



福県医発第 3350 号（地）

平成 29 年 3 月 11 日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会

会 長 松 田 峻一良

（ 公 印 省 略 ）

肝炎治療特別促進事業におけるジメンシー配合錠及び
ベムリディ錠の取扱いについて

日本医師会から標記の件について情報提供がありました。

本件は、昨年 12 月 19 日付けで製造販売が承認された C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療薬であるジメンシー配合錠（一般名：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）及び B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤であるベムリディ錠（一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠）について、平成 29 年 2 月 15 日付けで薬価収載、保険適用となったことから、標記事業における C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療及び B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療としてそれぞれ助成対象に含まれることになったものであります。

なお、これに伴う肝炎治療特別促進事業実施要綱等の改正はありません。

また、両製剤による治療に対する肝炎治療受給者証の交付申請については、本年 3 月 31 日までに申請のあったものについて、2 月 15 日（保険適用日）まで遡及して取り扱って差し支えないとしております。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了解いただき、貴会会員への周知方ご高配賜りますようお願い申し上げます。

小郡三井医師会より

地域保健担当理事 淡河喜雄
会長 白石恒明

(地Ⅲ245F)
平成29年2月17日

都道府県医師会
担 当 理 事 殿

日本医師会常任理事
羽 鳥 裕

肝炎治療特別促進事業におけるジメンスー配合錠及びベムリディ錠の取扱いについて

標記の件につきまして、厚生労働省健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室より各都道府県衛生主管部（局）宛、別添の事務連絡がなされ、本会に対しても情報提供がありました。

本事務連絡は、昨年12月19日付けで製造販売が承認されたC型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療薬であるジメンスー配合錠（一般名：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）及びB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤であるベムリディ錠（一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠）について、平成29年2月15日付けで薬価収載、保険適用となったことから、標記事業におけるC型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療及びB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療としてそれぞれ助成対象に含まれることになったものであります。

なお、これに伴う肝炎治療特別促進事業実施要綱等の改正はありません。

また、両製剤による治療に対する肝炎治療受給者証の交付申請については、本年3月31日までに申請のあったものについて、2月15日（保険適用日）まで遡及して取り扱って差し支えないとしております。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了解いただき、貴会管下郡市区医師会、関係医療機関等に対し、周知方よろしくご高配のほどお願い申し上げます。

(写)

事 務 連 絡

平成 29 年 2 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省健康局がん・疾病対策課
肝炎対策推進室

肝炎治療特別促進事業におけるジメンシー配合錠及びベムリディ錠の
取扱いについて

標記事業につきましては、日頃より御尽力いただき、厚く御礼申し上げます。

今般、昨年 12 月 19 日付けで製造販売が承認された C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療薬であるジメンシー配合錠（一般名：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）及び B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤であるベムリディ錠（一般名：テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠）について、本日付けで薬価収載され、保険適用となりました。

これにより、本事業における C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療及び B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療としてそれぞれ助成対象に含まれることとなりますので、ご承知おき下さい。また、C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の再治療の取扱いについては、現行の認定基準に則ってご対応ください。

なお、上記変更に係る肝炎治療特別促進事業実施要綱等の改正はありません。また、肝炎治療受給者証の交付申請書、申請に係る診断書並びに意見書については、現行の様式をそのまま使用して差し支えありません。

新たに対象医療とした両製剤による治療に対する肝炎治療受給者証の交付申請については、平成 29 年 3 月 31 日までに申請のあったものについて、平成 29 年 2 月 15 日（保険適用日）まで遡及して取り扱って差し支えないものとします。当該遡及に当たっては、肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い別添 1 の認定基準 2.（3）中の「行う予定、又は実施中」は、「行う予定、又は実施中・実施済み」に読み替えるものとします。

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

劇薬, 処方箋医薬品
注意一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, ポリコナゾール, 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, ペラパミル塩酸塩, コビススタットを含有する製剤, 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, ホスアンブレナビルカルシウム水和物, ロビナビル/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, エトラビリン, 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。

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) ボリコナゾール(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(ヘルベッサー) ペラパミル塩酸塩(ワソラン)		
コピシスタットを含有する製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ)		
テラプレビル(テラビック)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル(ノービア) アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ) 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(ビラセプト) ホスアンブレナビルカルシウム水和物(レクシヴァ) ロビナビル/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(テグレトール) フェノバルビタール(フェノバルル)	アスナプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 アスナプレビ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。	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、不整脈が起るおそれがある。
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)		
エファビレンツ(ストックリン) エトラビルン(インテレンス) ネビラピン(ピラミューン)		
ボセンタン水和物(トラクリア)	アスナプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 アスナプレビ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。	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、不整脈が起るおそれがある。
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(サンディミュン)	アスナプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 アスナプレビ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プレビ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、不整脈が起るおそれがある。	アスナプレビルの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にのみ投与すること。(「薬物動態」の項参照)	本剤のOATP1B1及び1B3、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1B3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 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。	アスナブレビル 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。
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

- 1) 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)
- 2) 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。
- 3) 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。

- 4) 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)ダクタスビル及びアスナブレビルの2剤併用療法で自発報告された副作用

(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
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

- (1) 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)}。ベクラブビ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)}。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することとを避け、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

(1) 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100mg^(注)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)

アスナプレビル：

健康成人男性に、空腹時にアスナプレビルの硬カプセル200、400及び600mg^(注)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：アスナプ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300mg^(注)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、アスナプレビル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プレビルの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)
アスナプレ ビル	102 (108)	559 (67)	272 (66)	1075 (42)	445 (97)	1703 (57)
ベクラブビ 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、アスナプ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、アスナプ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)。

アスナプレビル：アスナプレビルは主に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]標識アスナプ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^(注)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75 mg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ブレビルの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) 透析なし ^{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)
アスナブレビル (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、アスナブレビル及びベクラブビルはCYP3A及びP-gpの基質である。アスナブレビルは、CYP2D6を阻害した[IC₅₀: 5.7μmol/L, K_i (時間依存的阻害): 6.62μmol/L]。アスナブ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、アスナブ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、アスナブ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、アスナブレビル又はベクラブビルの薬物動態に及ぼす影響〉^{24)~37)}

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)
ケトコナゾール 400 QD	DCV: 10 単回	14	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)
シクロスボリン 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)

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}
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)
テノホビルジソプロキシマル酸 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: アスナブレビル,

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)
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) 0.020/1.030/1.5 QD	30/200/150 BID	22	EE 0.85 ^c (0.79, 0.90)	EE 1.09 ^c (1.01, 1.18)
		22	NE 0.94 ^c (0.83, 1.05)	NE 0.79 ^c (0.71, 0.88)



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}
経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール(E _E) 0.035 QD ノルゲステメート 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(E _E) 0.035 QD ノルゲステメート 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)
			ノルゲストレル 1.12 (1.02, 1.23)	ノルゲストレル 1.07 (0.99, 1.16)
デキストロメト 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 ロキシファル酸 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)⁴⁵⁾，アスナプレビル反復投与(軟カプセル300mgを1日2回投与)⁴⁶⁾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)⁴⁷⁾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ケンシング法にて測定

【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

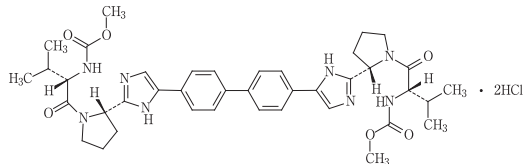
(Daclatasvir Hydrochloride)

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

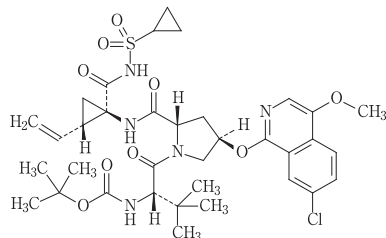
一般名：アスナプレビル(Asunaprevir)

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

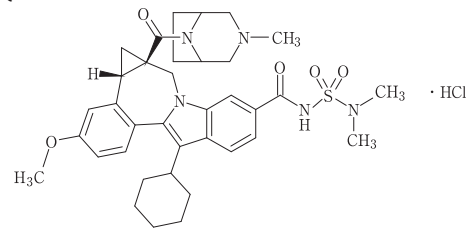
(Beclabuvir Hydrochloride)

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

分子式：C₃₆H₄₅N₅O₅S · 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：アスナプ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：アスナプ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：アスナプ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：アスナプ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：アスナプ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：アスナプレビルと経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 43) 社内資料：アスナプ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：アスナプレビルの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。
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



本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成30年2月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。



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

日本標準商品分類番号	
87625	
承認番号	22800AMX00732000
薬価収載	2017年2月
販売開始	2017年2月
国際誕生	2016年11月

規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^(注)
貯法	乾燥剤を同封した容器、室温保存 開栓後は容器を密閉し、湿気を避けて保存すること
使用期限	外箱に使用期限を表示

抗ウイルス化学療法剤

ベムリディ錠25mg

VEMLIDY® Tablets 25mg

(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩錠)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること



【警告】

B型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。

そのため、B型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B型肝炎に対する再治療が必要となることもある。

【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) 次の薬剤を投与中の患者：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	ベムリディ®錠25mg
有効成分・含量 (1錠中)	テノホビル アラフェナミド 25mg(テノホビル アラフェナミドフマル酸塩として28mg)
添加物	クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、黄色三二酸化鉄、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
色・剤形	黄色のフィルムコーティング錠
外形	25 GSI
大きさ	直径8mm、厚さ4mm、重さ208mg
識別コード	GSI・25

【効能・効果】

B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤投与開始に先立ち、HBV-DNA定量により、ウイルスの増殖を確認すること。

【用法・用量】

通常、成人にはテノホビル アラフェナミドとして1回25mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、投与中止により肝機能の悪化又は肝炎の重症化を起こすことがある。本内容を患者に説明し、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分指導すること(【警告】の項参照)。
2. 本剤の投与開始時期、投与期間、併用薬、他の抗ウイルス剤に対する耐性がみられた患者への使用等については、国内外のガイドライン等を参考にすること。
3. 本剤の有効成分であるテノホビル アラフェナミドの他、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。
4. 投与開始時に、クレアチニン・クリアランスが15mL/分以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満に低下した場合は、投与の中止を考慮すること(「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照)。

【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)

非代償性肝硬変患者[使用経験がない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるB型慢性肝疾患の治療は、投与中のみでなく投与終了後も十分な経過観察が必要であり、経過に応じて適切な処置が必要なため、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで開始すること。
- (2) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)/B型肝炎ウイルス(HBV)重複感染患者では、薬剤耐性HIVが出現する可能性があるため、本剤のみの投与は避けること。また、本剤の投与を開始する前にHIV感染の有無を確認すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、クレアチニン・クリアランスを測定するなど、腎機能障害の有無に注意すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、【副作用】及び【薬物動態】の項参照)。
- (4) 成人B型慢性肝疾患患者に対する本剤の48週間投与により、腰椎と寛骨の骨密度の低下が認められている。主な骨密度の低下は、腰椎と寛骨で投与開始後24週時にかけて発現した。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 体脂肪の再分布/蓄積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適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤はP糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (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)	テノホビル アラフェナミド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。	強力なP-gpの誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
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	テノホビル アラフェナミド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。	P-gpの誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン		
フェノバルビタール		
フェニトイン ホスフェニトイン		

4. 副作用

二つの国際共同第Ⅲ相試験における48週時までの成績では、本剤を投与されたB型慢性肝疾患患者866例 (日本人56例を含む) 中123例 (14.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、悪心17例 (2.0%)、疲労及び頭痛各12例 (1.4%)、腹部膨満 9 例 (1.0%) 等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1)腎不全等の重度の腎機能障害 (頻度不明^注)
腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症、腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること (【用法・用量に関連する使用上の注意】、「重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照)。
- 2)乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) (頻度不明^注)
乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大 (脂肪肝) が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告されているため頻度不明。

(2)その他の副作用

以下の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	1 %以上	0.5%以上 1 %未満
消化器	悪心、腹部膨満	消化不良、下痢、放屁、上腹部痛、便秘
臨床検査		ALT増加
筋・骨格系		関節痛
神経系	頭痛	浮動性めまい
精神系		不眠症
皮膚		そう痒症、発疹
その他	疲労	

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験ではテノホビル アラフェナミドによる催奇形性 (ラット及びウサギ)、又は生殖機能に対する影響 (ラット) は認められなかった。]
- 2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物試験でテノホビルの乳汁への移行が報告されている。テノホビル アラフェナミドのヒト乳汁への移行の有無については不明である。]

7. 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)。

8. 過量投与

本剤の過量投与時には、毒性の徴候について観察し、バイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察等の一般的な支持療法を考慮すること。
テノホビルは血液透析により約54%が除去される¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 1)健康成人における薬物動態²⁾
日本人健康成人被験者を対象として、本剤25mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す。

表 1 健康成人に本剤を単回投与 (食後) したときの血漿中薬物動態パラメータ

	テノホビル アラフェナミド (10例)	テノホビル (10例)
C _{max} (ng/mL) ^a	165 (57)	10.0 (23)
t _{max} (h) ^b	1.25 (0.25, 2.50)	2.25 (1.50, 3.00)
AUC _{0-inf} (ng · h/mL) ^a	213 (46)	305 (36)
t _{1/2} (h) ^b	0.31 (0.24, 0.57)	44.29 (30.09, 55.29)

a：平均値 (変動係数)、b：中央値 (範囲)

(2)食事の影響 (外国人のデータ)³⁾

健康成人被験者を対象として、本剤25mgを高脂肪/高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表 2 健康成人に本剤を単回投与 (空腹時及び食後) したときの血漿中薬物動態パラメータ

	テノホビル アラフェナミド	
	食後 (40例)	空腹時 (39例)
C _{max} (ng/mL) ^a	252.6 (46.4)	266.3 (46.9)
t _{max} (h) ^b	1.00 (0.50, 1.50)	0.50 (0.25, 0.50)
AUC _{0-inf} (ng · h/mL) ^a	288.9 (39.2)	171.5 (33.6)
t _{1/2} (h) ^b	0.45 (0.40, 0.59)	0.35 (0.30, 0.42)

a：平均値 (変動係数)、b：中央値 (範囲)

(3)B型慢性肝疾患患者における薬物動態⁴⁾

B型慢性肝疾患患者 (全体集団) における母集団薬物動態解析に基づく推定では、定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}の平均値 (変動係数) は、テノホビル アラフェナミド (698例) でそれぞれ 215.5ng · hr/mL (66.6%) 及び177.6ng/mL (53.4%)、テノホビ

ル(856例)でそれぞれ321.9ng・hr/mL(31.5%)及び17.2ng/mL(35.2%)であった。日本人のB型慢性肝疾患患者での定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}の平均値(変動係数)は、テノホビル アラフェナミド(49例)でそれぞれ213.8ng・hr/mL(58.4%)及び176.5ng/mL(44.2%)、テノホビル(55例)でそれぞれ363.2ng・hr/mL(27.7%)及び19.5ng/mL(30.2%)であった。最終モデルで検討された共変量は、テノホビル アラフェナミドでは、投与条件(絶食下又は食後)、感染状態及び性別、テノホビルでは、投与条件(絶食下又は食後)、推定eGFR値、感染状態、性別及び人種(黒人)であり、臨床的に有意な共変量は認められなかった。

(4)肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人のデータ)^(5), 6)

軽度肝機能障害被験者に本剤25mgを投与した際のテノホビル アラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ7.5%及び11.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ12.7%及び18.7%高かった。テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ10.8%及び3.0%低く、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ2.8%及び12.4%低かった。重度肝機能障害被験者では、テノホビル アラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ46.0%及び54.9%低く、また、テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ36.9%及び10.1%低かった。蛋白結合率で補正したとき(重度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者ではそれぞれ37.8%、20.4%)、重度肝機能障害被験者の遊離型(非結合型)テノホビル アラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ5.6%及び17.8%低かった。

(5)腎機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人のデータ)^(7), 8)

重度腎機能障害被験者(クレアチニン・クリアランス: 15mL/分以上30mL/分未満)に本剤25mgを投与した際のテノホビル アラフェナミドのAUC_{inf}及びC_{max}は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ1.9倍及び1.8倍、テノホビルのAUC_{inf}及びC_{max}は、それぞれ5.7倍及び2.8倍高かった。クレアチニン・クリアランスが15mL/分未満の腎機能障害患者におけるテノホビル アラフェナミドの薬物動態は検討されていない。

2. 分布、代謝、排泄(外国人のデータ)

(1)分布^(5), 6), 7), 9)

テノホビルのヒト血漿蛋白結合率は0.7%未満であり、0.01μg/mLから25μg/mLの範囲で血漿中濃度の影響を受けなかった。臨床試験で採取した検体におけるテノホビル アラフェナミドのヒト血漿蛋白結合率は約80%であった。

(2)代謝^(4), 10)~14)

ヒトに経口投与されたテノホビル アラフェナミドは、投与量の80%超が代謝により消失する。テノホビル アラフェナミドは、主として初代肝細胞内でカルボキシルエステラーゼ1を主要代謝酵素として加水分解されるほか、末梢血単核球(PBMC)及び他のHIV標的細胞内でカペシンAによって加水分解され、テノホビル アラニンとなる。更に加水分解を受けてテノホビルとなった後、アデニル酸キナーゼ及びヌクレオシド二リン酸キナーゼによって連続的にリン酸化され、薬理学的に活性を有する代謝物であるテノホビル二リン酸となる。

B型慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験で本剤25mgを経口投与したとき、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg経口投与との比較で、血漿中テノホビル濃度は89%低かった。

*In vitro*では、テノホビル アラフェナミドはCYP3A4によってわずかに代謝される。

(3)排泄⁽¹⁰⁾

健康被験者に¹⁴C標識テノホビル アラフェナミド25mgを単回投与したとき、投与量の47.2%が糞中に、36.2%が尿中に排泄された。その主成分はテノホビルであり、糞中の99%、尿中の86%を占めた。また、投与量の1.4%がテノホビル アラフェナミドとして尿中に排泄された。テノホビルは腎臓での糸球体ろ過と尿細管への能動輸送の両方により排泄された。

3. 薬物相互作用

(1)*In vitro*及び*in vivo*試験成績⁽¹⁵⁾

テノホビル アラフェナミドはトランスポーター(P-gp及びBCRP)の基質である。*In vitro*では、テノホビル アラフェナミドはOATP1B1及び1B3の基質である。

(2)臨床成績(外国人のデータ)⁽²²⁾

薬物相互作用試験の結果を以下の表に示す。

表3 テノホビル アラフェナミド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)	テノホビル アラフェナミドの投与量(mg)	例数	テノホビル アラフェナミドの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時(90%信頼区間) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
カルバマゼピン ⁽¹²⁾	300 1日2回	25 1日1回 ^c	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 ^d (0.40, 0.51)	NC
コピシタット ^(e, 19)	150 1日1回	8 1日1回	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
レジバスビル/ソホスブビル ⁽²¹⁾	90/400 1日1回	25 1日1回 ^f	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.24, 1.40)	NC
セルトラリン ⁽¹⁷⁾	50 1日1回	10 1日1回 ^g	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
ソホスブビル/Velpatasvir ^(h, 18)	400/100 1日1回	10 1日1回 ^g	24	0.80 (0.68, 0.94)	0.87 (0.81, 0.94)	NC

NC=算出せず

- a. いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した
b. 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
c. エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド(F/TAF)を用いて試験を実施した
d. テノホビル アラフェナミドの母集団薬物動態/薬力学解析に基づく、用量調節は必要ない
e. 代表的なP-gpの阻害剤
f. エムトリシタビン/リルビリン/テノホビル アラフェナミド(F/R/TAF)を用いて試験を実施した
g. エルビテグラビル/コピシタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド(E/C/F/TAF)を用いて試験を実施した
h. 国内未承認

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすテノホビル アラフェナミドの影響^a

併用薬	併用薬の投与量(mg)	テノホビル アラフェナミドの投与量(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) ^b		
				C _{max}	AUC	C _{min}
レジバスビル ⁽²¹⁾	90 ソホスブビル 400 1日1回	25 1日1回 ^d	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
ソホスブビル ⁽²¹⁾				0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^(c, 21)				1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)
ミダゾラム ^(e, 16)	25 1日1回 経口投与	25 1日1回	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.12 (1.03, 1.22)	NC
	1 1日1回 静脈内投与			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
ノルエルゲストロミン ⁽²⁰⁾	ノルゲスチメート ^h 0.180/0.215/0.250 1日1回/ エチニルエストラジオール 0.025 1日1回	25 1日1回 ^f	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
ノルゲストレル ⁽²⁰⁾				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
エチニルエストラジオール ⁽²⁰⁾				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)
セルトラリン ⁽¹⁷⁾	50 単回投与	10 1日1回 ^g	19	1.14 (0.94, 1.38)	1.09 (0.90, 1.32)	NC
ソホスブビル ⁽¹⁸⁾	400 1日1回	10 1日1回 ^g	23	1.23 (1.07, 1.42)	1.37 (1.24, 1.52)	NC
GS-331007 ^(c, 18)				1.29 (1.25, 1.33)	1.48 (1.43, 1.53)	1.58 (1.52, 1.65)
Velpatasvir ^(h, 18)	100 1日1回		15	1.30 (1.17, 1.45)	1.50 (1.35, 1.66)	1.60 (1.44, 1.78)

NC=算出せず

- a. いずれの薬物相互作用試験も健康被験者を対象として実施した
b. 特別の定めのない限り、いずれも70%~143%に影響なしの範囲とした
c. ソホスブビルの血漿中主要ヌクレオシド代謝物
d. F/R/TAFを用いて試験を実施した
e. 代表的なCYP3A4の基質
f. F/TAFを用いて試験を実施した
g. E/C/F/TAFを用いて試験を実施した
h. 国内未承認

4. 心電図に対する影響(外国人のデータ)⁽²³⁾

健康被験者48例を対象として心電図に対する影響を評価したとき、本剤25mg及び高用量(推奨用量の5倍の125mg)のテノホビル アラフェナミドはQT/QTc間隔に影響を与えず、PR間隔を延長させなかった。

【臨床成績】

B型慢性肝疾患(肝代償期)患者における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(300mg 1日1回投与)を対照としたGS-US-320-0108(108試験、未治療及び既治療のHBe抗原陰性患者対象。425例<日本人患者27例>)²⁴⁾及びGS-US-320-0110(110試験、未治療及び既治療のHBe抗原陽性患者対象。864例<日本人患者46例>)²⁵⁾の二つのランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果を以下に示す。

いずれの試験においても、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(300mg 1日1回投与)に対する非劣性が示された(非劣性マージン10%)。なお、その他の有効性パラメータ(48週時)を表6に示す。

表5 B型慢性肝疾患患者の投与48週時のHBV DNA陰性化率(FAS)

		HBe抗原陰性 (0108試験)		HBe抗原陽性 (0110試験)	
		本剤群	TDF群	本剤群	TDF群
全体		94.0 (268/285)	92.9 (130/140)	63.9 (371/581)	66.8 (195/292)
群間差[95%信頼区間] ^{a)}		1.8[-3.6, 7.2]		-3.6[-9.8, 2.6]	
核酸アナログによる治療歴の有無 ^{b)}	無(未治療例)	94.3 (216/229)	93.6 (102/109)	68.1 (301/442)	71.0 (157/221)
	有(既治療例)	95.2 (40/42)	95.8 (23/24)	52.1 (49/94)	58.1 (25/43)
日本人		95.2 (20/21)	100 (6/6)	62.9 (22/35)	81.8 (9/11)
外国人		93.9 (248/264)	92.5 (124/134)	63.9 (349/546)	66.2 (186/281)

例数(%)

- a. ベースライン時のHBV DNA量及び核酸アナログ治療歴の有無を層とした
b. 過去に少なくとも1種類の核酸アナログを12週間以上使用した経験の有無(ただし、過去にTDF又はTAFを使用していた被験者は解析対象から除外)

欠測の場合は治療不成功とみなす解析(Missing = failure analysis)

表6 その他の有効性パラメータ(48週時)^{a)}

	HBe抗原陰性 (108試験)		HBe抗原陽性 (110試験)	
	本剤群 (285例)	TDF群 (140例)	本剤群 (581例)	TDF群 (292例)
ALT				
ALT正常化(中央検査機関) ^{b)}	83%	75%	72%	67%
ALT正常化(AASLD) ^{c)}	50%	32%	45%	36%
血清学的解析				
HBe抗原消失/セロコンバージョン ^{d)}	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBs抗原消失/セロコンバージョン	0/0	0/0	1%/1%	<1%/0

N/A = 該当なし

- a. 欠測の場合は治療不成功とみなす解析(Missing = failure analysis)
b. 本解析はベースラインのALT値が中央検査機関の基準範囲上限(ULN)を超えていた患者のみを対象とした
c. 本解析はベースラインのALT値がAmerican Association for the Study of Liver Diseases(AASLD)のULN(男性>30U/L、女性>19U/L)を超えていた患者のみを対象とした
d. 本解析はベースラインのHBe抗原陽性かつHBe抗体陰性又は欠測の患者のみを対象とした

【薬効薬理】

1. 作用機序^{26)~37)}

テノホビル アラフェナミドはテノホビル(2'-デオキシアデノシン-リン酸アナログ)をホスホンアミデートで修飾したプロドラッグである。テノホビル アラフェナミドは、受動輸送及び肝取込みトランスポーターであるOATP1B1及びOATP1B3により初代肝細胞に取り込まれる。テノホビル アラフェナミドは、初代肝細胞内では主にカルボキシルエステラーゼ1により、PBMCやその他のHIV標的細胞内では主にカテプシンAによる加水分解を受ける。細胞内のテノホビルはリン酸化されて活性代謝物であるテノホビル二リン酸となる。テノホビル二リン酸は、HBVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖へと取り込まれ、HBVの複製を阻害し、ウイルスDNA鎖の伸長は停止する。

テノホビルはHBV及びHIV(HIV-1及びHIV-2)に特異的に作用する。テノホビル二リン酸のミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ を含むほ乳類のDNAポリメラーゼに対する阻害作用は非常に弱く、ミトコンドリアDNAアッセイを含む複数の*in vitro*試験成績では、ミトコンドリアに対する毒性は認められていない。

2. 抗ウイルス活性

ジェノタイプA~HのHBV臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。テノホビル アラフェナミドの分離株に対する50%効果濃度(EC₅₀値)は34.7~134.4nmol/Lの範囲であり、全株での平均EC₅₀値は86.6nmol/Lであった。HepG2細胞に対する50%細胞毒性濃度(CC₅₀値)は44400nmol/L超であった³⁸⁾。*In vitro*相互作用試験において、テノホビルは核酸系逆転写酵素阻害剤であるアデホビル、エムトリシタビン、エンテカビル、ラミブジン及びtelbivudine(国内未承認)との併用により、拮抗作用を示さなかった³⁹⁾。

3. 薬剤耐性

108試験及び110試験で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48週時までにウイルス学的ブレイクスルー(HBV DNA量が一度69IU/mL未満となった後、2回の来院時に連続して69IU/mL以上、又はHBV DNA量がナディア値から1.0 log₁₀以上増加)に至った患者、又は24週時以降に早期中止し、中止時のHBV DNA量が⁶69IU/mL以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後のHBV分離株を用いてHBV DNAの塩基配列を解析した⁴⁰⁾。日本人患者2例を含む、24例中20例でHBV DNAの塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった⁴¹⁾。

4. 交差耐性⁴²⁾

既に知られている核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異を含む、一連の臨床分離株に対するテノホビル アラフェナミドの抗ウイルス活性を、HepG2細胞を用いて評価した。ラミブジン耐性変異(rtV173L+rtL180M+rtM204V、rtL180M+rtM204V及びrtM204I)ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した(耐性変異株におけるEC₅₀値の野生型に対する平均変化倍率: 2倍未満)。エンテカビル耐性変異(rtL180M+rtM204V+rtT184G、rtL180M+rtM204V+rtS202G及びrtL180M+rtM204V+rtM250V)ウイルスは、テノホビル アラフェナミドに対して感受性を示した。アデホビル ビボキシル耐性変異rtA181T、rtA181V又はrtN236Tの一残基の置換では、テノホビル アラフェナミドに対する感受性を示したが、rtA181V+rtN236T変異ウイルスでは、テノホビル アラフェナミドに対する感受性の低下が認められた(EC₅₀値の平均変化倍率: 3.7倍)。これら変異の臨床的意義は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

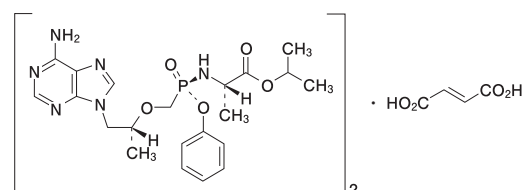
Tenofovir Alafenamide Fumarate (JAN)

化学名: 1-Methylethyl *N*-[(S)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

分子式: (C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

分子量: 1069.00

構造式:



性 状：白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末
溶解性：メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水又は2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくい。

融 点：約132℃

分配係数：log P=1.6(1-オクタノール/pH7のリン酸塩緩衝液)

【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】

ベムリディ®錠25mg：14錠瓶

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

- 1) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験(GS-01-919)
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態試験(GS-US-320-1228)
- 3) 社内資料：食事の影響に関する試験(GS-US-320-1382)
- 4) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0108、GS-US-320-0110)の母集団薬物動態解析
- 5) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(GS-US-120-0114)
- 6) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験(GS-US-320-1615)
- 7) 社内資料：腎機能障害被験者における薬物動態試験(GS-US-120-0108)
- 8) 社内資料：透析を必要とする末期腎不全患者における母集団薬物動態解析(QPS 2015-1004 TAF ESRD)
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合に関する試験(P0504-00039.1)
- 10) 社内資料：マスバランス試験(GS-US-120-0109)
- 11) 社内資料：薬物代謝に関する試験(AD-120-2004)
- 12) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験(GS-US-311-1387)
- 13) 社内資料：薬物代謝酵素(CYP)に関する検討(AD-120-2003)
- 14) 社内資料：薬物代謝酵素(UGT)に関する検討(AD-120-2006)
- 15) 社内資料：トランスポーターに関する試験(AD-120-2018)
- 16) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験(GS-US-120-1538)
- 17) 社内資料：セルトラリンとの薬物相互作用試験(GS-US-292-1316)
- 18) 社内資料：抗HCV薬との薬物相互作用試験(GS-US-342-1167)
- 19) 社内資料：抗HIV薬との薬物相互作用試験(GS-US-311-0101)
- 20) 社内資料：ホルモン避妊薬との薬物相互作用試験(GS-US-311-1790)
- 21) 社内資料：レジパスビル/ソホスブビルとの薬物相互作用試験(GS-US-366-1689)
- 22) テノホビル アラフェナミド米国添付文書
- 23) 社内資料：QT/QTc間隔への影響に関する試験(GS-US-120-0107)
- 24) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0108)
- 25) 社内資料：国際共同第3相臨床試験(GS-US-320-0110)
- 26) Murakami E et al. Antimicrob Agents Chemother 2015；59(6)：3563-9.
- 27) Birkus G et al. Antimicrob Agents Chemother 2007；51(2)：543-50.
- 28) Birkus G et al. Mol Pharmacol 2008；74(1)：92-100.

- 29) Eisenberg EJ et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001；20(4-7)：1091-8.
- 30) Robbins BL et al. Pharmacotherapy 2003；23(6)：695-701.
- 31) Delaney WE et al. Antimicrob Agents Chemother 2006；50(7)：2471-7.
- 32) Cherrington JM et al. Antivir Chem Chemother 1995；6(4)：217-21.
- 33) 社内資料：ヒト及び動物ウイルスに対する活性に関する検討(PC-120-2003)
- 34) Kramata P et al. Collection Symposium Series (Holy A and Tocik Z, eds), Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of Czech Republic, Prague, Czech Republic 1996；1：188-91.
- 35) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(PC-120-2006)
- 36) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(P1278-00042)
- 37) 社内資料：ミトコンドリアに対する作用の検討(TX-104-2001)
- 38) 社内資料：抗HBV活性に関する試験(PC-320-2003)
- 39) 社内資料：既存の核酸系逆転写酵素阻害剤との併用による抗HBV活性に関する試験(PC-174-2006)
- 40) 社内資料：耐性発現に関する検討(PC-320-2009)
- 41) 社内資料：日本人での耐性発現に関する検討(PC-320-2010)
- 42) 社内資料：交差耐性に関する検討(PC-320-2007)

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

