

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

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

抗ウイルス剤

ジメンシー®配合錠

Ximency® Combination Tablets

ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠

承認番号	22800AMX00720000
薬価収載	2017年2月
販売開始	2017年2月
国際誕生	2016年12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) 中等度以上(Child-Pugh分類B又はC)の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者[アスナプレビルの血中濃度が上昇する。] (「薬物動態」の項参照)
- (3) 次の薬剤を使用中の患者：イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール(経口剤又は注射剤)、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テラプレビル、リトナビル、アタザナビル硫酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ダルナビルエタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ロピナビル・リトナビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、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、モダフィニル、エファビレンツ、エトラビルン、ネビラピン、ボセンタン水和物、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、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン(「相互作用」の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ジメンシー配合錠			
成分・含量(1錠中)	ダクラタスビル塩酸塩16.5mg(ダクラタスビルとして15mg) アスナプレビル100.0mg ベクラブビル塩酸塩39.6mg(ベクラブビルとして37.5mg)			
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、二酸化ケイ素、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、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三二酸化鉄			
色・剤形	淡緑色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形				
大きさ	長径	短径	厚さ	重さ
	15.3mm	7.2mm	5.6mm	527.5mg
識別コード	BMS 224			

【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〉

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。

【用法及び用量】

通常、成人には1回2錠を1日2回食後に経口投与し、投与期間は12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、本剤の投与中止を検討すること。投与再開の可否は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。
- (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、本剤の投与中止を考慮すること。
- (3) 本剤の有効成分であるダクラタスビル塩酸塩又はアスナプレビルを含む製剤と併用しないこと。

【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)

- (1) クレアチニンクリアランス50mL/min未満の腎機能障害患者[血液透析を行っていない場合、アスナプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- (2) 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) 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、投与中は肝機能検査を毎週実施すること。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。総ビリルビン値が基準値上限5倍又はALT(GPT)値が基準値上限10倍を超えて上昇した場合、もしくは総ビリルビン及びALT(GPT)が基準値上限の2倍及び5倍を超えて同時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。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 動物実験で、ダクラタスビルによる胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等^{1)~3)}、及びベクラブビルによる出生児の低体重^{4)~6)}が報告されており、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、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。
- (3) 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。
- ※(4) 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)
- ※※(5) C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、ワルファリンやタクロリムスの増量、低血糖によりインスリン等の糖尿病治療薬の減量が必要となった症例が報告されており、本剤による抗ウイルス治療に伴い、使用中の併用薬の用量調節が必要になる可能性がある。特にワルファリン、タクロリムス等の肝臓で代謝される治療域の狭い薬剤や糖尿病治療薬を使用している患者に本剤を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、PT-INRや血中薬物濃度、血糖値のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

3. 相互作用

ダクラタスビル：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。

アスナプレビル：CYP3A、P-gp及びOATP1B1の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3及びP-gpの阻害作用及びCYP3A4の誘導作用を有する。

ベクラブビル：CYP3A、P-gp及びBCRPの基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1及び1B3の阻害作用、CYP3A4の誘導作用を有する。〔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
イトラコナゾール(イトリゾール) フルコナゾール(ジフルカン) ホスフルコナゾール(プロジフ) ポリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(経口剤又は注射剤)(フロリード)	本剤の血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照) 肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3Aの阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
クラリスロマイシン(クラリス) エリスロマイシン(エリスロシン)		
ジルチアゼム(ヘルベッサ) ペラパミル塩酸塩(ワソラン)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフェマル酸塩(スタリビルド) エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフェマル酸塩(ゲンボイヤ) ダルナビル エタノール付加物・コビシタット(プレジコビックス) ダルナビル エタノール付加物・コビシタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフェマル酸塩(シムツーザ)	本剤の血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照) 肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3Aの阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
テラプレビル(テラビック)		
リトナビル(ノービア) アタザナビル硫酸塩(レイアタツ) インジナビル硫酸塩エタノール付加物(クリキシバン) サキナビルメシル酸塩(インビラーゼ) ダルナビルエタノール付加物(プリジスタ) ネルフィナビルメシル酸塩(ピラセプト) ホスアンプレナビルカルシウム水和物(レクシヴァ) ロピナビル・リトナビル(カレトラ) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル(ヴィキラックス)	本剤の血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照) 肝胆道系の副作用が増加し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A及び/又はOATP1B1の阻害作用により、本剤の代謝及び/又は本剤の肝臓への取り込みが阻害される。
リファンピシン(リファジン) リファブチン(ミコブチン)	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CYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
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)		
モダフィニル(モディオダール)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファピレンツ (ストックリン) エトラピリン(インテレンス) ネビラピン(ピラミューン)	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CYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
ボセンタン水和物(トラクリア) セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート)含有食品		
シクロスポリン(サンディミュン)	アスナブレピルの血中濃度が上昇するおそれがある。 アスナブレピルの肝臓への取り込みが減少し、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。	シクロスポリンのOATP1B1の阻害作用によりアスナブレピルの肝臓への取り込みが阻害される。
フレカイニド(タンボコール) プロパフェノン(プロノン)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	アスナブレピルのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤(治療域が狭いCYP2D6の基質)の代謝が阻害される。

(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
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。「薬物動態」の項参照	本剤のOATP1B1及びB3、BCRP阻害作用により、ロスバスタチンの肝臓への取り込み、肝臓及び腸からの排泄が阻害される。
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ので、注意すること。「薬物動態」の項参照	本剤のOATP1B1及びB3阻害作用により、これらの薬剤の肝臓への取り込みが阻害される。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩 メトプロロール	これらの薬剤の血中濃度が上昇する。「薬物動態」の項参照 本剤とこれらの薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。	アスナブレピルのCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
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及び/又は排泄が阻害される。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下するので、注意すること。「薬物動態」の項参照	本剤のCYP3A4誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。
オメプラゾール エシタロプラム セルトラリン	これらの薬剤の血中濃度が低下するので、注意すること。「薬物動態」の項参照	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エチニルエストラジオール含有製剤(経口避妊薬)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。「薬物動態」の項参照	本剤のCYP3A4の誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝が促進される。

4. 副作用

国内臨床試験において、217例中123例(56.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)増加50例(23.0%)、AST(GOT)増加42例(19.4%)、好酸球増加症37例(17.1%)、発熱36例(16.6%)、高ビリルビン血症32例(14.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害、肝不全：ALT(GPT)増加(13.8%^{注1)}、AST(GOT)増加(9.2%^{注1)}、高ビリルビン血症(5.5%^{注2)}、胆のう障害(2.3%)、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(頻度不明^{注3)})に至ることがある。発熱等の症状が認められた場合には、肝機能検査等を行うなど患者の状態を十分に観察すること。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。「重要な基本的注意」の項参照
- 多形紅斑(1.4%)：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(2.8%)：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^{注3)})：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。

注1)基準値上限5倍超、注2)基準値上限2.5倍超、注3)ダクラタスビル及びアスナブレピルの2剤併用療法で自発報告された副作用

- ※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	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
皮膚			そう痒症	発疹
血液		好酸球増加症(17.1%)	リンパ球減少症	貧血、好中球減少症
全身		発熱(16.6%)	倦怠感	疲労
精神神経系			頭痛	
消化器			食欲減退、下痢	上腹部痛、悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、消化不良
腎臓				血中クレアチニン増加
肝臓胆管系		ALT(GPT)増加(23.0%)、AST(GOT)増加(19.4%)、高ビリルビン血症(14.7%)		γ-GTP増加、血中ALP増加、胆のう炎
筋骨格系				関節痛、筋肉痛

頻度 種類	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
その他			血中アルブミン減少、CRP増加、血中尿酸増加、リパーゼ増加

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、ダクラタスビルの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)~3)}。ベクラブピルの臨床用量におけるヒト曝露量の85倍(ラット)及び29倍(ウサギ)に相当する曝露量で出生児の低体重が認められている。ヒト曝露量の13倍(ラット)及び12倍(ウサギ)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^{4)~6)}。]
- 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⁷⁾。]

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。本剤の成分はいずれも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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度及び薬物動態パラメータ

- 健康成人における薬物動態(日本人のデータ)^{8),9)}
ダクラタスビル：

健康成人男性に、空腹時にダクラタスビル1、10及び100mg¹⁰⁾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。

表1：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)

アスナブレビル：

健康成人男性に、空腹時にアスナブレビルの硬カプセル200、400及び600mg¹⁰⁾を1日2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1.79~2.38であった。

表2：アスナブレ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	200mg(6例)		400mg(6例)		600mg(6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
C _{max} (ng/mL)*	123.0 (34)	310.2 (65)	139.2 (69)	624.9 (63)	277.3 (46)	889.0 (62)
AUC(TAU) (ng·h/mL)*	450.1 (24)	804.1 (34)	569.3 (60)	1357.0 (52)	1028.4 (41)	2229.6 (54)
C _{min} (ng/mL)*	12.0 (39)	10.1 (47)	12.0 (46)	9.4 (56)	19.4 (30)	14.9 (49)
T _{max} (h)**	2.50 (2.5, 3.0)	2.50 (2.0, 4.0)	2.75 (2.0, 4.0)	2.25 (1.5, 3.0)	3.00 (2.5, 4.0)	2.50 (1.5, 3.0)

*：幾何平均値(変動係数)，**：中央値(最小値，最大値)

ベクラブビル：

健康成人男性に、空腹時にベクラブビル75、150及び300mg¹⁰⁾を1日2回15日間反復経口投与したとき、投与7日目までに定常状態に達した。AUC(TAU)の累積係数は0.58~0.85であった。

表3：ベクラブ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	75mg(8例)		150mg(8例)		300mg(8例)	
	1日目	15日目***	1日目	15日目	1日目	15日目
C _{max} (ng/mL)*	1016 (28)	1073 (26)	2450 (19)	2082 (29)	5652 (23)	4370 (18)
AUC(TAU) (ng·h/mL)*	6698 (29)	5753 (20)	15519 (29)	11158 (39)	36654 (19)	21104 (19)
C _{min} (ng/mL)*	218 (38)	101 (34)	601 (67)	194 (100)	1216 (26)	262 (49)
T _{max} (h)**	3.00 (2.0, 4.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.75 (1.5, 5.0)	1.50 (1.0, 4.0)	3.00 (2.0, 5.0)	1.50 (1.0, 3.0)

*：幾何平均値(変動係数)，**：中央値(最小値，最大値)，***：7例

(2) 食事の影響(外国人のデータ)¹⁰⁾

健康成人を対象に本剤(ダクラタスビル30mg、アスナブレビル200mg、ベクラブビル75mg)を高脂肪食(942kcal、脂肪62.4g)又は低脂肪食(336kcal、脂肪5.1g)摂取後に単回投与したとき、空腹時に投与した場合に比べてアスナブレビルのAUCは約2~3倍に増加した。ダクラタスビル及びベクラブビルについては、バイオアベイラビリティに与える臨床的に意味のある影響はなかった。

表4：本剤を空腹時、低脂肪食及び高脂肪食摂取後に単回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	空腹時 (23例)		低脂肪食摂取後 (23例)		高脂肪食摂取後 (24例)	
	C _{max} (ng/mL)	AUC (INF) (ng·h/ mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (INF) (ng·h/ mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (INF) (ng·h/ mL)
ダクラタス ビル	839 (30)	8666 (36)	834 (27)	8970 (35)	702 (45)	7309 (38)
アスナブレ ビル	102 (108)	559 (67)	272 (66)	1075 (42)	445 (97)	1703 (57)
ベクラブピ ル	1383 (28)	9914 (42)	1579 (24)	10464 (38)	1750 (36)	11071 (37)

幾何平均値(変動係数)

2. 分布(外国人のデータ)^{11)~16)}

C型慢性肝炎患者又は健康成人におけるダクラタスビル、アスナブレビル及びベクラブビルの血漿蛋白結合率は約99%であった。健康成人にダクラタスビル、アスナブレビル及びベクラブビル100μgを静脈投与したときの定常状態時の分布容積(V_{ss})はそれぞれ47L、194L及び36Lであった。

3. 代謝・排泄(外国人のデータ)^{17)~20)}

ダクラタスビル：ダクラタスビルは主に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)。

アスナブレビル：アスナブレビルは主にCYP3Aを介して代謝されることが示されている。健康成人に[¹⁴C]標識アスナブレビルを単回経口投与したとき、総放射能の84%が糞便中に回収され(主に代謝物、未変化体：7.5%)、1%未満が尿中に回収された(主に代謝物)。血漿中に循環している放射能のうち、大部分が未変化体として存在し、代謝物はわずかであった。また、いずれの代謝物もアスナ

プレビル反復投与後の未変化体及び代謝物の総曝露量の10%未満であった。

ベクラブビル：ベクラブビル及びBMS-794712は主にCYP3A4で代謝されることが示されている。健康成人にベクラブビルを反復投与したときの定常状態におけるBMS-794712のAUCは、未変化体AUCの25%～30%であった。

健康成人に¹⁴C標識ベクラブビルを単回経口投与したとき、総放射能の89%が糞便中に回収され(主に代謝物、未変化体：6.9%)、1%未満が尿中に回収された(主に代謝物)。血漿中に循環している放射能のうち、大部分が未変化体及びBMS-794712であった。

4. 肝機能障害患者(外国人のデータ)^{21)~23)}

ダクラタスビル：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として、ダクラタスビル30mg^{3b)}を単回経口投与した。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。

アスナプレビル：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として、アスナプレビルの硬カプセル200mgを1日2回7日間反復投与した。軽度(Child-Pugh分類A)の肝機能障害被験者ではアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響は小さかった。アスナプレビルの定常状態におけるAUC及びC_{max}は、肝機能が正常な被験者に比べて中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者ではそれぞれ9.8倍及び5.0倍、重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害被験者ではそれぞれ32.1倍及び22.9倍に著しく上昇した。

ベクラブビル：肝硬変を有さないC型慢性肝炎患者及び肝硬変患者(Child-Pugh分類A)に単一成分の錠剤として、ダクラタスビル30mg、アスナプレビル200mg及びベクラブビル75mgを1日2回12週間投与したとき、投与14日目におけるベクラブビルのAUC及びC_{max}は、C型慢性肝炎患者及び肝硬変患者でそれぞれ8304 (ng・h/mL)及び9711 (ng・h/mL)、1375 (ng/mL)及び1381 (ng/mL)であり、肝硬変の有無で大きな差はみられなかった。

5. 腎機能障害患者(外国人のデータ)¹⁵⁾

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として、本剤及びベクラブビル75mgを1日2回反復投与したときの薬物動態を評価した。血液透析を行っていない重度の腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較してアスナプレビルのAUCが約2倍に増加した。

表5：薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響(腎機能が正常な被験者のAUCに対する幾何平均値比)

腎障害の重症度 (CLcr: mL/min)	軽度 (60~90未満) ^{a,c} 8例	中等度 (30~60未満) ^{a,c} 7例	重度 (30未満) ^{a,c} 8例	末期腎不全 透析あり	
				透析 直後 ^{a,d} 8例	透析 2日後 ^{b,d} 8例
ダクラタスビル (90%信頼区間)	1.22 (1.09, 1.37)	1.50 (1.33, 1.68)	1.65 (1.47, 1.86)	1.00 (0.76, 1.33)	1.00 (0.76, 1.32)
アスナプレビル (90%信頼区間)	1.33 (1.11, 1.59)	1.76 (1.47, 2.11)	2.03 (1.69, 2.43)	0.84 (0.52, 1.35)	0.67 (0.42, 1.08)
ベクラブビル (90%信頼区間)	1.28 (1.14, 1.45)	1.65 (1.45, 1.86)	1.86 (1.65, 2.11)	1.03 (0.75, 1.40)	1.01 (0.75, 1.38)

CLcr：クレアチニンクリアランス

a：本剤及びベクラブビル75mgを1日2回反復投与時の10日

目における薬物動態パラメータ

b：本剤及びベクラブビル75mgを1日2回反復投与時の12日

目における薬物動態パラメータ

c：腎機能が正常な被験者(8例)並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者より得られた結果を用いて回帰分析より推定

d：腎機能が正常な被験者(8例)に対する末期腎不全被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値比

6. 相互作用

(1) *in vitro*試験成績¹⁷⁾

ダクラタスビル、アスナプレビル及びベクラブビルはCYP3A及びP-gpの基質である。アスナプレビルは、CYP2D6を阻害した[IC₅₀: 5.7µmol/L, K_i

(時間依存的阻害): 6.62µmol/L]。アスナプレビル及びベクラブビルはCYP3Aの誘導剤である。ダクラタスビル、アスナプレビル及びベクラブビルは、OATP1B1(IC₅₀:それぞれ2.3, 0.3及び3.8µmol/L)、OATP1B3(IC₅₀:それぞれ5.7, 3.0及び1.6µmol/L)及びBCRP(IC₅₀:それぞれ10.9, 50超(最高試験濃度50µmol/Lでの阻害率: 36%)及び2.3µmol/L)を阻害した。OATP1B1は、アスナプレビルの肝臓への取り込みに関与する。

(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、アスナプレビル又はベクラブビルの薬物動態に及ぼす影響>^{24)~27)}

併用薬の 投与量(mg)	DCV/ASV/BCVの 投与量 (mg)	例数	DCV/ASV/BCV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}
ケトコナゾール 200 BID	ASV: 200 BID	19	9.65 (8.64, 10.77)	6.92 (5.92, 8.09)
			3.00 (2.62, 3.44)	1.57 (1.31, 1.88)
リトナビル 100 単回	ASV: 10(懸濁液) 単回(空腹時)	6	4.81 (4.01, 5.77)	5.22 (2.83, 9.61)
	BCV: 100 単回	6	12.1 (9.03, 16.13)	2.03 (1.68, 2.46)
リファンピシ ン 600 単回	ASV: 200 単回(空腹時)	20	14.81 (11.22, 19.53)	21.11 (14.27, 31.24)
リファンピシ ン 600 QD	ASV: 600 BID	20	0.79 (0.56, 1.09)	0.95 (0.60, 1.50)
	DCV: 60 単回	14	0.21 (0.19, 0.23)	0.44 (0.40, 0.48)
アタザナビル 300 QD リトナビル 100 QD	DCV: 20 QD	14	2.10 ^a (1.95, 2.26)	1.35 ^a (1.24, 1.47)
エファビレンツ 600 QD	DCV: 120 QD	15	0.68 ^a (0.60, 0.78)	0.83 ^a (0.76, 0.92)
シクロスポリン 400 単回	DCV: 60 QD	14	1.40 (1.29, 1.53)	1.04 (0.94, 1.15)
シメプレビル 150 QD	DCV: 60 QD	17	1.96 (1.84, 2.10)	1.50 (1.39, 1.62)
テラプレビル ^b 500 BID	DCV: 20 QD	15	2.32 (2.06, 2.62)	1.46 (1.28, 1.66)
テラプレビル ^b 750 TID	DCV: 20 QD	15	2.15 (1.87, 2.48)	1.22 (1.04, 1.44)
ファモチジン 40 単回	DCV: 60 単回	18	0.82 (0.70, 0.96)	0.56 (0.46, 0.67)
	BCV: 100 単回	6	1.16 (1.01, 1.33)	1.13 (0.93, 1.36)
エシタロプラ ム 10 QD	DCV: 30 BID	18	1.00 (0.93, 1.09)	1.08 (0.99, 1.17)
	ASV: 200 BID		0.92 (0.85, 1.00)	0.96 (0.79, 1.17)
	BCV: 150 BID		0.96 (0.91, 1.02)	1.02 (0.94, 1.11)
セルトラリ ン 50 QD	DCV: 30 BID	23	0.96 (0.93, 0.98)	1.06 (1.02, 1.11)
	ASV: 200 BID		1.02 (0.92, 1.13)	1.11 (0.92, 1.34)
	BCV: 150 BID		0.94 (0.92, 0.97)	1.08 (1.01, 1.16)
オメプラゾール 40 QD	DCV: 60 単回	12	0.84 (0.73, 0.96)	0.64 (0.54, 0.77)
タクロリムス 5 単回	DCV: 60 QD	14	1.05 (1.03, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
テノホビルジ ン プロキシファ ム酸 300 QD	DCV: 60 QD	20	1.10 (1.01, 1.21)	1.06 (0.98, 1.15)

DCV：ダクラタスビル、ASV：アスナプレビル、

BCV：ベクラブビル

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、TID：1日3回投与

a：投与量により補正

b：日本人データ

<本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響>^{9),30)~33),36),38)~44)}

併用薬の 投与量(mg)	DCV/ASV/BCVの 投与量(mg)	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}
カフェイン 200 単回	30/200/75 BID	20	0.96 (0.90, 1.01)	0.97 (0.93, 1.02)
メトプロロール 50 単回	30/200/75 BID	20	1.71 (1.49, 1.97)	1.40 (1.20, 1.64)
モンテルカ スト 10 単回	30/200/75 BID	20	0.92 (0.88, 0.97)	1.01 (0.95, 1.08)

併用薬の 投与量(mg)	DCV/ASV/BCVの 投与量(mg)	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}
フルビプロフェン 50 単回	30/200/75 BID	20	0.90 (0.87, 0.93)	0.94 (0.88, 0.99)
オメプラゾール 40 単回	30/200/75 BID	18	0.48 (0.39, 0.59)	0.57 (0.42, 0.78)
ミダゾラム 5 単回	30/200/75 BID	20	0.53 (0.47, 0.60)	0.57 (0.50, 0.65)
	BCV 150 BID	16	0.50 ^a (0.45, 0.57)	0.66 ^a (0.57, 0.76)
	BCV 300 BID	16	0.44 ^a (0.40, 0.48)	0.52 ^a (0.47, 0.57)
ジゴキシン 0.25 単回	30/200/75 BID	20	1.23 ^b (1.17, 1.30)	1.23 (1.12, 1.35)
プラバスタチン 40 単回	30/200/75 BID	20	1.68 (1.43, 2.00)	2.01 (1.63, 2.47)
ロスバスタチン 10 単回	30/200/150 BID	18	2.96 (2.54, 3.46)	9.13 (7.60, 10.98)
エシタロプラム 10 QD	30/200/150 BID	18	0.65 (0.61, 0.69)	0.68 (0.64, 0.73)
セルトラリン 50 QD	30/200/150 BID	23	0.62 (0.60, 0.65)	0.68 (0.65, 0.71)
メサドン 40~120 QD	30/200/150 BID	16	0.75 ^c (0.64, 0.87)	0.66 ^c (0.53, 0.81)
ブプレノルフィン (BN) ナロキソン(NX) 8/2~24/6 QD	30/200/150 BID	16	BN 0.92 ^c (0.81, 1.05)	BN 0.76 ^c (0.65, 0.90)
			NX 1.38 ^c (0.82, 2.32)	NX 0.77 ^c (0.43, 1.35)
経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール(EE) ノルエチステロン (NE) 0.020/1, 0.030/1.5 QD	30/200/150 BID	22	EE 0.85 ^c (0.79, 0.90)	EE 1.09 ^c (1.01, 1.18)
			NE 0.94 ^c (0.83, 1.05)	NE 0.79 ^c (0.71, 0.88)
経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール(EE) 0.035 QD ノルゲステマト 0.180/0.215/0.250 QD	ASV 600 BID	17	EE 0.72 (0.67, 0.78)	EE 0.75 (0.67, 0.85)
			ノルエルゲスト ロミン 0.66 (0.62, 0.70)	ノルエルゲスト ロミン 0.71 (0.65, 0.77)
経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール(EE) 0.035 QD ノルゲステマト 0.180/0.215/0.250 QD	DCV 60 QD	20	EE 1.01 (0.95, 1.07)	EE 1.11 (1.02, 1.20)
			ノルエルゲスト ロミン 1.12 (1.06, 1.17)	ノルエルゲスト ロミン 1.06 (0.99, 1.14)
			ノルゲステレル 1.12 (1.02, 1.23)	ノルゲステレル 1.07 (0.99, 1.16)
デキストロメトル ファン 30 単回	ASV 200 BID	17	3.94 ^d (3.09, 5.03)	2.72 (2.10, 3.53)
シクロスポリン 400 単回	DCV 60 QD	14	1.03 (0.97, 1.09)	0.96 (0.91, 1.02)
シメプレビル 150 QD	DCV 60 QD	24	1.44 (1.32, 1.56)	1.39 (1.27, 1.52)
タクロリムス 5 単回	DCV 60 QD	14	1.00 (0.87, 1.15)	1.05 (0.90, 1.23)
テラプレビル ^e 500 BID	DCV 20 QD	15	0.94 (0.84, 1.04)	1.01 (0.89, 1.14)
テラプレビル ^e 750 TID	DCV 20 QD	14	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.95, 1.09)
テノホビルジソブ ロキシマール酸 300 QD	DCV 60 QD	20	1.10 (1.05, 1.15)	0.95 (0.89, 1.02)
ロサルタン 25 単回	ASV 200 BID	18	0.89 (0.81, 0.98)	1.63 (1.35, 1.97)

DCV：ダクラタスビル、ASV：アスナプレビル、
BCV：ベクラブビル
QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、TID：1日3回投与
a：日本人及び外国人データの統合解析
b：19例
c：投与量により補正
d：16例
e：日本人データ

7. 心電図に及ぼす影響(外国人のデータ)^{45)~47)}

健康成人を対象に各薬剤が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

スビル単回投与(60mg及び180mg)⁴⁸⁾、アスナプレビル反復投与(軟カプセル300mgを1日2回投与)⁴⁹⁾又はベクラブビル反復投与(600mgを1日1回2日間経口投与した後、第3日に900mgを投与)⁴⁹⁾では、プラセボで調整したQTc(Fridericiaの補正)に統計学的に有意な変化はなかった。また、ダクラタスビル、アスナプレビル、ベクラブビル及びその代謝物(BMS-794712及びBMS-948158)の血漿中濃度とQTc変化との間に明らかな相関はなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、1回2錠(ダクラタスビル30mg、アスナプレビル200mg及びベクラブビル75mg)を1日2回投与である。

【臨床成績】

C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相試験成績⁴⁸⁾

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者(いずれもジェノタイプ1)を対象にDCV/ASV/BCV併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、DCV/ASVの併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(未治療のジェノタイプ1bの患者)及び非盲検対象試験(未治療のジェノタイプ1aの患者及びIFN既治療の患者)を実施した結果は以下のとおりであった(投与期間DCV/ASV/BCV：12週間、DCV/ASV：24週間)。

DCV/ASV/BCV投与のSVR12達成割合は、ジェノタイプ1aの患者では75.0%(3/4例)、ジェノタイプ1bの患者では96.2%(205/213例)であった。

表6：ジェノタイプ1bにおける各患者群のSVR12達成割合

	未治療		IFN既治療
	DCV/ASV/BCV群	DCV/ASV群	
全体	96.0% (143/149)	86.7% (65/75)	96.9% (62/64)
C型慢性肝炎	95.9% (118/123)	85.2% (52/61)	97.7% (43/44)
代償性肝硬変*	96.2% (25/26)	92.9% (13/14)	95.0% (19/20)

% (例数)

*：肝硬変は肝生検、フィブロスキャン(>14.6kPa)又は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⁴⁹⁾により判定された。

表7：ジェノタイプ1bにおける投与開始前のNS5A耐性変異別のSVR12達成割合

	DCV/ASV/BCV群*	
	変異あり	変異なし
Y93	91.4% (32/35)	97.7% (173/177)
L31	100% (4/4)	96.6% (201/208)
Y93又はL31	92.3% (36/39)	97.7% (169/173)

% (例数)

*：評価対象症例は追跡不能の1例除く212例
Y93及びL31両方に変異ありの患者はいなかった
耐性変異はダイレクトシークエンス法にて測定

【薬効薬理】

1. 作用機序

ダクラタスビル：HCV複製に必要なHCV複製複合体を構成する多機能蛋白NS5Aの阻害剤であり、NS5A蛋白の機能を阻害することによりHCV複製を阻害する。

アスナプレビル：HCV複製に必要なHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の阻害剤であり、ウイルスの複製に必要な成熟したウイルス蛋白産生のためのHCVポリ蛋白プロセッシングを阻害する。

ベクラブビル：HCV複製に必要なHCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼの非核酸系阻害剤であり、NS5Bポリメラーゼのthumb site 1に結合し、RNAの合成開始を阻害する。

2. 抗ウイルス活性^{50)~52)}

ダクラタスビル、アスナプレビル及びベクラブビルは異なるHCV蛋白(NS5A、NS3/4Aプロテアーゼ及びNS5Bポリメラーゼ)を阻害する。HCVレプリコン細胞を用いたこれら阻害剤の併用試験において、抗ウイルス活性の相加又は相乗作用が認められた。

ダクラタスビル：ジェノタイプ1b及び1aのHCVレプリコンに対してそれぞれEC₅₀値0.001~0.009nmol/L及び0.003~0.050nmol/Lの阻害作用を示した。

アスナプレビル：ジェノタイプ1b及び1aのNS3/4Aプロテアーゼ複合体に対してそれぞれ0.3nmol/L及び0.7

～1.8nmol/LのIC₅₀値を示した。また、ジェノタイプ1b及び1aのHCVレプリコンに対しEC₅₀値1.2nmol/L及び4nmol/Lの阻害作用を示した。

ベクラブビル：ジェノタイプ1b及び1aのNS5Bポリメラーゼに対してそれぞれ4.2nmol/L及び3.3nmol/LのIC₅₀値を示した。また、ジェノタイプ1b及び1aのHCVレプリコンに対してそれぞれEC₅₀値3.5～9.5nmol/L及び1.6～5.3nmol/Lの阻害作用を示した。

3. 薬剤耐性^{51),53),54)}

HCVレプリコン細胞アッセイにおいて、ダクラタスビル、アスナプレビル又はベクラブビルの単剤適用では耐性が発現したが、これら3剤の併用により抗HCV効果及び耐性発現の顕著な抑制がみられた。

ダクラタスビル：ダクラタスビルに対して耐性が生じたHCVレプリコン細胞の遺伝子型解析の結果、NS5Aの1～100番までのアミノ酸に複数の置換が認められた。ジェノタイプ1bの場合、L31及びY93に高頻度に耐性置換が認められた。1カ所のアミノ酸置換の場合(例えばY93H)、これらの置換を導入したレプリコンのEC₅₀値は野生型の30倍未満であった。また、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。

アスナプレビル：アスナプレビルに対して耐性が生じたHCVレプリコン細胞の遺伝子型解析の結果、NS3プロテアーゼのD168のA、G、H、V又はYへの置換が確認された。これらの置換を導入したジェノタイプ1bのレプリコンに対するEC₅₀値は野生型の16～280倍であった。

ベクラブビル：ベクラブビルに対して耐性が生じたHCVレプリコン細胞の遺伝子型解析の結果、NS5BポリメラーゼのP495に置換が認められた。P495はジェノタイプ1aではS、A、L、Tに、ジェノタイプ1bではS、A、Lに置換された。これらの置換を導入したレプリコンのEC₅₀値は野生型の15～64倍であった。概して、レプリコンの複製効率率は耐性の程度と逆相関であった。

4. 交差耐性^{51),53)}

ダクラタスビル、アスナプレビル又はベクラブビルの各薬剤に対する耐性置換を有するHCVレプリコン細胞は、ペグインターフェロンアルファ及び作用機序の異なる抗HCV剤に対して十分な感受性を有していた[例えば、NS5Aの耐性関連変異体はNS3/4プロテアーゼ阻害剤及びNS5Bポリメラーゼ阻害剤(核酸系及び非核酸系)に感受性を示す]。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ダクラタスビル塩酸塩

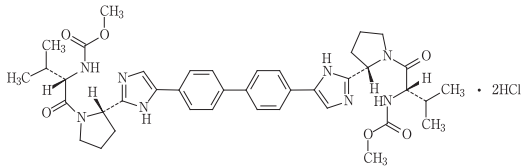
一般名：ダクラタスビル塩酸塩
(Daclatasvir Hydrochloride)

化学名：Dimethyl *N,N'*-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis[1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]] [(1*S*)-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。

2. アスナプレビル

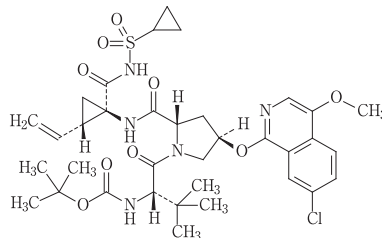
一般名：アスナプレビル(Asunaprevir)

化学名：1,1-Dimethylethyl [(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-(7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl)oxy]-2-[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl] carbamoyl] pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl] carbamate

分子式：C₃₅H₄₆ClN₅O₉S

分子量：748.29

構造式：



性状：アスナプレビルは白色～微黄白色の粉末である。アセトニトリル又はジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

3. ベクラブビル塩酸塩

一般名：ベクラブビル塩酸塩

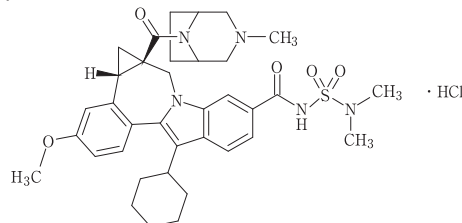
(Beclabuvir Hydrochloride)

化学名：(4*b*,5*a*,*R*)-12-Cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5-[[3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl]-4*b*,5*a*,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride

分子式：C₃₆H₄₈N₅O₅S · HCl

分子量：696.30

構造式：



性状：ベクラブビル塩酸塩は白色～微黄白色の粉末である。*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、使用症例の全例を対象とした使用成績調査を実施することにより、患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ジメンシー配合錠：56錠(8錠×7)PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：ダクラタスビルのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：ダクラタスビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 3) 社内資料：ダクラタスビルの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：ベクラブビルのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 5) 社内資料：ベクラブビルのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 6) 社内資料：ベクラブビルの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
- 7) 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- 8) Shiozaki T et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015; 53(4) : 292-300.
- 9) 社内資料：ベクラブビルの反復投与試験
- 10) 社内資料：食事の影響試験
- 11) 社内資料：ダクラタスビルの薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験
- 12) 社内資料：ダクラタスビルのバイオアベイラビリティ試験
- 13) 社内資料：アスナプレビルの薬物動態及び抗ウイルス効果を検討した試験

- 14)社内資料：アスナブレビルのバイオアベイラビリティ試験
- 15)社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
- 16)社内資料：ベクラブビルのバイオアベイラビリティ試験
- 17)社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験
- 18)社内資料：ダクラタスビルのマスバランス試験
- 19)社内資料：アスナブレビルのマスバランス試験
- 20)社内資料：ベクラブビルのマスバランス試験
- 21)社内資料：ダクラタスビルの肝機能障害患者における薬物動態試験
- 22)Eley T et al. Antivir Ther. 2015 ; 20(1) : 29-37.
- 23)社内資料：ベクラブビルの海外第2相臨床試験
- 24)社内資料：アスナブレビルとケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 25)社内資料：ダクラタスビルとケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 26)社内資料：アスナブレビルの薬物動態試験
- 27)社内資料：ベクラブビルの薬物動態試験
- 28)社内資料：アスナブレビルとリファンピシンの薬物相互作用試験
- 29)社内資料：ダクラタスビルとリファンピシンの薬物相互作用試験
- 30)Bifano M et al. Antivir Ther. 2013 ; 18(7) : 931-940.(ダクラタスビルとアタザナビル及びリトナビル、エファビレンツ、テノホビルとの薬物相互作用試験)
- 31)Bifano M et al. Clin Drug Investig. 2015 ; 35(5) : 281-289.(ダクラタスビルとシクロスポリン、タクロリムスとの薬物相互作用試験)
- 32)社内資料：ダクラタスビルとシメプレビルとの薬物相互作用試験
- 33)社内資料：ダクラタスビルとテラプレビルとの薬物相互作用試験
- 34)社内資料：ダクラタスビルのバイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響を検討した試験
- 35)社内資料：ベクラブビルのバイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響を検討した試験
- 36)社内資料：エシタロプラム又はセルトラリンとの薬物相互作用試験
- 37)社内資料：ダクラタスビルとオメプラゾールとの薬物相互作用試験
- 38)社内資料：カクテル基質との薬物相互作用試験
- 39)社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 40)社内資料：メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験
- 41)社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 42)社内資料：アスナブレビルと経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 43)社内資料：アスナブレビルとカクテル基質との薬物相互作用試験
- 44)Bifano M et al. Antivir Ther. 2014 ; 19(5) : 511-519.(ダクラタスビルと経口避妊薬との薬物相互作用試験)
- 45)社内資料：ダクラタスビルのThorough QT試験
- 46)社内資料：アスナブレビルのThorough QT試験
- 47)社内資料：ベクラブビルのThorough QT試験
- 48)社内資料：国内第3相臨床試験
- 49)Ikeda K et al. Hepatology Research 2000 ; 18(3) : 252-266.
- 50)Gao M et al. Nature 2010 ; 465(7294) : 96-100.
- 51)社内資料：In vitro有効性試験
- 52)McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56(10) : 5387-5396.
- 53)Fridell RA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54(9) : 3641-3650.
- 54)McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56(7) : 3670-3681.

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 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
プリストル・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