

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 ^a	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バ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)を含む治療法に適切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を含む治療法に適切の未治療)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, ベグインターフェロン アルファ2b及びリバビリンを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, ベグインターフェロン アルファ2b及びリバ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を含む治療法に適切の未治療患者	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を含む治療法に適切の未治療患者	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 I/M/Vなし	88.1% (111/126)	85.0% (68/80)	86.0% (92/107)	100% (16/16)	87.2% (287/329)
L31 I/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 I/Mが検出された

【薬効薬理】

1. 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。

2. 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。

3. 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ヵ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ヵ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。

4. 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, ベ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。

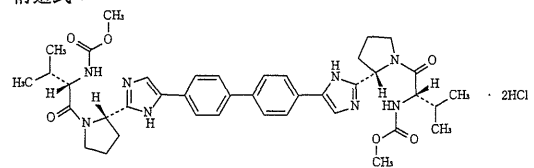
【有効成分に関する理化学的知見】

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

- 1) 社内資料: ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料: ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 3) 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
- 4) 社内資料: 授乳ラットを用いた組織分布試験
- 5) 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：リファンピシンと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、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
- 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：メサドンとの薬物相互作用試験
- 33) 社内資料：ロスバスタチンと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25~27年度 総合研究報告書

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

