

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	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

抗ウイルス剤/HCV NS5A複製複合体阻害剤

ダクルインザ®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

【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、ホスフェニトインナトリウム水和物、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

ダクルインザ錠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
ダクルインザ錠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. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者〔再活性化するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 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。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。



- (4) B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

※※(5) 急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 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) ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン) カルバマゼピン(テグレートル) 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 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。

※※(5) 腎機能障害(頻度不明)：急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(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%以上又は頻度不明	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%)、胆のう炎	血中ビリルビン増加、γ-GTP増加、血中ALP増加
循環器		高血圧

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満
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。

5. 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⁾。〕
- 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⁾。〕

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及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 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。

8. 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。〕

9. 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200mg[®]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100mg[®]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

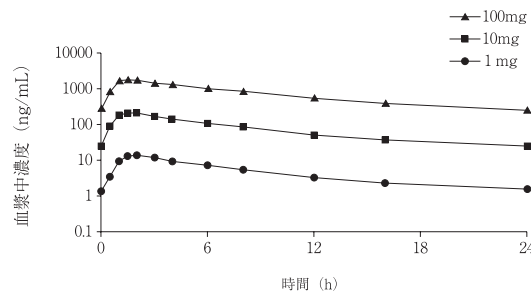


表2: ダクラタスビルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

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(1~100mg[®])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100µg[®]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30mg[®]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の中程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 ^{注)}	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 ^{注)}	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

併用薬の投与量	ダクラタスビルの投与量 ^{注)}	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}
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 ノルゲステメート 0.180/0.215/0.250mg QD	60mg QD	20	1.01 (0.95, 1.07) 1.12 (1.06, 1.17)	1.11 (1.02, 1.20) 1.06 (0.99, 1.14)
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)
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^{注)}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 ^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、ペグインターフェロン アルファ2b及びリバビリンを24週間併用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)

	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	
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 I/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、高頻度にみられた耐性置換はL31及びY93のアミノ酸残基であり、1カ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カ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、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】

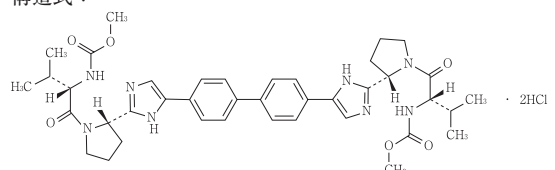
一般名: ダクラタスビル塩酸塩(Daclatasvir Hydrochloride)

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

- 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、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。
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 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

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

東京都新宿区西新宿 6-5-1