients had prior therapy with zidovudine and lamivudine, respectively, most often in combination. The median duration of prior nucleoside analogue therapy was 2 years. Proportions of patients with plasma HIV-1 RNA levels ≤10,000 and <400 copies/mL, respectively, through 24 weeks of treatment are summarized in Figure 3.

Figure 3. Proportions of Patients with Plasma HIV-1 RNA ≤10,000 copies/mL or <400 copies/mL Through Week 24 in Study CNA3006^{1,2}



¹Missing data were considered as above the HIV-1 RNA threshold.

²No significant difference was observed at 24 weeks for the ≤10,000 copies/mL threshold.

After 16 weeks of therapy, the median CD4 increases from baseline were 69 cells/mm³ in the group receiving ZIAGEN and 9 cells/mm³ in the control group.

CONTRAINDICATIONS

Abacavir sulfate has been associated with fatal hypersensitivity reactions. ZIAGEN SHOULD NOT BE RESTARTED FOLLOWING A HYPERSENSITIVITY REACTION TO ABACAVIR (see WARNINGS, PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS).

ZIAGEN Tablets and Oral Solution are contraindicated in patients with previously demonstrated hypersensitivity to any of the components of the products (see WARNINGS).

ZIAGEN Tablets and Oral Solution are contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment.

WARNINGS

Hypersensitivity Reaction: Fatal hypersensitivity reactions have been associated with therapy with ZIAGEN. Patients developing signs or symptoms of hypersensitivity (which include fever; skin rash; fatigue; gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain; and respiratory symptoms such as pharyngitis, dyspnea, or cough) should discontinue ZIAGEN as soon as a hypersensitivity reaction is first suspected, and should seek medical evaluation immediately. To avoid a delay in diagnosis and minimize the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, ZIAGEN should be permanently discontinued if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (e.g., acute onset respiratory diseases, gastroenteritis, or reactions to other medications).

ZIAGEN SHOULD NOT be restarted following a hypersensitivity reaction because more severe symptoms will recur within hours and may include life-threatening hypotension and death.

Severe or fatal hypersensitivity reactions can occur within hours after reintroduction of ZIAGEN in patients who have no identified history or unrecognized symptoms of hypersensitivity to abacavir therapy.

When therapy with ZIAGEN has been discontinued for reasons other than symptoms of a hypersensitivity reaction, and if reinitiation of therapy is under consideration, the reason for discontinuation should be evaluated to ensure that the patient did not have symptoms of a hypersensitivity reaction. If hypersensitivity cannot be ruled out, abacavir should NOT be reintroduced. If symptoms consistent with hypersensitivity are not identified, reintroduction can be undertaken with continued monitoring for symptoms of a hypersensitivity reaction. Patients should be made aware that a hypersensitivity reaction can occur with reintroduction of abacavir, and that abacavir reintroduction should be undertaken only if medical care can be readily accessed by the patient or others (see ADVERSE REACTIONS).

In clinical trials, hypersensitivity reactions have been reported in approximately 5% of adult and pediatric patients receiving abacavir. Symptoms usually appear within the first 6 weeks of treatment with ZIAGEN although these reactions may occur at any time during therapy (see PRECAUTIONS: Information for Patients and ADVERSE REACTIONS).

Abacavir Hypersensitivity Reaction Registry: To facilitate reporting of hypersensitivity reactions and collection of information on each case, an Abacavir Hypersensitivity Registry has been established. Physicians should register patients by calling 1-800-270-0425.

Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis: Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination, including abacavir and other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering ZIAGEN to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with ZIAGEN should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

PRECAUTIONS

General: Abacavir should always be used in combination with other antiretroviral agents. Abacavir should not be added as a single agent when antiretroviral regimens are changed due to

loss of virologic response.

Therapy-Experienced Patients: In clinical trials, patients with prolonged prior nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) exposure or who had HIV-1 isolates that contained multiple mutations conferring resistance to NRTIs had limited response to abacavir. The potential for cross-resistance between abacavir and other NRTIs should be considered when choosing new therapeutic regimens in therapy-experienced patients (see MICROBIOLOGY: Cross-Resistance).

Fat Redistribution: Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and “cushingoid appearance” have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

Information for Patients: PATIENTS SHOULD BE ADVISED THAT A MEDICATION GUIDE AND WARNING CARD SUMMARIZING THE SYMPTOMS OF ABACAVIR HYPERSENSITIVITY REACTIONS SHOULD BE DISPENSED BY THE PHARMACIST WITH EACH NEW PRESCRIPTION AND REFILL OF ZIAGEN. THE COMPLETE TEXT OF THE MEDICATION GUIDE IS REPRINTED AT THE END OF THIS DOCUMENT. PATIENTS SHOULD BE INSTRUCTED TO CARRY THE WARNING CARD WITH THEM.

Patients should be advised of the possibility of a hypersensitivity reaction to ZIAGEN that may result in death. Patients developing signs or symptoms of hypersensitivity (which include fever; skin rash; fatigue; gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain; and respiratory symptoms such as sore throat, shortness of breath, or cough) should discontinue treatment with ZIAGEN and seek medical evaluation immediately. **ZIAGEN SHOULD NOT be restarted following a hypersensitivity reaction because more severe symptoms will recur within hours and may include life-threatening hypotension and death.** Patients who have interrupted ZIAGEN for reasons other than symptoms of hypersensitivity (for example, those who have an interruption in drug supply) should be made aware that a severe or fatal hypersensitivity reaction can occur with reintroduction of abacavir. Patients should be instructed not to reintroduce abacavir without medical consultation and that reintroduction of abacavir should be undertaken only if medical care can be readily accessed by the patient or others (see ADVERSE REACTIONS and WARNINGS).

ZIAGEN is not a cure for HIV infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV infection, including opportunistic infections. Patients should remain under the care of a physician when using ZIAGEN. Patients should be advised that the use of ZIAGEN has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV to others through sexual contact or blood contamination.

Patients should be informed that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time.

Patients should be advised that the long-term effects of ZIAGEN are unknown at this time.

ZIAGEN Tablets and Oral Solution are for oral ingestion only.

Patients should be advised of the importance of taking ZIAGEN exactly as it is prescribed.

Drug Interactions: Pharmacokinetic properties of abacavir were not altered by the addition of either lamivudine or zidovudine or the combination of lamivudine and zidovudine. No clinically

significant changes to lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed following concomitant administration of abacavir.

Abacavir has no effect on the pharmacokinetic properties of ethanol. Ethanol decreases the elimination of abacavir causing an increase in overall exposure (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug Interactions).

The addition of methadone has no clinically significant effect on the pharmacokinetic properties of abacavir. In a study of 11 HIV-infected subjects receiving methadone-maintenance therapy (40 mg and 90 mg daily) with 600 mg of ZIAGEN twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased 22% (90% CI 6% to 42%). This alteration will not result in a methadone dose modification in the majority of patients; however, an increased methadone dose may be required in a small number of patients.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: Abacavir was administered orally at 3 dosage levels to separate groups of mice (60 females and 60 males per group) and rats (56 females and 56 males in each group) in carcinogenicity studies. Single doses were 55, 110, and 330 mg/kg/day in mice and 30, 120, and 600 mg/kg/day in rats. Results showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumors. Malignant tumors occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in the liver of female rats. In addition, non-malignant tumors also occurred in the liver and thyroid gland of female rats. These observations were made at systemic exposures in the range of 6 to 32 times the human exposure at the recommended dose (300 mg twice daily). It is not known how predictive the results of rodent carcinogenicity studies may be for humans.

Abacavir induced chromosomal aberrations both in the presence and absence of metabolic activation in an in vitro cytogenetic study in human lymphocytes. Abacavir was mutagenic in the absence of metabolic activation, although it was not mutagenic in the presence of metabolic activation in an L5178Y mouse lymphoma assay. At systemic exposures approximately 9 times higher than that in humans at the therapeutic dose, abacavir was clastogenic in males and not clastogenic in females in an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

Abacavir was not mutagenic in bacterial mutagenicity assays in the presence and absence of metabolic activation.

Abacavir had no adverse effects on the mating performance or fertility of male and female rats at doses of up to 500 mg/kg/day, a dose expected to produce exposures approximately 8-fold higher than that in humans at the therapeutic dose based on body surface area comparisons.

Pregnancy: Pregnancy Category C. Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. Developmental toxicity (depressed fetal body weight and reduced crown-rump length) and increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations were observed when rats were treated with abacavir at doses of 1,000 mg/kg during organogenesis. This dose produced 35 times the human exposure, based on AUC. In a fertility study, evidence of toxicity to the developing embryo and fetuses (increased resorptions, decreased fetal body weights) occurred only at 500 mg/kg/day. The offspring of female rats treated with abacavir at 500 mg/kg/day (beginning at embryo implantation and ending at weaning) showed increased incidence of stillbirth and lower body weights throughout life. In the rabbit, there was no evidence of drug-related developmental toxicity and no increases in fetal malformations at doses up to 700 mg/kg (8.5 times the human exposure at the recommended dose, based on AUC).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ZIAGEN should be used during pregnancy only if the potential benefits outweigh the risk.

Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to ZIAGEN, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263.

Nursing Mothers: The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV infection.

Although it is not known if abacavir is excreted in human milk, abacavir is secreted into the milk of lactating rats. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, **mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving ZIAGEN.**

Pediatric Use: The safety and effectiveness of ZIAGEN have been established in pediatric patients aged 3 months to 13 years. Use of ZIAGEN in these age groups is supported by pharmacokinetic studies and evidence from adequate and well-controlled studies of ZIAGEN in adults and pediatric patients (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics: Special Populations: Pediatric Patients, INDICATIONS AND USAGE: Description of Clinical Studies, WARNINGS, ADVERSE REACTIONS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Geriatric Use: Clinical studies of ZIAGEN did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity Reaction: Fatal hypersensitivity reactions have been associated with therapy with ZIAGEN. Therapy with ZIAGEN SHOULD NOT be restarted following a hypersensitivity reaction because more severe symptoms will recur within hours and may include life-threatening hypotension and death. Patients developing signs or symptoms of hypersensitivity should discontinue treatment as soon as a hypersensitivity reaction is first suspected, and should seek medical evaluation immediately. To avoid a delay in diagnosis and minimize the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, ZIAGEN should be permanently discontinued if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (e.g., acute onset respiratory diseases, gastroenteritis, or reactions to other medications).

Severe or fatal hypersensitivity reactions can occur within hours after reintroduction of ZIAGEN in patients who have no identified history or unrecognized symptoms of hypersensitivity to abacavir therapy (see WARNINGS and PRECAUTIONS: Information for Patients).

When therapy with ZIAGEN has been discontinued for reasons other than symptoms of a hypersensitivity reaction, and if reinitiation of therapy is under consideration, the reason for discontinuation should be evaluated to ensure that the patient did not have symptoms of a hypersensitivity reaction. If hypersensitivity cannot be ruled out, abacavir should NOT be reintroduced. If symptoms consistent with hypersensitivity are not identified, reintroduction can be undertaken with continued monitoring for symptoms of hypersensitivity reaction. Patients should be made aware that a hypersensitivity reaction can occur with reintroduction of abacavir, and that abacavir reintroduction should be undertaken only if medical care can be readily accessed by the patient or others (see WARNINGS).

In clinical studies, approximately 5% of adult and pediatric patients receiving ZIAGEN developed a hypersensitivity reaction. This reaction is characterized by the appearance of symptoms indicating multi-organ/body system involvement. Symptoms usually appear within the first 6 weeks of treatment with ZIAGEN, although these reactions may occur at any time during therapy. Frequently observed signs and symptoms include fever, skin rash, fatigue, and gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain. Other signs and symptoms include malaise, lethargy, myalgia, myolysis, arthralgia, edema, pharyngitis, cough, abnormal chest x-ray findings (predominantly infiltrates, which can be localized), dyspnea, headache, and paresthesia. Some patients who experienced a hypersensitivity reaction were initially thought to have acute onset or worsening respiratory disease. The diagnosis of hypersensitivity reaction should be carefully considered for patients presenting with symptoms of acute onset respiratory diseases, even if alternative respiratory diagnoses (pneumonia, bronchitis, pharyngitis, or flu-like illness) are possible.

Physical findings include lymphadenopathy, mucous membrane lesions (conjunctivitis and mouth ulcerations), and rash. The rash usually appears maculopapular or urticarial but may be variable in appearance. There have been reports of erythema multiforme. Hypersensitivity reactions have occurred without rash.

Laboratory abnormalities include elevated liver function tests, increased creatine phosphokinase or creatinine, and lymphopenia. Anaphylaxis, liver failure, renal failure, hypotension, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure, and death have occurred in association with hypersensitivity reactions. Symptoms worsen with continued therapy but often resolve upon discontinuation of ZIAGEN.

Risk factors that may predict the occurrence or severity of hypersensitivity to abacavir have not been identified.

Therapy-Naive Adults: Selected clinical adverse events with a $\geq 5\%$ frequency during therapy with ZIAGEN 300 mg twice daily, lamivudine 150 mg twice daily, and zidovudine 300 mg twice daily compared with lamivudine 150 mg twice daily and zidovudine 300 mg twice daily from CNAAB3003 are listed in Table 2.

Table 2. Selected Clinical Adverse Events Grades 1-4 ($\geq 5\%$ Frequency) in Therapy-Naive Adults (CNAAB3003) Through 16 Weeks of Treatment

Adverse Event	ZIAGEN/Lamivudine/Zidovudine (n = 83)	Lamivudine/Zidovudine (n = 81)
Nausea	47%	41%
Nausea and vomiting	16%	11%
Diarrhea	12%	11%
Loss of appetite/anorexia	11%	10%
Insomnia and other sleep disorders	7%	5%

Selected clinical adverse events with a $\geq 5\%$ frequency during therapy with ZIAGEN 300 mg twice daily, lamivudine 150 mg twice daily, and zidovudine 300 mg twice daily compared with indinavir 800 mg 3 times daily, lamivudine 150 mg twice daily, and zidovudine 300 mg twice daily from CNAAB3005 are listed in Table 3.

Table 3. Selected Clinical Adverse Events Grades 1-4 (≥5% Frequency) in Therapy-Naive Adults (CNAAB3005) Through 48 Weeks of Treatment

Adverse Event	ZIAGEN/Lamivudine/Zidovudine (n = 262)	Indinavir/Lamivudine/Zidovudine (n = 264)
Nausea	60%	61%
Nausea and vomiting	30%	27%
Diarrhea	26%	27%
Loss of appetite/anorexia	15%	11%
Insomnia and other sleep disorders	13%	12%
Fever and/or chills	20%	13%
Headache	28%	25%
Malaise and/or fatigue	44%	41%

Five subjects in the abacavir arm of study CNAAB3005 experienced worsening of pre-existing depression compared to none in the indinavir arm. The background rates of pre-existing depression were similar in the 2 treatment arms.

Pediatric Patients: Selected clinical adverse events with a ≥5% frequency during therapy with ZIAGEN 8 mg/kg twice daily, lamivudine 4 mg/kg twice daily, and zidovudine 180 mg/m² twice daily compared with lamivudine 4 mg/kg twice daily and zidovudine 180 mg/m² twice daily from CNAAB3006 are listed in Table 4.

Table 4. Selected Clinical Adverse Events Grades 1-4 (≥5% Frequency) in Therapy-Experienced Pediatric Patients (CNAAB3006) Through 16 Weeks of Treatment

Adverse Event	ZIAGEN/Lamivudine/Zidovudine (n = 102)	Lamivudine/Zidovudine (n = 103)
Nausea and vomiting	38%	18%
Fever	19%	12%
Headache	16%	12%
Diarrhea	16%	15%
Skin rashes	11%	8%
Loss of appetite/anorexia	9%	2%

Laboratory Abnormalities: Laboratory abnormalities (anemia, neutropenia, liver function test abnormalities, and CPK elevations) were observed with similar frequencies in the 2 treatment groups in studies CNAAB3003 and CNAAB3006. Mild elevations of blood glucose were more frequent in subjects receiving abacavir. In study CNAAB3003, triglyceride elevations (all grades) were more common on the abacavir arm (25%) than on the placebo arm (11%). In study CNAAB3005, hyperglycemia and disorders of lipid metabolism occurred with similar frequency in the abacavir and indinavir treatment arms.

Other Adverse Events: In addition to adverse events in Tables 2, 3, and 4, other adverse events observed in the expanded access program were pancreatitis and increased GGT.

Observed During Clinical Practice: In addition to adverse events reported from clinical trials, the following events have been identified during use of abacavir in clinical practice.

Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, potential causal connection to abacavir, or a combination of these factors.

Body as a Whole: Redistribution/accumulation of body fat (see PRECAUTIONS: Fat Redistribution).

Skin: Suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported in patients receiving abacavir primarily in combination with medications known to be associated with SJS and TEN, respectively. Because of the overlap of clinical signs and symptoms between hypersensitivity to abacavir and SJS and TEN, and the possibility of multiple drug sensitivities in some patients, abacavir should be discontinued and not restarted in such cases.

There have also been reports of erythema multiforme with abacavir use.

OVERDOSAGE

There is no known antidote for ZIAGEN. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or hemodialysis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

A Medication Guide and Warning Card that provide information about recognition of hypersensitivity reactions should be dispensed with each new prescription and refill. To facilitate reporting of hypersensitivity reactions and collection of information on each case, an Abacavir Hypersensitivity Registry has been established. Physicians should register patients by calling 1-800-270-0425.

ZIAGEN may be taken with or without food.

Adults: The recommended oral dose of ZIAGEN for adults is 300 mg twice daily in combination with other antiretroviral agents.

Adolescents and Pediatric Patients: The recommended oral dose of ZIAGEN for adolescents and pediatric patients 3 months to up to 16 years of age is 8 mg/kg twice daily (up to a maximum of 300 mg twice daily) in combination with other antiretroviral agents.

Dose Adjustment in Hepatic Impairment: The recommended dose of ZIAGEN in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6) is 200 mg twice daily. To enable dose reduction, ZIAGEN Oral Solution (10 mL twice daily) should be used for the treatment of these patients. The safety, efficacy, and pharmacokinetic properties of abacavir have not been established in patients with moderate to severe hepatic impairment, therefore ZIAGEN is contraindicated in these patients.

HOW SUPPLIED

ZIAGEN is available as tablets and oral solution.

ZIAGEN Tablets: Each tablet contains abacavir sulfate equivalent to 300 mg abacavir. The tablets are yellow, biconvex, capsule-shaped, film-coated, and imprinted with "GX 623" on one side with no marking on the reverse side. They are packaged as follows:

Bottles of 60 tablets (NDC 0173-0661-01).

Unit dose blister packs of 60 tablets (NDC 0173-0661-00). Each pack contains 6 blister cards of 10 tablets each.

Store at controlled room temperature of 20° to 25°C (68° to 77°F) (see USP).

ZIAGEN Oral Solution: It is a clear to opalescent, yellowish, strawberry-banana-flavored liquid. Each mL of the solution contains abacavir sulfate equivalent to 20 mg of abacavir. It is packaged in plastic bottles as follows:

Bottles of 240 mL (NDC 0173-0664-00) with child-resistant closure. This product does not require reconstitution.

Store at controlled room temperature of 20° to 25°C (68° to 77°F) (see USP). DO NOT FREEZE. May be refrigerated.

ANIMAL TOXICOLOGY

Myocardial degeneration was found in mice and rats following administration of abacavir for 2 years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 24 times the expected systemic exposure in humans. The clinical relevance of this finding has not been determined.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2003, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

July 2003

RL-2030

MEDICATION GUIDE

ZIAGEN® (z-EYE-uh-jen) (abacavir sulfate) Tablets and Oral Solution

Generic name: abacavir (uh-BACK-ah-veer) sulfate tablets and oral solution

Read the Medication Guide you get each time you fill your prescription for Ziagen. There may be new information since you filled your last prescription.

What is the most important information I should know about Ziagen?

About 1 in 20 patients (5%) who take Ziagen will have a **serious allergic reaction** (hypersensitivity reaction) **that may cause death if the drug is not stopped right away.**

You may be having this reaction if:

- (1) you get a skin rash, or*
- (2) you get 1 or more symptoms from at least 2 of the following groups:*
 - **Fever**
 - **Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal (stomach area) pain**
 - **Extreme tiredness, achiness, generally ill feeling**
 - **Sore throat, shortness of breath, cough**

If you think you may be having a reaction, **STOP taking Ziagen and call your doctor right away.**

If you stop treatment with Ziagen because of this serious reaction, **NEVER take Ziagen (abacavir) again.** If you take Ziagen again after you have had this serious reaction, **you could die within hours.**

Some patients who have stopped taking Ziagen (abacavir) and who have then started taking Ziagen (abacavir) again have had serious or life-threatening allergic (hypersensitivity) reactions. If you must stop treatment with Ziagen for reasons other than symptoms of hypersensitivity, do not begin taking it again without talking to your health care provider. If your health care provider decides that you may begin taking Ziagen again, you should do so only in a setting with other people to get access to a doctor if needed.

A written list of these symptoms is on the Warning Card your pharmacist gives you. Carry this Warning Card with you.

Ziagen can have other serious side effects. Be sure to read the section below entitled "What are the possible side effects of Ziagen?"

What is Ziagen?

Ziagen is a medication used to treat HIV infection. Ziagen is taken by mouth as a tablet or a strawberry-banana-flavored liquid. Ziagen is a medicine called a nucleoside analogue reverse

transcriptase inhibitor (NRTI). Ziagen is only proven to work when taken in combination with other anti-HIV medications. When used in combination with these other medications, Ziagen helps lower the amount of HIV found in your blood. This helps to keep your immune system as healthy as possible so that it can help fight infection.

Ziagen does not cure HIV infection or AIDS. Ziagen has not been studied long enough to know if it will help you live longer or have fewer of the medical problems that are associated with HIV infection or AIDS. Therefore, you must see your health care provider regularly.

Who should not take Ziagen?

Do not take Ziagen if you have ever had a serious allergic reaction (a hypersensitivity reaction) to abacavir (as Ziagen or Trizivir® [abacavir, lamivudine, and zidovudine] Tablets). If you have had such a reaction, return all of your unused Ziagen to your doctor or pharmacist.

Talk to your doctor if you have liver problems, as some patients with liver disease should not take Ziagen.

How should I take Ziagen?

To help make sure that your anti-HIV therapy is as effective as possible, take your Ziagen exactly as your doctor prescribes it. Do not skip any doses.

The usual dosage for adults (at least 16 years of age) is one 300-mg tablet twice a day. You can take Ziagen with food or on an empty stomach.

Adolescents and children 3 months and older can also take Ziagen. Your doctor will tell you if the oral solution or tablet is best for your child. Also, your child's doctor will decide the right dose based on your child's weight and age. Ziagen has not been studied in children under 3 months of age.

If you miss a dose of Ziagen, take the missed dose right away. Then, take the next dose at the usual scheduled time. Do not let your Ziagen run out. The amount of virus in your blood may increase if your anti-HIV drugs are stopped, even for a short time. Also, the virus in your body may become harder to treat.

What should I avoid while taking Ziagen?

Practice safe sex while using Ziagen. Do not use or share dirty needles. Ziagen does not reduce the risk of passing HIV to others through sexual contact or blood contamination.

Talk to your doctor if you are pregnant or if you become pregnant while taking Ziagen. Ziagen has not been studied in pregnant women. It is not known whether Ziagen will harm the unborn child.

Mothers with HIV should not breastfeed their babies because HIV is passed to the baby in breast milk. Also Ziagen can be passed to babies in breast milk and could cause the child to have side effects.

What are the possible side effects of Ziagen?

Life-threatening allergic reaction. Ziagen has caused some people to have a life-threatening reaction (hypersensitivity reaction) that can cause death. How to recognize a possible reaction, and what to do are discussed in "What is the most important information I should know about Ziagen?" at the beginning of this Medication Guide.

Lactic Acidosis and severe liver problems. Ziagen can cause a serious condition called lactic acidosis and, in some cases, this condition can cause death. Nausea and tiredness that don't get better may be symptoms of lactic acidosis. Women are more likely than men to get this rare but serious side effect.

Ziagen can cause other side effects. In studies, the most common side effects with Ziagen were nausea, vomiting, malaise or fatigue, headache, diarrhea, and loss of appetite. Most of these side effects did not cause people to stop taking Ziagen.

Changes in body fat have been seen in some patients taking antiretroviral therapy. These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the trunk. Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time.

This listing of side effects is not complete. Your doctor or pharmacist can discuss with you a more complete list of side effects with Ziagen.

Ask a health care professional about any concerns about Ziagen. If you want more information, ask your doctor or pharmacist for the labeling for Ziagen that was written for health care professionals.

Do not use Ziagen for a condition for which it was not prescribed. Do not give Ziagen to other persons.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2003, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

July 2003

MG-019

This Medication Guide has been approved by the US Food and Drug Administration.



規制区分	処方箋医薬品 [※]
貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス剤

ソバルディ錠400mg

SOVALDI® Tablets 400mg

(ソホスブビル製剤)

注)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)重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者(【薬物動態】の項参照)
- (3)次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

販売名	ソバルディ錠400mg
有効成分・含量 (1錠中)	ソホスブビル 400mg
添加物	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、結晶セルロース、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン及び黄色三二酸化鉄
色・剤形	黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠
外形	GSI 7977
大きさ	長径20mm、短径9mm、厚さ7mm、重さ1236mg
識別コード	GSI・7977

【効能・効果】

セログループ2(ジェノタイプ2)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・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

リバビリンとの併用において、通常、成人にはソホスブビルとして400mgを1日1回、12週間経口投与する。

* 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。併用に当たっては、投与開始前にヘモグロビン量が12g/dL以上であることを確認すること。また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。なお、リバ

ビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

本剤はリバビリンと併用投与するため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、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.相互作用

ソホスブビルはトランスポーター(P糖蛋白(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP))の基質である(【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)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン (テグレートル) フェニトイン (アレビアチン)		
セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		

(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
リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
フェノバルビタール		

3.副作用

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相臨床試験において、140例中61例(43.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例(15.0%)、頭痛7例(5.0%)、倦怠感6例(4.3%)、悪心6例(4.3%)、そう痒症6例(4.3%)等であった。(承認時)

本剤及びリバビリン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

貧血(11.4%)

貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、リバビリンの添付文書に従いリバビリンの用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、リバビリンの投与を中止する場合は、本剤の投与も中止すること。

(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⁽⁵⁾

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_{0-24} 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_{0-24} 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)
				GS	4.53 (3.26~6.30)
タクロリムス ¹²⁾	5 単回	400 単回	16	SOF	0.60 (0.53~0.69)
				GS	1.04 (0.90~1.20)
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	0.97 (0.65~1.43)
				GS	1.13 (0.81~1.57)
エファビレンツ ¹³⁾	600 1日1回	400 単回	16	SOF	0.97 (0.65~1.43)
				GS	1.13 (0.81~1.57)
エムトリシタビド ¹³⁾	200 1日1回	400 単回	16	SOF	1.45 (1.10~1.92)
				GS	1.34 (1.12~1.59)
テノホビルジプロキシルフマル酸塩 ^{b)}	300 1日1回	400 単回	16	SOF	0.97 (0.90~1.05)
				GS	1.24 (1.18~1.30)
ラルテグラビル ¹³⁾	400 1日2回	400 単回	19	SOF	0.81 (0.60~1.10)
				GS	0.94 (0.76~1.16)
リルビリン ¹³⁾	25 1日1回	400 単回	17	SOF	0.77 (0.70~0.84)
				GS	0.84 (0.76~0.92)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	0.87 (0.71~1.08)
				GS	0.95 (0.82~1.09)
リファンピシン ¹⁵⁾	600 1日1回	400 単回	17	SOF	1.09 (0.99~1.20)
				GS	1.03 (0.97~1.08)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	1.21 (0.90~1.62)
				GS	1.09 (0.94~1.27)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	1.06 (0.99~1.14)
				GS	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)
				GS	1.30 ^{c)} (1.00~1.69)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	0.73 ^{c)} (0.65~0.83)
				GS	1.04 ^{c)} (0.89~1.22)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	0.23 (0.19~0.29)
				GS	0.28 (0.24~0.32)
メサドン ¹⁴⁾	維持療法 30~130 1日量	400 1日1回	14	SOF	1.23 (1.14~1.34)
				GS	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 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)
エムトリシタビド 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 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⁾				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 0.180/0.025/ 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/ 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、本剤とリルビリンの併用(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		92.7%(38/41例)	
	IFN不耐容	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、肝細胞内で活性化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、活性化代謝物は、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。活性化代謝物の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⁾。活性化代謝物はヒト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

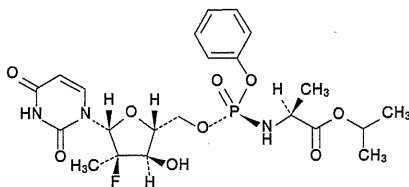
Sofosbuvir (JAN)

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も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。)

抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

ダクラインザ®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

承認番号	22600AMX00764000
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

【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

ダクラインザ錠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
ダクラインザ錠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及び乳糖耐性蛋白(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) フェントイン(アレピアチン) 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		
コピシスチットを含有する製剤		
クラリスロマイシン		
テラプレビル		
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程度の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

本剤及びアスナプ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)

本剤及びアスナプ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、本剤及びアスナプ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と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200mg²³⁾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	1 mg (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100mg²³⁾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

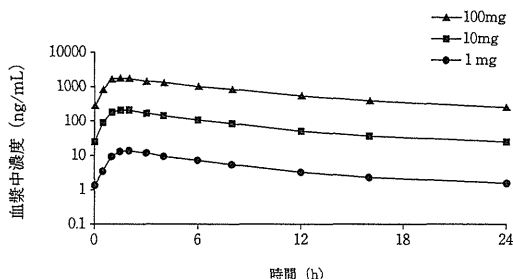


表2：ダクラタスビルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg (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と比べて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⁾

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(1~100mg²³⁾)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CYP3A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100μg²³⁾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30mg²³⁾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)
テノホビルジンプ 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	14	1.00 (0.87, 1.15)	1.05 (0.90, 1.23)
タクロリムス ²¹⁾ 5 mg 単回投与	60mg QD	15	0.94 (0.84, 1.04)	1.01 (0.89, 1.14)
テラプレビル ²³⁾ 500mg BID ^{b)}	20mg QD	14	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.95, 1.09)
テノホビルジンプ 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^{b)}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。