

ジメンシー配合錠

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

Table of Contents

1	製品開発の根拠.....	2
1.1	疾患の背景及び疫学.....	2
1.1.1	C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変	2
1.1.2	C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカル ニーズ	2
1.2	ダクラタスビル、アスナプレビル及びベクラブビルの開発の科学的根拠	4
1.3	臨床開発プログラムの概要.....	5
1.3.1	国内臨床開発開始までの概要.....	5
1.3.2	国内第 3 相試験（AI443117 試験）	6
1.3.3	海外における臨床開発.....	6
1.4	本申請に用いる臨床データパッケージ	6
2	ベネフィット及びリスクの考察.....	8
2.1	ベネフィット.....	8
2.2	リスク	9
2.3	ベネフィット及びリスクの結論.....	10
3	開発の経緯図.....	11
4	参考文献.....	13

1 製品開発の根拠

1.1 疾患の背景及び疫学

1.1.1 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変

世界中で約 1 億 5000 万人が C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）に感染し¹、日本における HCV 感染患者数は約 150 万人から 200 万人であると推定されている^{2,3}。1990 年以前には、日本人の HCV 感染の主な原因は輸血（HCV 抗体スクリーニング前）、血液製剤の輸血及び針の再利用であった。現在では、これらの原因による新たな HCV 感染のリスクは非常に稀である。HCV 感染患者の 70～80%は慢性化し、10～30 年を経て、緩徐に肝臓の線維化が進行して肝硬変及び肝細胞癌に進展する。無治療の場合、C 型慢性肝炎から肝細胞癌発生率は 10 年間で 12.4%⁴、肝硬変からの肝細胞癌発生率は平均観察期間 9.2 年で 53.9%と報告されている⁵。

日本における肝臓による死亡者数は 2011 年では約 32,000 人であり、肝硬変による死亡者数（約 8,500 人、アルコール性を除く）と合わせ、年間約 4 万人が肝臓又は肝硬変により死亡している⁶。肝臓の約 70%は HCV 感染からの発症であることが知られている^{7,8,9,10}。日本人の C 型慢性肝炎患者の主要な集団は 60 歳以上の患者で構成され^{9,10}、C 型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発症年齢は 60 歳以上に多いことから¹¹、日本人の C 型慢性肝炎患者は肝細胞癌のリスクが高く、早期治療の必要性が高い。

HCV は、RNA 配列の相違に基づき、6 つの主要なジェノタイプに分類され、各ジェノタイプは複数のサブタイプで構成される。ジェノタイプ 1、2 及び 3 は世界中に分布しているのに対し（米国、欧州及び日本ではジェノタイプ 1 が主要）、ジェノタイプ 4 及び 5 は主にアフリカに、ジェノタイプ 6 は主にアジアに分布している。日本では、ジェノタイプ 1 が最も多く、HCV 感染者の約 70%を占めており（サブタイプ 1b がジェノタイプ 1 の 98～99%を占める）、ジェノタイプ 2 が約 30%、その他のジェノタイプの割合は限られている。

2005 年に実施された厚生労働省の緊急肝炎対策事業による全国調査では¹²、C 型慢性肝炎患者数は 308,000 人と推定され、このうち、約 215,600 人（約 70%）がジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者と推定される。

1.1.2 C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する治療法及びアンメットメディカルニーズ

C 型慢性肝炎の治療薬として、インターフェロン（以下、IFN）製剤が約 20 年前に開発され、その後、IFN のペグ化製剤であるペグインターフェロン α（以下、pegIFNα）の開発により治療成績は向上し、リバビリン（以下、RBV）との併用によりさらに向上した。また、IFN 治療によってウイルスを体内から排除できた場合、肝硬変及び肝細胞癌の発生が抑制できることが報告された^{5,13}。しかしながら、pegIFNα と RBV の併用療法（以下、pegIFNα/RBV 併用療法）では、約半数の患者で HCV RNA の陰性化が得られない上、インフルエンザ様症状や血液学的検査値異常などが高頻度（50%超）に発現

し^{14,15}、これらの副作用は治療中止の主な原因となるだけでなく、高齢者や合併症を有する患者においては治療開始が困難となるが多かった。ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎に対する最初の直接作用型抗ウイルス薬（以下、DAA）として、2011 年 9 月にテラプレビル、2013 年 9 月にシメプレビル、2014 年 9 月にバニプレビルが承認され、治療成績は向上した。しかしながら、いずれの DAA も pegIFNα/RBV との併用が必要であることから、pegIFNα/RBV による副作用の懸念は残存し、pegIFNα 又は RBV が投与できない患者では使用できない。

C 型代償性肝硬変に対しては、2011 年に pegIFNα-2b/RBV 併用療法及び pegIFNα-2a/RBV 併用療法が承認されたものの治療効果は低く、また、テラプレビル、シメプレビル及びバニプレビルのいずれも、国内では C 型代償性肝硬変に対する承認は得られていない。

近年、IFN を用いない DAA のみによる治療法が開発され、初の DAA のみの治療として、ダクラタスビル（以下、DCV）及びアスナプレビル（以下、ASV）の併用療法（以下、DCV/ASV 療法）が、セログループ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変のうち「IFN を含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者または IFN を含む治療法で無効となった患者」を効能・効果として 2014 年 7 月に承認され、2015 年 3 月には、セログループ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変のすべての患者に対する効能・効果として承認された。DCV/ASV 療法は良好な忍容性及び安全性プロファイルを示し、IFN 治療で高頻度に認められる多くの副作用の軽減と治療完遂率の向上により、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変治療の安全性プロファイル及び治療効果を大きく改善した。また、DCV/ASV 療法による投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化（以下、SVR12）達成割合は IFN 治療歴により 80.5%～95.5%であり、肝硬変の有無にかかわらず高かった。しかしながら、DCV/ASV 療法はベースライン時の非構造蛋白 5A（以下、NS5A）及び非構造蛋白 3（以下、NS3）耐性関連遺伝子変異のうち、Y93H 及び L31I/M/V が検出された被験者における SVR24 達成割合はそれぞれ 35.4%（48 例中 17 例）及び 42.9%（14 例中 6 例）であり、また、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おらず、ジェノタイプ 1a の患者における SVR24 達成割合は海外第 2 相試験において 9 例中 2 例（22.2%）であった。したがって、治療開始前の耐性関連遺伝子変異やジェノタイプサブタイプによらず高い有効性を示す治療が必要と考え、DCV 及び ASV にベクラブビル（以下、BCV）を加えた固定用量配合剤（以下、DCV/ASV/BCV FDC）の開発を開始することとした。

その後、2015 年 7 月にはレジパスビル及びソホスブビルの配合剤（ハーボニー配合錠）が、9 月にはオムビタスビル水和物、パリタプレビル水和物及びリトナビルの配合剤（ヴィキラックス配合錠）がジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変を適応症として承認された。ハーボニー配合錠及びヴィキラックス配合錠の国内臨床試験ではいずれも高い有効性と良好な安全性プロファイルが示され^{16,17,18}、日本肝臓学会「C 型肝炎治療ガイドライン」（4 版）¹⁹では第一選択として位置付けられている。しかしながら、ハーボニー配合錠は、重度の腎機能障害患者や血液透析を要する腎不全患者は禁忌とされ、ソホスブビルとの併用療法において海外の製造販売後に認められた不整脈イベントの情報に基づきアミオダロンとの併用は可能な限り避けることとされている。一方、ヴィキラックス配合錠は強力な CYP3A4 阻害作用を有するリトナビルを含むため、相互作用により併用禁忌や併用注意となる薬剤が多く、特に浮腫関連有害事象の発現に関連すると考えられるカルシウム拮抗薬

との併用には注意が必要とされる。また、DCV/ASV 療法同様、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おらず、海外臨床試験で未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 達成割合は 8 例中 5 例であった。

このように、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対して DAA のみによる優れた治療法が複数利用可能となり、多くの患者で SVR を得られるようになった。一方で、国内の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者では高齢化が進んでおり、一般的に高齢者では基礎疾患を有しそのための治療薬を使用していることが多いことから、ハーボニー配合錠やヴィキラックス配合錠が利用できない患者も多からず存在すると考えられる。さらに、DAA 治療によっても SVR が得られなかった患者では、耐性ウイルスが出現し、その後の治療の選択肢が限られることが懸念される。したがって、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対して、更なる治療選択肢が必要であると考えられる。

1.2 ダクラタスビル、アスナプレビル及びベクラブビルの開発の科学的根拠

米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社及びブリストル・マイヤーズ株式会社は、C 型慢性肝炎の治療を目的として、HCV NS5A 複製複合体阻害薬である DCV (BMS-790052) 及び HCV NS3 プロテアーゼ阻害薬である ASV (BMS-650032) の 2 種類の DAA を開発した。さらに、HCV 非構造蛋白 5B (以下、NS5B) ポリメラーゼの非核酸系阻害薬である BCV (BMS-791325) を加えた 3 種類の有効成分を含む配合剤を開発している。

DCV は HCV NS5A 複製複合体に対して高い選択性を有する低分子阻害薬である。本薬は細胞を用いた HCV レプリコンアッセイにおいてジェノタイプ 1a 及び 1b に対し、それぞれ 3~50 pM 及び 1~9 pM の 50%有効濃度 (以下、EC₅₀) を示した。また、ジェノタイプ 2a、3a、4a、5a 及び 6a の NS5A を有するレプリコンに対しても pM~低 nM の EC₅₀ 値を示し、広範なジェノタイプに対して阻害作用を有する。様々な組織由来の細胞株を用いて細胞毒性を測定した結果、本薬の 50%細胞毒性濃度 (以下、CC₅₀) は 17~90 µM の範囲であり、治療係数は 1900000 以上と著明に高いことが示された。

HCV NS3 プロテアーゼ阻害薬である ASV は、組換え酵素を用いた *in vitro* 試験において、主要な 6 種の HCV ジェノタイプを有する 9 種の分離株由来の NS3 プロテアーゼ活性を、50%阻害濃度 (以下、IC₅₀) 0.3~320 nM で阻害した。最も強力な阻害作用はジェノタイプ 1 において認められ、IC₅₀ の平均値は約 0.9 nM であった。一方、ジェノタイプ 2a、2b 及び 3a のプロテアーゼの感受性は低く、IC₅₀ 値はそれぞれ 15、78 及び 320 nM であった。ASV はジェノタイプ 1a 及び 1b のサブゲノム HCV レプリコンの複製を EC₅₀ 値 1.2~4 nM で阻害した。種々のヒト細胞株に対する細胞毒性を検討した結果、CC₅₀ 値は 11~38 µM の範囲であり、ジェノタイプ 1 の HCV レプリコンで観察された EC₅₀ 値に比して 2750 倍以上高く、その治療係数は著明に高いものであった。

BCV は、HCV NS5B ポリメラーゼの選択的な阻害薬であり、酵素を用いたポリメラーゼアッセイにおける IC₅₀ 値は、ジェノタイプ 1a、1b、3a 及び 5a に対して 1.8~4.8 nM、ジェノタイプ 4a に対して 7.6~27.1 nM、ジェノタイプ 6a に対して 61.6 nM 並びにジェノタイプ 2a 及び 2b に対して 164~228 nM

であった。また、細胞を用いた HCV レプリコンアッセイにおいて、BCV は実験室株及び C 型慢性肝炎患者由来の NS5B 配列を基に作製したジェノタイプ 1a 及び 1b のハイブリッドレプリコンを EC₅₀ 値 1.6～9.5 nM で阻害し、C 型慢性肝炎患者由来の NS5B 配列を基に作製したジェノタイプ 3a、4a 及び 5a を EC₅₀ 値 0.8～18 nM で阻害した。ジェノタイプ 6a に対する EC₅₀ 値は 8.6～79.5 nM であったが、ジェノタイプ 6a の低感受性 (79.5 nM) は多型性 (V494A) によるものであった。ジェノタイプ 2 に対する効力はそれらに比べて弱かった (EC₅₀ 値 : 87～1000 nM 超)。主代謝物である BMS-794712 もジェノタイプ 1 のレプリコンに対して BCV と同程度の活性を示した。HCV レプリコンシステムを用いた併用試験において、BCV は DCV 及び ASV 等の他の DAA との併用により相加又は相乗作用を示した。また、コロニー排除試験において、DCV 及び ASV の 2 剤併用に BCV を追加した 3 剤併用では、耐性発現が抑制された。

1.3 臨床開発プログラムの概要

1.3.1 国内臨床開発開始までの概要

国内で実施した DCV/ASV/BCV 療法の臨床試験は、2014 年より開始した第 3 相試験である AI443117 試験のみである。AI443117 試験の開始に先立ち、海外において、日本人被験者及び外国人被験者における BCV の薬物動態を比較するため、第 1 相反復投与試験 (AI443006 試験) を実施した。AI443006 試験では、日本人及び白人の健康被験者に BCV 75、150 及び 300 mg を 15 日間反復投与 (1 日 2 回 14 日間投与したのち、15 日目に単回投与) した。その結果、BCV の血漿中暴露量はいずれの用量でも日本人健康被験者の方が白人被験者よりもわずかに高かった。しかしながら、臨床的に意味のある暴露量の差は認められず、BCV の用量変更は不要であると考えられた。

また、DCV/ASV/BCV 療法の Proof-of-Concept 試験として、AI443014 試験を海外で実施した。AI443014 試験は、ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象に、DCV、ASV 及び BCV をそれぞれ 12 週間又は 24 週間併用投与する第 2 相、ランダム化、非盲検、反復投与試験であった。本試験は 3 つのパートで構成され、ジェノタイプ 1 の未治療患者を対象としたパート 1、ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 4 の未治療又は pegIFNα/RBV が無効であった null responder (ジェノタイプ 1 のみ) 患者を対象としたパート 2、及びジェノタイプ 1 の未治療患者を対象に DCV/ASV/BCV と RBV を併用投与したパート 3 であった。その結果、未治療例及び null responder のいずれにおいても DCV/ASV/BCV 投与による抗ウイルス効果は高く、DCV/ASV/BCV の投与期間 (12 週又は 24 週)、BCV の用量 (75 mg 又は 150 mg)、DCV の用法・用量 (60 mg を 1 日 1 回又は 30 mg を 1 日 2 回、未治療例のみ) やジェノタイプ 1 のサブタイプ (1a 又は 1b) によらず高かった。また、DCV/ASV/BCV 投与は、投与期間や BCV の投与量によらず概ね安全であり、忍容性は良好であった。

これらの結果から、国内第 3 相試験で用いる DCV/ASV/BCV の用法・用量を、海外第 3 相試験と同じく DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg の 1 日 2 回を 12 週間投与することとした。また、DCV/ASV 療法では、DCV を 1 日 1 回、ASV を 1 日 2 回の投与であり、DCV と ASV で投与回数が異なる。BCV を加えた 3 剤併用療法では服薬方法がさらに煩雑となり、誤投与や飲み忘れの原因に

なる可能性も考えられた。そのため、DCV、ASV 及び BCV の 3 成分を 1 製剤とした固定用量配合剤とすることとした。

1.3.2 国内第 3 相試験 (AI443117 試験)

AI443117 試験は、ジェノタイプ 1 の 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 相試験である。未治療コホートではジェノタイプ 1b の被験者を DCV/ASV/BCV FDC 投与又は DCV/ASV 投与にランダム化し、未治療コホートのジェノタイプ 1a の被験者及び IFN 既治療コホートのすべての被験者は DCV/ASV/BCV FDC 投与を受けた。主要目的は、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎の未治療例において、DCV/ASV/BCV FDC 投与による SVR12 達成割合がヒストリカル・コントロールの閾値である 79%を有意に上回ることを示すこととした。

1.3.3 海外における臨床開発

DCV/ASV/BCV 療法の Proof-of-Concept 試験である AI443014 試験実施後、海外では、第 3 相試験としてジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を対象とした AI443102 試験及びジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変患者を対象とした AI443113 試験を開始した。両試験において AI443117 試験と同一の用法・用量による DCV/ASV/BCV FDC 投与を用い、さらに AI443113 試験では DCV/ASV/BCV FDC と RBV との併用療法を加えて、これら投与時の有効性及び安全性を評価することとした。また、韓国、台湾及びロシアにおいては、ジェノタイプ 1 の被験者を対象とした第 3 相試験 (AI443123 試験) を実施しており、現在も継続中である。

1.4 本申請に用いる臨床データパッケージ

本申請に用いる臨床試験を Table 1.4-1 に示す。本承認申請には、国内で実施した第 3 相試験 (AI443117 試験)、並びに海外で実施した日本人健康被験者を対象とした第 1 相試験 (AI443006 試験)、QT 間隔への影響を検討した第 1 相試験 (AI443112 試験) 及び Proof of Concept 試験 (AI443014 試験) の計 4 試験を評価資料として、また、海外で実施した第 1 相試験 17 試験、第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 2 試験の計 20 試験を参考資料として提出する。

Table 1.4-1: 臨床データパッケージ

Phase	評価/ 参考	試験
1	評価	AI443006 BCV の日本人反復投与試験、薬物相互作用試験 (ミダゾラム)
		AI443112 BCV の QT/QTc 試験
	参考	AI443001 BCV の単回投与試験 (健康被験者)
		AI443002 BCV の単回投与試験 (HCV 患者)
		AI443003 BCV の反復投与試験 (健康被験者)
		AI443005 BCV の ADME 試験
		AI443007 BCV の BA 試験 (tablet vs. capsule) / 食事の影響試験
		AI443109 BCV の絶対 BA 試験
		AI443020 DCV/ASV/BCV の BA 試験 (FDC vs. 単味剤)
		AI443111 DCV/ASV/BCV FDC の食事の影響試験
		AI443110 DCV/ASV/BCV FDC の腎障害患者反復投与試験
		AI443108 DCV/ASV/BCV FDC の薬物相互作用試験 (メサドン、ブプレノルフィン/ナロキソン)
		AI443021 DCV/ASV/BCV FDC の薬物相互作用試験 (CYP プロブ基質及びトランスポートのプローブ基質のカクテル剤)
		AI443115 DCV/ASV/BCV FDC の薬物相互作用試験 (ロスバスタチン)
		AI443016 DCV/ASV/BCV FDC の薬物相互作用試験 (経口避妊薬)
		AI443116 DCV/ASV/BCV FDC の薬物相互作用試験 (選択的セロトニン再取込み阻害薬)
		AI447038 ASV の薬物相互作用試験 Part 2 (メサドン、ブプレノルフィン/ナロキソン)
		AI444064 DCV の薬物相互作用試験 Part 2 (メサドン、ブプレノルフィン/ナロキソン)
		AI444273 DCV の薬物相互作用試験 (ドルテグラビル)
2	評価	AI443014 DCV/ASV/BCV 療法の Proof of Concept 試験
	参考	AI443012 BCV + pegIFNα/RBV 併用療法の第 2 相試験
3	評価	AI443117 DCV/ASV/BCV 療法の国内第 3 相試験
	参考	AI443102 C 型慢性肝炎患者を対象とした DCV/ASV/BCV 療法の海外第 3 相試験
		AI443113 C 型代償性肝硬変患者を対象とした DCV/ASV/BCV 療法の海外第 3 相試験

QTc: QT interval corrected for heart rate, ADME: absorption, distribution, metabolism and excretion, BA: bioavailability

2 ベネフィット及びリスクの考察

2.1 ベネフィット

国内第3相試験（AI443117試験）において、未治療コホートのDCV/ASV/BCV FDC群のジェノタイプ1b C型慢性肝炎被験者でのSVR12達成割合は95.9%であり、95%信頼区間の下限值（90.8%）が予め設定したヒストリカル・コントロールの閾値（79%）を上回り、閾値に対して統計学的に有意に高いことが示された。さらに、未治療のジェノタイプ1b C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変被験者のSVR12達成割合は、DCV/ASV/BCV FDC群で96.0%（95%信頼区間：91.4、98.5）とDCV/ASV群の86.7%（95%信頼区間：79.0、94.4）と比較して数値的に高かった。したがって、DCV/ASV/BCV療法は、これまでのpegIFN/RBVを含む治療法よりも高い抗ウイルス効果を有し、さらに、DCV/ASV療法を上回る抗ウイルス効果が期待できると考える。加えて、DCV/ASV/BCV療法は、DCV/ASV療法と比較して下記のようなベネフィットを有していると考ええる。

薬剤耐性遺伝子変異の有無やジェノタイプ1a/1bによらず期待できる高い抗ウイルス効果

DCV/ASV療法では、ベースライン時のNS5A及びNS3薬剤耐性遺伝子変異のうち、Y93H及びL31I/M/Vが検出された被験者におけるSVR24達成割合はそれぞれ35.4%及び42.9%であり、C型肝炎治療ガイドラインではこれらの薬剤耐性遺伝子変異を有する患者に対してDCV/ASV療法は推奨されていない。一方、DCV/ASV/BCV療法では、Y93、L31に耐性関連変異が検出されたそれぞれ91.4%（32/35例）、100%（4/4例）の患者でSVR12を達成した。また、Y93又はL31のいずれかに耐性関連変異が検出された92.3%（36/39例）の患者でSVR12を達成した。なお、AI443117試験で、ベースライン時にY93に薬剤耐性遺伝子変異が認められたジェノタイプ1bの被験者の割合は、288例中51例（17.7%）であった。

さらに、ジェノタイプ1aの被験者におけるSVR12達成割合は、DCV/ASV療法のこれまでの報告では9例中2例（22%）にとどまっていたが、DCV/ASV/BCV療法ではAI443117試験で4例中3例であり、海外第3相試験では85.3%～90.5%であった。

したがって、DCV/ASV/BCV療法では、DCV/ASV療法の抗ウイルス効果に影響を及ぼすと考えられるY93の薬剤耐性遺伝子変異を有する患者やジェノタイプ1aの患者においても、一貫して高い治療効果が期待できると考える。

固定用量配合剤による服薬の簡便性の向上及び治療期間短縮による服薬の負担の軽減

DCV/ASV療法では、DCVを1日1回、ASVを1日2回の投与であり、DCVとASVで投与回数異なる。DCV/ASV/BCV療法では、DCV、ASV及びBCVの3成分を1製剤とした固定用量配合剤による、1日2回投与とした。固定用量配合剤により用法が簡便化され、患者の利便性が向上することに加えて、複数の薬剤を別々に服薬する際に生じる誤投与や飲み忘れの防止に役立つと期待される。さらに、国内ではC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の患者は高齢化が進んでおり、高齢者では一

一般的に服薬遵守不良が臨床上の懸念となり得ることから、服薬の簡便性はこれらの患者にとって特に有益であると考えられる。

また、投与期間について、DCV/ASV 療法では 24 週間であるが DCV/ASV/BCV 療法では 12 週間に短縮される。投与期間が半分になることで、患者の服薬の負担が軽減されることが期待できると考える。

さらに、心疾患の合併、アゼルニジピンや他のカルシウム拮抗薬の併用のため、他の DAA 療法が禁忌又は注意が必要となる患者においても、DCV/ASV/BCV 療法の有効性及び安全性に明らかな問題はなかった【モジュール 2.7.3、3.3.3 項参照】、【モジュール 2.7.4、5.1.1 項及び 5.2.2 項参照】。加えて、*in vitro* のレプリコンを用いた試験で、NS3-D168V、NS5A-L31M 及び NS5A-Y93H を導入した耐性株に対して DCV/ASV/BCV 療法は抗ウイルス効果を有することが示唆された【モジュール 2.6.2、6 項参照】。したがって、有用な抗ウイルス療法のないこれらの患者にとって、DCV/ASV/BCV 療法は意義のある治療選択肢になり得る可能性があると考えられる。

2.2 リスク

国内のジェノタイプ 1 の 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第 3 相試験（AI443117 試験）において、DCV/ASV/BCV 療法は概ね忍容であった。DCV/ASV/BCV 療法時の主要な安全性シグナルとして、DCV/ASV 療法時でも高頻度に認められた ALT 上昇・AST 上昇に加え、ビリルビン上昇が考えられた。さらに、DCV/ASV/BCV 療法では、ALT 及びビリルビンの高度上昇が同時に発現し、重度の肝障害に至るリスクに対する注意が必要と考えられた。

ALT 上昇・AST 上昇

ALT 値及び AST 値の可逆的な上昇は、DCV/ASV 療法時の安全性シグナルとして特定されている。AI443117 試験で DCV/ASV/BCV FDC 投与例においても、ALT 増加は最もよく認められた有害事象であり（23.0%）、AST 増加も発熱に次いで多くみられた（19.4%）。また、ALT 増加及び AST 増加は、Grade 3 又は 4 の有害事象の中で最も高頻度に認められた事象であった（それぞれ 13.8%、9.2%）。Grade 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加は、未治療コホートの DCV/ASV/BCV FDC 群で DCV/ASV 群に比べて発現割合が数値的に高く（それぞれ 16.1% vs 12.0%、10.7% vs 6.7%）、さらに、発現までの期間が短く（中央値：53.5 日 vs 94 日、48 日 vs 92 日）、ALT 増加は最終投与から回復までの期間が長かった（中央値：30 日 vs 15.5 日）。しかしながら、DCV/ASV/BCV FDC 投与例でも全例で回復しており、多くの Grade 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加はビリルビン上昇関連事象を伴わず、肝予備能への影響もないと考えられた。したがって、DCV/ASV/BCV 療法においても DCV/ASV 療法と同様に管理可能であると考えられた。

ビリルビン上昇

ビリルビン上昇関連事象が DCV/ASV/BCV FDC 投与例の 15.7%に発現し、未治療コホートの DCV/ASV/BCV FDC 群で DCV/ASV 群に比べて高頻度に認められた（16.1% vs 8.0%）。Grade 3 又は

4 のビリルビン上昇関連事象は DCV/ASV/BCV FDC 投与例の 6.0% (13 例) で報告され、未治療コホートの DCV/ASV/BCV FDC 群で DCV/ASV 群に比べて発現割合は高かった (6.0% vs 1.3%)。Grade 3 又は 4 のビリルビン上昇関連事象は、重度の肝障害に至った 1 例を除く 12 例で投与開始後 4 週間以内に発現し、全 13 例のうち 9 例が投与を中止、3 例が投与を中断及び 1 例が投与を継続し、全例で回復した。一方、Grade 3 又は 4 のビリルビン上昇関連事象は、多くの被験者で Grade 3 又は 4 の ALT 上昇を伴わなかったものの、肝予備能への影響の可能性が考えられた。したがって、DCV/ASV/BCV 療法では、投与早期は定期的にビリルビン値を測定し、ビリルビン値の上昇が認められた場合は適切に休薬又は中止する必要があると考える。

重度の肝障害

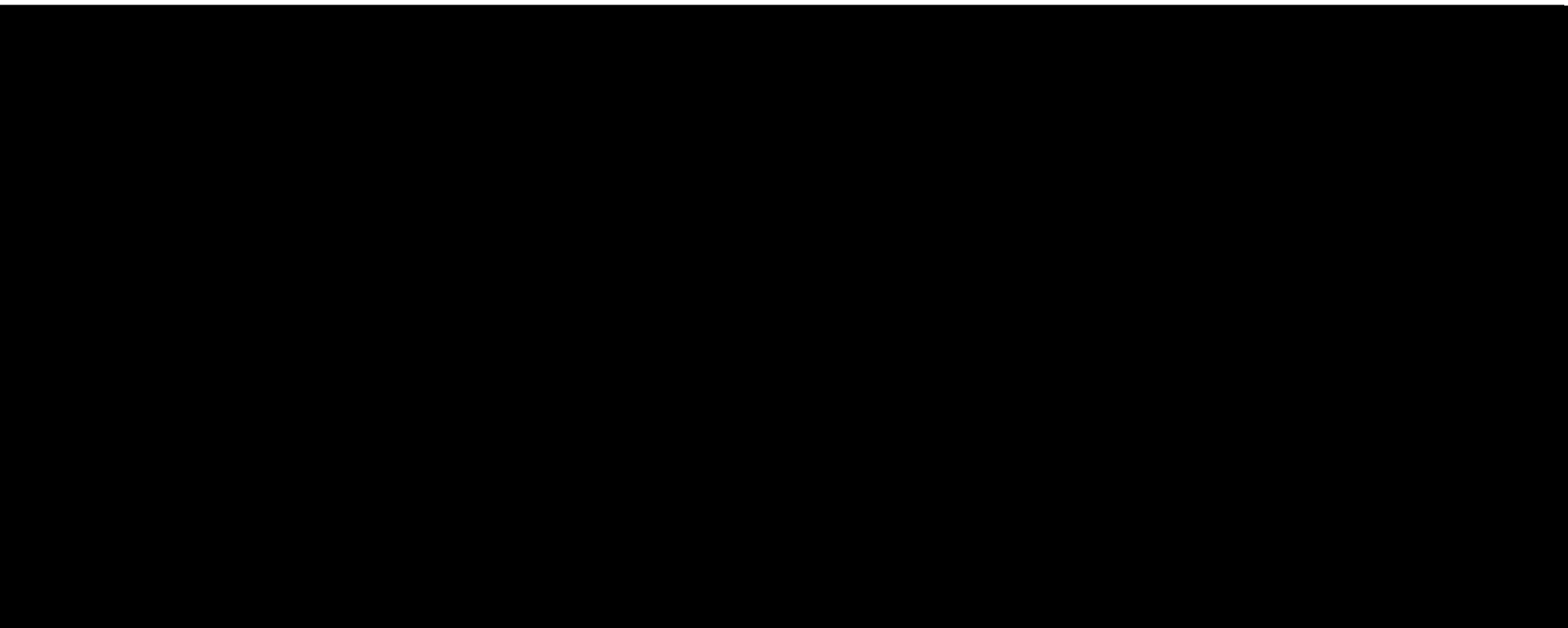
DCV/ASV/BCV FDC 投与例では、ALT 及びビリルビンの高度上昇が同日に発現した被験者が 2 例認められ、このうち 1 例は potential drug-induced liver injury (pDILI) に該当し、さらに重度の肝障害に至った。海外で pDILI に該当した被験者は 1 例であり、国内外で pDILI に該当した計 2 例はいずれも代償性肝硬変患者であった。一般的に肝硬変患者では肝炎患者に比べて肝予備能が低下しており、肝予備能が低下していると肝障害が重症化しやすいと考えられる。したがって、このような重度の肝障害のリスクは代償性肝硬変患者で高い可能性が考えられることから、代償性肝硬変患者においては重度の肝障害に対する細心の注意が必要であると考ええる。

2.3 ベネフィット及びリスクの結論

DCV/ASV/BCV 療法は、これまでの pegIFN/RBV を含む治療法や DCV/ASV 療法を上回る抗ウイルス効果が期待でき、この抗ウイルス効果は薬剤耐性遺伝子変異の有無やジェノタイプ 1a/1b によらず高いことが示唆された。また、固定用量配合剤による 1 日 2 回の 12 週間投与であり、患者の利便性の向上と誤投与や飲み忘れの防止に役立つと期待される。一方、DCV/ASV/BCV 療法は概ね忍容であり、主要な安全性シグナルとして ALT 上昇・AST 上昇やビリルビン上昇が考えられ、重度の肝障害に至るリスクに対する注意が必要であるものの、これらの事象は管理可能であると考えられた。したがって、DCV/ASV/BCV 療法のベネフィットはリスクを上回ると考える。

以上より、DCV/ASV/BCV 療法は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する新たな治療選択肢として、特に合併症や併用薬のため他の DAA 療法が利用できない患者や他の DAA 療法によって SVR を達成できなかった患者に対して有用な治療法の一つになり得ると考える。

3 開発の経緯図

	
品質	
薬理	
薬物動態	
毒性	

臨床	
----	--

4 参考文献

- ¹ World Health Organization. “Hepatitis C. Fact sheet Number 164.” April 2014.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- ² 財団法人ウイルス肝炎研究財団. C型肝炎について（一般的なQ&A）
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syoudai
- ³ 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）2015年5月
- ⁴ Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural History of Compensated Cirrhosis in the Child Pugh Class A Compared Between 490 Patients With Hepatitis C and 167 With B Virus Infections. *Journal of Medical Virology*. 2006; 78: 459-465.
- ⁵ Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis. *Hepatology*. 1999; 29 (4): 1124-1130.
- ⁶ 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成23年（2011）人口動態統計（確定数）の概況
- ⁷ 日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2011
- ⁸ 日本肝臓学会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝臓癌追跡調査報告（2004～2005）肝臓. 2010; 51(8): 460-484.
- ⁹ Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y. National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population. *Intervirology*. 2006; 49: 7-17.
- ¹⁰ 八橋 弘. わが国のC型肝炎の現状 日本の肝臓は、なぜ多いのか. *日本消化器病学会誌*. 2004; 101: 578-584.
- ¹¹ Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. *Cancer*. 2002; 95: 331-339.
- ¹² 日野 啓輔. 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況に関する全国調査厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成19年度 分担研究報告
- ¹³ Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon Therapy Prolonged Life Expectancy Among Chronic Hepatitis C Patients. *Gastroenterology*. 2002; 123: 483-491.
- ¹⁴ ペグイントロン® 添付文書 2012年11月改訂（第12版）
- ¹⁵ ペガシス® 添付文書 2014年1月改訂（第17版）
- ¹⁶ Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun;15(6):645-53.

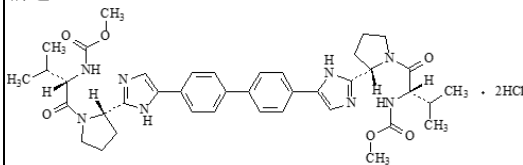
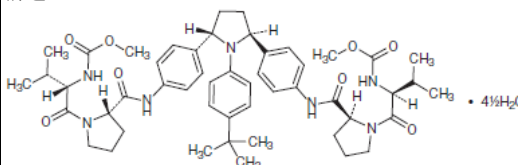
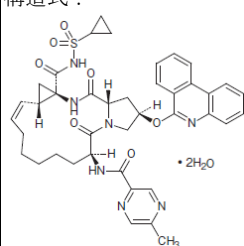
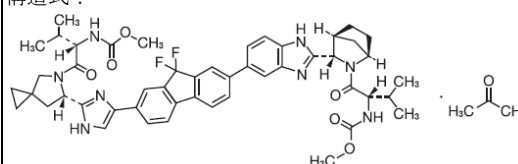
-
- ¹⁷ Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1523-32.
- ¹⁸ Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015 Oct;62(4):1037-46.
- ¹⁹ 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第4版）2015年9月

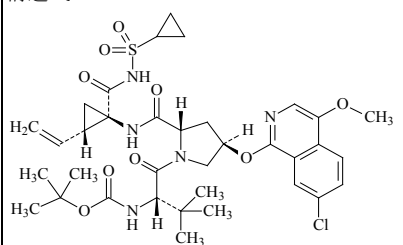
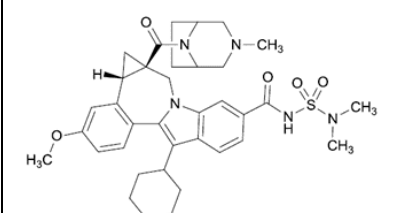
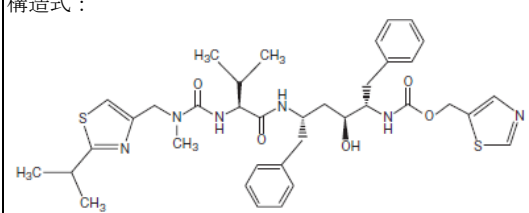
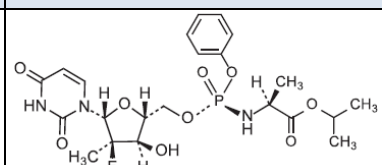
1 外国における使用状況

2016 年 10 月現在、本剤は世界のいずれの国においても承認されていない。

1 同種同効品一覧表

本剤「ジメンスー配合錠」の同種同効品として、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の効能・効果を有する製剤について下記一覧表に示す。

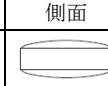
一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンスー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
会社名	プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	アッヴィ合同会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社
承認年月	—	2015 年 9 月	2015 年 7 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること	劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること	処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	1. ダグラタスビル塩酸塩 一般名：ダグラタスビル塩酸塩（Daclatasvir Hydrochloride） 化学名：Dimethyl <i>N,N'</i> -([1,1' -biphenyl]-4,4' -diylbis{1<i>H</i>-imidazole-5,2-diyl-[(2<i>S</i>)-pyrrolidine-2,1-diyl][(1<i>S</i>)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}) dicarbamate dihydrochloride 分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆・2HCl 分子量：811.80 構造式：  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<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl)oxy]-2-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-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：  一般名：オムビタスビル水和物（Ombitasvir Hydrate） [JAN] 化学名：Dimethyl <i>N,N'</i> -{(2<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(1-phenyleneazanediy)carbonyl][(2<i>S</i>)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2<i>S</i>)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]} biscarbamate heminonahydrate 分子式：C₅₀H₆₇N₇O₈・4 1/2H₂O 分子量：975.18 構造式：  一般名：パリタプレビル水和物（Paritaprevir Hydrate）	レジパスビル 一般名：レジパスビル アセトン付加物 Ledipasvir Acetate (JAN) 化学名：Methyl{(1<i>S</i>)-1-[(1<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-3-(5-[9,9-difluoro-7-[2-((6<i>S</i>)-5-[(2<i>S</i>)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl]-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl]-1<i>H</i>-imidazol-4-yl]-9<i>H</i>-fluoren-2-yl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl} carbamate monoacetate 分子式：C₄₉H₅₄F₂N₈O₆・C₃H₆O 分子量：947.08 構造式：  ソホスブビル 一般名：ソホスブビル Sofosbuvir(JAN) 化学名：1-Methylethyl <i>N</i>-[(5)-{[(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2<i>H</i>)-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：

一般の名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠																		
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠																		
	構造式：  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： (4b<i>S</i>,5a<i>R</i>)-12-Cyclohexyl-<i>N</i>-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4b,5,5a,6-tetrahydrocyclopropa[<i>d</i>]indolo[2,1-<i>a</i>][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride 分子式：C₃₆H₄₅N₅O₅S・HCl 分子量：696.30 構造式： 	[JAN] 化学名： (2<i>R</i>,6<i>S</i>,12<i>Z</i>,13a<i>S</i>,14a<i>R</i>,16a<i>S</i>)-<i>N</i>-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[<i>e</i>]pyrrolo[1,2-<i>a</i>] [1,4]diazacyclopentadecine-14a(5<i>H</i>)-carboxamide dihydrate 分子式：C₄₀H₄₃N₇O₇S・2H₂O 分子量：801.91 構造式：  一般名：リトナビル (Ritonavir) [JAN] 化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[(α<i>S</i>) -α-[(1<i>S</i>,3<i>S</i>) -1-hydroxy-3-[(2<i>S</i>)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutylamido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate 分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ 分子量：720.94																			
剤型・含量	<table><tr><td>販売名</td><td>ジメンシー配合錠</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>ダグラタスビル塩酸塩 16.5mg (ダグラタスビルとして 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 37.5 mg)</td></tr><tr><td>添加剤</td><td>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</td></tr></table>	販売名	ジメンシー配合錠	成分・含量 (1錠中)	ダグラタスビル塩酸塩 16.5mg (ダグラタスビルとして 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 37.5 mg)	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	<table><tr><td>販売名</td><td>ヴィキラックス配合錠</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>1錠中 オムビタスビル水和物 13.6mg (オムビタスビルとして 12.5mg) , パリタプレビル水和物 78.5mg (パリタプレビルとして 75mg) , リトナビル 50mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td>コポリビドン、コハク酸 <i>d</i>-α-トコフェロールポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ソルビタン、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール</td></tr></table>	販売名	ヴィキラックス配合錠	成分・含量	1錠中 オムビタスビル水和物 13.6mg (オムビタスビルとして 12.5mg) , パリタプレビル水和物 78.5mg (パリタプレビルとして 75mg) , リトナビル 50mg	添加物	コポリビドン、コハク酸 <i>d</i> -α-トコフェロールポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ソルビタン、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール	<table><tr><td>販売名</td><td>ハーボニー配合錠</td></tr><tr><td>有効成分・含量 (1錠中)</td><td>レジパスビル 90mg、 ソホスブビル 400mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td>結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色 5 号アルミニウムレーキ</td></tr></table>	販売名	ハーボニー配合錠	有効成分・含量 (1錠中)	レジパスビル 90mg、 ソホスブビル 400mg	添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色 5 号アルミニウムレーキ
販売名	ジメンシー配合錠																				
成分・含量 (1錠中)	ダグラタスビル塩酸塩 16.5mg (ダグラタスビルとして 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 37.5 mg)																				
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																				
販売名	ヴィキラックス配合錠																				
成分・含量	1錠中 オムビタスビル水和物 13.6mg (オムビタスビルとして 12.5mg) , パリタプレビル水和物 78.5mg (パリタプレビルとして 75mg) , リトナビル 50mg																				
添加物	コポリビドン、コハク酸 <i>d</i> -α-トコフェロールポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノラウリン酸ソルビタン、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール																				
販売名	ハーボニー配合錠																				
有効成分・含量 (1錠中)	レジパスビル 90mg、 ソホスブビル 400mg																				
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、コポリビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色 5 号アルミニウムレーキ																				

1.7 同種同効品一覧表

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラビル塩酸塩配合錠					オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤					レジパスビル/ソホスブビル配合錠	
販売名	ジメンシー配合錠					ヴィキラックス配合錠					ハーボニー配合錠	
	色・剤形	アルミニウムレーキ及び黄色三二酸化鉄 淡緑色の楕円形のフィルムコーティング錠				色・剤形	ール(部分けん化物), マクロゴール 4000, タルク, 酸化チタン, 三二酸化鉄 桃色の楕円形のフィルムコーティング錠				色・剤形	だいたい色のひし形のフィルムコーティング錠
	外形					外形	上面 	下面 	側面 	外形		
	大きさ	長径	短径	厚さ	重さ	大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)	大きさ	長径 20mm、短径 10mm、厚さ 6.6mm、重さ 1030mg
		15.3 mm	7.2 mm	5.6 mm	527.5 mg		18.8	10.0	7.7	1.116		
	識別コード	BMS 224				識別コード	AVI				識別コード	GSI・7985
効能・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					1. 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 2. セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善					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・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。					(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。 (2)セログループ 1 (ジェノタイプ 1) においては、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。また、セログループ 2 (ジェノタイプ 2) においては、組織像又は肝予備能、血小板数等により肝硬変でないことを確認すること。 (3)セログループ 2 (ジェノタイプ 2) においては、IFN 製剤による治療経験の有無等により、有効性が異なるため、本剤によるベネフィット・リスクを考慮したうえで、投与の可否を判断すること。（「臨床成績」の項参照） (4)本剤を HIV/HCV 重複感染患者に使用する場合、抗 HIV 療法によって HIV のウイルス学的抑制が得られている患者にのみ投与すること。（本剤に含まれるリトナビルにより、HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を生じるおそれがある。）					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	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。					1. 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の場合 通常、成人には 1 日 1 回 2 錠（オムビタスビルとして 25mg、パリタプレビルとして 150mg 及びリトナビルとして 100mg）を食後に経口投与し、投与期間は 12 週間とする。					通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（レジパスビルとして 90mg 及びソホスブビルとして 400mg）を 12 週間経口投与する。	

1.7 同種同効品一覧表
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
		2. セログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回 2 錠 (オムビタスビルとして 25mg, パリタプレビルとして 150mg 及びリトナビルとして 100mg) を食後に経口投与し、投与期間は 16 週間とする。	
用法・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 log ₁₀ 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グ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。	セログループ 2 (ジェノタイプ 2) において、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。併用にあたっては、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。	本剤は、有効成分としてレジパスビル及びソホスブビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。
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。	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。	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、コビシ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、ネビラピン、ボセンタン水和物、セイヨウオ	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) の肝機能障害のある患者 3. 次の薬剤を投与中の患者：アゼルニジピン、トリアゾラム、ミダゾラム、プロナンセリン、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルденаフィルクエン酸塩 (レバチオ)、タダラフィル (アドシルカ)、リバーロキサバン、バルデナフィル塩酸塩水和物、リオシグアト、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、リファンピシン、エファビレンツ、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、エチルエストラジオール含有製剤 (「相互作用」の項参照) 4. 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを	(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/1.73m ²) 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)

1.7 同種同効品一覧表

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
	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）	投与中の患者（「相互作用」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） (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）	1. 慎重投与 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）	1. 慎重投与 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、ダグラタスビルによる胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等、及びベクラブビルによる出生児の低体重が報告されており、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。	2. 重要な基本的注意 (1)肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。肝機能障害は主に本剤投与開始 4 週以内にあらわれやすいので、投与開始初期は必要に応じてより頻回に肝機能検査を行うこと。肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、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すること。肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「副作用」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（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)本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN 等）を行うこと。特に、腎機能が低下している患者、Ca 拮抗剤を併用している患者では、急激に腎機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1)本剤とアミオダロンの併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とアミオダロンの併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。また、併用投与開始から少なくとも 3 日間は入院下で適切に心電図モニタリングを実施し、退院後少なくとも 2 週間は患者又はその家族等が心拍数を連日確認し、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。 なお、アミオダロンを長期間投与した際の血漿からの消失半減期は 19～53 日と極めて長いため、本剤の投与開始前にアミオダロンの投与を中止した患者に対しても、上記の対応を実施すること。 注：β 遮断剤を投与中の患者、又は心疾患、重度の肝疾患を有する患者では、アミオダロンの併用により徐脈等の不整脈の発現リスクが増加するおそれがある。 (2)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、

1.7 同種同効品一覧表

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般の名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠		オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠																		
販売名	ジメンシー配合錠		ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠																		
	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。		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） (4)セログループ2（ジェノタイプ2）に対しては、リバビリンと併用するため、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。	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 ダグラタスビル ：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及び乳糖耐性蛋白（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）		3. 相互作用 オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝される。オムビタスビルはP糖蛋白（P-gp）の基質である。パリタプレビルはP-gp、乳糖耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP1B1/1B3）の基質であり阻害剤である。パリタプレビル及びリトナビルは主にCYP3A4/5で代謝される。リトナビルはP-gpの基質であり阻害剤である。またCYP3A4及びBCRPの阻害作用を有する。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用はこれら薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察を行うこと。（「薬物動態」の項参照）	3.相互作用 レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター（P糖蛋白（P-gp）、乳糖耐性蛋白（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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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</td><td>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。</td></tr></table>		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	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	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。	(1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等（一般名【代表的販売名】）</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゼルニジピン 〔カルブロック等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕 ミダゾラム 〔ドルミカム、ミダフ</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が</td><td>リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するた</td></tr></table>	薬剤名等（一般名【代表的販売名】）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゼルニジピン 〔カルブロック等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕 ミダゾラム 〔ドルミカム、ミダフ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が	リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するた	(1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシ ン （リファジン） カルバマゼピ ン （テグレート ル） フェニトイン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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） カルバマゼピ ン （テグレート ル） フェニトイン	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。
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	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	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。																				
薬剤名等（一般名【代表的販売名】）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
アゼルニジピン 〔カルブロック等〕 トリアゾラム 〔ハルシオン等〕 ミダゾラム 〔ドルミカム、ミダフ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が	リトナビルのCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度が大幅に上昇するた																				
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） カルバマゼピ ン （テグレート ル） フェニトイン	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。																				

一般的名称	ダダラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠		
販売名	ジメンシー配合錠			ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠		
	イフェンド) ミコナゾール (経口 剤又は注射剤) (フロ リード)	れがある。		レッサ等] ブロナンセリン [ロナセン] ビモジド [オーラップ] エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイ ン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリン マレイン酸塩 [メテルギン等] シルデナフィルクエン 酸塩 (肺高血圧症に適 応される製剤) [レバチオ] タダラフィル (肺高血 圧症に適応される製 剤) [アドシルカ] リパーロキサパン [イグザレルト] バルデナフィル塩酸塩 水和物 [レビトラ]	発現しやすくなるおそれがある。	め。	(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		
	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) ベラパミル塩酸塩 (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)			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 (クリキシパン) 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	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。			
				リオシグアト [アデムバス]		リトナビルの CYP3A4 阻害 作用ならびに リトナビルと パリタプレビ ルの P-gp 及び BCRP 阻害作 用によるもの と考えられる。			

一般的名称	ダダラタスビル塩酸塩・アスナブレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠			ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠
	水和物/リトナビル (ヴィキラックス)			シンバスタチン [リポバス等] アトルバスタチンカル シウム水和物 [リピトール等]		リトナビルの CYP3A4 阻害 作用及びパリ タプレビルの OATP 阻害作 用によるもの と考えられる。	
	リファンビシン (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 グレートール) 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 イオダール) 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) 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)	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。	カルバマゼピン [テグレートール等] フェニトイン [アレビアチン等] ホスフェニトインナ トリウム水和物 [ホストイン] フェノバルビタール [フェノバル等] リファンビシン [リファジン等] エファビレンツ [ストックリン] 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 エチニルエストラジオ ール含有製剤 [オーソ、ルナベル等]	本剤の血中濃 度が低下し、治 療効果が減弱 するおそれがある。 (「薬物 動態」の項参 照)	これら中等度 から強力な CYP3A 誘導薬 剤により本剤 の代謝が促進 されるため。	
					エチニルエス トラジオール 含有経口避妊 薬を投与した 患者において ALT (GPT) 上 昇が高頻度に 認められてい る。なお、本剤 治療終了の約 2 週間後から 再開できる。	機序不明	
		アスナブレビル の血中濃度が上 昇するおそれがある。 アスナブレビル の肝臓への取り	シクロスポリンの OATP1B1 の 阻害作用によ りアスナブレ ビルの肝臓へ				

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠		
販売名	ジメンシー配合錠			ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠		
		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。	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）				(2)併用注意（併用に注意すること）			(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		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。		Ca 拮抗剤（アゼルニジピンを除く） アムロジピンベシル酸塩 ニフェジピン 等	Ca 拮抗剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので、併用に際しては Ca 拮抗剤を減量するなど十分注意すること。（「副作用」、「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。	制酸剤 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。	レジパスビルの溶解性は胃内 pH の上昇により低下する。胃内 pH を上昇させる薬剤との併用ではレジパスビルの血漿中濃度が低下する。
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。		フロセミド	フロセミドの血中濃度（C _{max} ）が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	オムビタスビル及びパリタプレビルが UGT1A1 を阻害するためと考えられる。	H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン 等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合は、H ₂ 受容体拮抗剤を本剤と同時に投与又は本剤投与と 12 時間の間隔をあけて投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩 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）	アスナプレビルの CYP2D6 阻害作用により、これらの		シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら副作用が発現するおそれがある。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。	プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	レジパスビルの血漿中濃度が低下し、レジパスビルの効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与前にプロトンポンプ阻害剤を投	

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠		
販売名	ジメンシー配合錠			ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠		
		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。	薬剤の代謝が阻害される。	ザルティア]				与しないこと。本剤と併用する場合は、プロトンポンプ阻害剤を空腹時に本剤と同時投与すること（【薬物動態】の項参照）。	
	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。	エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇するおそれがある。 併用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限り、副作用に対する観察を十分に行うこと。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる。	アミオダロン	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤とアミオダロンを併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序は不明である。
	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。	ロスバスタチンカルシウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 ロスバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用ならびにパリタプレビルとリトナビルによる BCRP 阻害作用によるものと考えられる。	ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。	レジパスビルの腸管での P-gp の阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する。
	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する可能性がある。	プラバスタチンナトリウム	パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 プラバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	パリタプレビル血中濃度上昇：機序不明 プラバスタチンの血中濃度上昇はパリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えられる。	リファブチン フェノバルビタール	レジパスビル及びソホスブビル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。	これら薬剤の P-gp の誘導作用により、レジパスビル及びソホスブビルの消化管における吸収が低下する可能性がある。
	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。	ピタバスタチンカルシウム	ピタバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 横紋筋融解症を含むミ	パリタプレビルの OATP 阻害作用によるものと考えら	テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩含有する製剤	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含有する製剤と本剤との併用により、テノホビルの	作用機序は不明であるが、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩が基質となる

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠		
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠		
			オパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	れる。		血漿中濃度が上昇する（【薬物動態】の項参照）。	P-gp 及び BCRP に対するレジパスビルの阻害作用が関与すると考えられる。
		フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。		ロスバスタチン	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。	レジパスビルの BCRP 阻害作用により、ロスバスタチンのバイオアベイラビリティが増加する。
		オメプラゾール	オメプラゾ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）	リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる。			
		アルプラゾラム	アルプラゾラムの血中濃度（AUC）が上昇する。（「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられる。			
		ジアゼパムクロラゼパム二カルウム	ジアゼパム及びノルジアゼパムの血中濃度（AUC）が低下する。（「薬物動態」の項参照）	リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる。			
		クエチアピンフマル酸塩	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。			
		アミオダロン塩酸塩 ペプリジル塩酸塩水和物 キニジン硫酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。			
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。	パリタプレビルとリトナビル			

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
		る。（「薬物動態」の項参照） フルチカゾンプロピオン酸エステル フルチカゾンの血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等の副作用があらわれるおそれがある。併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。 サルメテロールキシナホ酸塩 サルメテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。 アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） イトラコナゾール 等 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらアゾール系抗真菌薬の血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照） アゾール系抗真菌薬 ポリコナゾール 本剤との併用試験は行われていないが、リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤との併用においてポリコナゾールの血中濃度が低下し、ポリコナゾールの効果減弱を	ルによる P-gp 阻害作用によるものと考えられる。 リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。 本剤の血中濃度上昇はアゾール系抗真菌薬の CYP3A/P-gp 阻害作用による。アゾール系抗真菌薬の血中濃度上昇はリトナビルの CYP3A/P-gp 阻害作用による。 リトナビルの CYP2C19 誘導作用によるものと考えられる。

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤			レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠			ハーボニー配合錠
			招くおそれがあるため、ポリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりポリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き、併用は避けること。あるいは他の抗真菌療法を考慮すること。		
		コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、コルヒチンを減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。腎機能又は肝機能障害のある患者においてはコルヒチンと本剤を併用しないこと。	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による。	
		シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。 パリタ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）	シクロスポリンの血中濃度上昇はリトナビルのCYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルのOATP 阻害作用による。パリタプレビルの血中濃度上昇はシクロスポリンのOATP, BCRP, P-gp 阻害作用によるものと考えられる。	
		タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による。	

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
		ダルナビルエタノール付加物 (1日1回投与) パリタ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) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと。 機序不明 ダルナビルエタノール付加物/リトナビル (1日2回投与) ダルナビルの血中濃度 (C_{min}) が低下するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。 本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること。 アタザナビル硫酸塩 アタザナビル硫酸塩/リトナビル パリタ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) 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので、本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。 アタザナビルによる CYP3A 及び OATP 阻害作用及び/又はリトナビルによる CYP3A4 阻害作用による。 リトナビル含有製剤 パリタプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと。 (「薬物動態」 リトナビルの CYP3A4 阻害作用による。	

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠																		
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠																		
		<table><tr><td></td><td>の項参照)</td><td></td></tr><tr><td>リルビピリン塩酸塩</td><td>リルビピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．</td></tr><tr><td>リファブチン</td><td>リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．</td><td>リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．</td></tr></table>		の項参照)		リルビピリン塩酸塩	リルビピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．	リファブチン	リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．										
	の項参照)																				
リルビピリン塩酸塩	リルビピリンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．																			
リファブチン	リファブチンの血中濃度が上昇するおそれがある．	リトナビルのCYP3A4 阻害作用による．																			
	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	4. 副作用 セログループ 1（ジェノタイプ 1）：ジェノタイプ 1b 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を投与した国内第Ⅲ相試験において副作用（臨床検査値異常を含む）は 363 例中 105 例（28.9%）に認められた。主な副作用として末梢性浮腫 15 例（4.1%）、頭痛 12 例（3.3%）、悪心 10 例（2.8%）が認められた。（承認時） セログループ 2（ジェノタイプ 2）（リバビリンとの併用）：国内第Ⅲ相試験においてジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者で副作用（臨床検査値異常を含む）は 160 例中 98 例（61.3%）に認められた。主な副作用として貧血 36 例（22.5%）、血中ビリルビン増加 29 例（18.1%）、そう痒 14 例（8.8%）が認められた。（承認時） (1)重大な副作用 セログループ 1（ジェノタイプ 1）： 1)液体貯留：末梢性浮腫（4.1%）、浮腫（1.4%）、顔面浮腫（0.6%）、肺水腫（0.3%）があらわれることがある。低血圧（1.1%）、無尿（0.3%）に至った例も報告されているので、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。なお、液体貯留は Ca 拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。（「相互作用」の項参照） 2)肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）＊（0.3%）、ビリルビン^{***}（0.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は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	4.副作用 ジェノタイプ 1 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の単独投与における有効性及び安全性を評価した国内第 3 相臨床試験において、157 例中 34 例（21.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症 5 例（3.2%）、悪心及び口内炎各 4 例（2.5%）等であった。（承認時） (1)重大な副作用 1)高血圧（頻度不明） 高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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。 2)脳血管障害（頻度不明） 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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。 (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。 <table><tr><th>器官分類</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>血液・リンパ系</td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘、口内炎、腹部不快感</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織</td><td>そう痒症、発疹</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>疲労</td></tr></table> 注）発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。	器官分類	5%未満	頻度不明	血液・リンパ系	貧血		神経系	頭痛		消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感		皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹		その他		疲労
器官分類	5%未満	頻度不明																			
血液・リンパ系	貧血																				
神経系	頭痛																				
消化器	悪心、便秘、口内炎、腹部不快感																				
皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹																				
その他		疲労																			

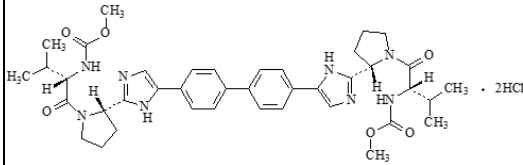
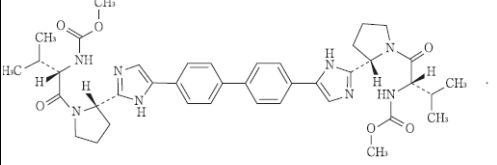
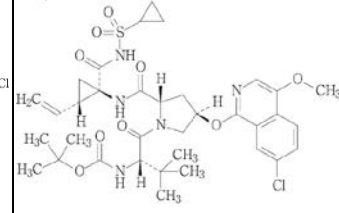
一般的名称	ダダラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠																																								
販売名	ジメンシー配合錠			ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠																																								
	3)ダダラタスビル及びアスナプレビルの2剤併用療法で自発報告された副作用 (2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超 3)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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。（「重要な基本的注意」の項参照） セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）： 1)体液貯留：末梢性浮腫（1.9%）、浮腫（0.6%）、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧（0.6%）、無尿に至った例も報告されているので、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。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であられやすい。（「相互作用」の項参照） 2)肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）※（1.3%）、ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超 3)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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。（「重要な基本的注意」の項参照） 4)貧血：貧血（10.1%）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。	自発報告又は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。																																								
	<table><tr><td>頻度 種類</td><td>10%以上</td><td>5%以上 10%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td><td>発疹</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症 （17.1%）</td><td>リンパ球減少症</td><td>貧血、好中球減少症</td></tr><tr><td>全身</td><td>発熱（16.6%）</td><td>倦怠感</td><td>疲労</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>食欲減退、下痢</td><td>上腹部痛、悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、消化不良</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td></tr><tr><td>肝臓胆管系</td><td>ALT（GPT）増加（23.0%）、AST（GOT）増加（19.4%）、高ビリルビン血症（14.7%）</td><td></td><td>γ-GTP増加、血中ALP増加、胆のう炎</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>関節痛、筋肉痛</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>血中アルブミン減少、CRP増加、血中尿酸増加、リパーゼ増加</td></tr></table>	頻度 種類	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				
頻度 種類	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																																										

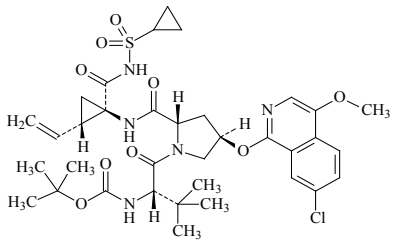
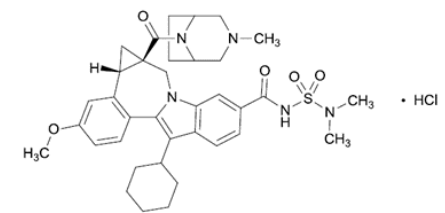
一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠																																																							
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠																																																							
		(2)その他の副作用 以下の副作用が報告されている。次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 セログループ1（ジェノタイプ1）： <table><tr><td></td><td>5%未満</td><td>頻度不明※</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr></table> ※自発報告 セログループ2（ジェノタイプ2）（リバビリンとの併用）： <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明※</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>精神神経</td><td>頭痛</td><td>不眠症</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒</td><td>脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（舌，口唇腫</td></tr></table>		5%未満	頻度不明※	消化器	腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎		循環器	動悸		精神神経	頭痛		血液	貧血		皮膚	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹		呼吸器	鼻咽頭炎		過敏症		過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）	臨床検査	AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性			5%以上	5%未満	頻度不明※	消化器		腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎		循環器		動悸		精神神経	頭痛	不眠症		皮膚	そう痒	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹		呼吸器		鼻咽頭炎		過敏症			過敏症反応（舌，口唇腫	
	5%未満	頻度不明※																																																								
消化器	腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎																																																									
循環器	動悸																																																									
精神神経	頭痛																																																									
血液	貧血																																																									
皮膚	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒，発疹																																																									
呼吸器	鼻咽頭炎																																																									
過敏症		過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）																																																								
臨床検査	AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少，尿中白血球エステラーゼ陽性																																																									
	5%以上	5%未満	頻度不明※																																																							
消化器		腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎																																																								
循環器		動悸																																																								
精神神経	頭痛	不眠症																																																								
皮膚	そう痒	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，発疹																																																								
呼吸器		鼻咽頭炎																																																								
過敏症			過敏症反応（舌，口唇腫																																																							

一般的名称	ダダラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠												
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠												
		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>眼を含む)</td></tr> <tr> <td>全身症状</td><td></td><td>無力症、疲労</td><td></td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>網状赤血球数増加</td><td>AST (GOT) 上昇, ALP 上昇, 血圧低下, クレアチニンクリアランス減少, 尿中蛋白陽性, 尿比重減少, 尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr> </table>				眼を含む)	全身症状		無力症、疲労		臨床検査	網状赤血球数増加	AST (GOT) 上昇, ALP 上昇, 血圧低下, クレアチニンクリアランス減少, 尿中蛋白陽性, 尿比重減少, 尿中白血球エステラーゼ陽性		
			眼を含む)												
全身症状		無力症、疲労													
臨床検査	網状赤血球数増加	AST (GOT) 上昇, ALP 上昇, 血圧低下, クレアチニンクリアランス減少, 尿中蛋白陽性, 尿比重減少, 尿中白血球エステラーゼ陽性													
		※自発報告													
		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、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. 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、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)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、ダダ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。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。〕 (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。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)セログループ 1（ジェノタイプ 1）：妊娠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していない。〕 セログループ 2（ジェノタイプ 2）：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。〔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しないこと。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが、動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている。授乳ラットでは主としてパリタプレビル、パリタプレビル加水分解物質 M13、オムビタスビル未変化体が認められた。〕	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していない。〕 (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、レジパスビルの乳汁中への移行が示唆されており、ソホスブビルの主要代謝物である GS-331007 の乳汁中への移行が認められている。〕												
	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. 小児等への投与 小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	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）。												

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	レジパスビル/ソホスブビル配合錠
販売名	ジメンシー配合錠	ヴィキラックス配合錠	ハーボニー配合錠
	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. 過量投与 本剤に特定の解毒薬はない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。	8.過量投与 徴候、症状：健康成人にレジパスビル 120mg を 1 日 2 回 10 日間投与（59 例）又はソホスブビル 1200mg を単回投与（59 例）したときの有害事象の発現頻度及び重症度は、プラセボ投与時に報告されたものと同様であり、これら過量投与による有害な作用は確認されていない。 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を考慮すること。レジパスビルは血漿蛋白との結合率が高いため血液透析により除去できる可能性は低いが、循環血液中のソホスブビル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（ソホスブビル 400mg を投与した場合、4 時間の血液透析により投与量換算で約 18%）（【薬物動態】の項参照）。
	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. 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）	
		10. その他の注意 本剤のジェノタイプ 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、海外で実施した臨床試験において、未治療の C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ 1a）にオムビタスビル（25mg）、パリタプレビル（200mg）、リトナビル（100mg）を 12 週間投与したとき、投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化の割合は 62.5%（5/8 例）であった。	
添付文書の作成年月日	—	2016 年 9 月改訂（第 6 版）	2016 年 7 月作成（第 3 版）

2 同種同効品一覧表

一般的名称	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	ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル
販売名	ジメシシー配合錠	ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
承認年月	—	2014 年 7 月	2014 年 7 月
規制区分	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	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	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
化学構造式	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 <i>N,N'</i> -([1,1' -biphenyl]-4,4' -diylbis{1<i>H</i>-imidazole-5,2-diyl-[(2<i>S</i>)-pyrrolidine-2,1-diyl][(1<i>S</i>)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}) dicarbamate dihydrochloride 分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆・2HCl 分子量：811.80 構造式：  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<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl)oxy)-2-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-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	一般名：ダクラタスビル塩酸塩 (Daclatasvir Hydrochloride) 化学名：Dimethyl <i>N,N'</i> - ([1,1' -biphenyl] -4,4' -diylbis {1<i>H</i>-imidazole-5,2-diyl-[(2<i>S</i>)-pyrrolidine-2,1-diyl] [(1<i>S</i>)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl] }) dicarbamate dihydrochloride 分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆・2HCl 分子量：811.80 構造式： 	一般名：アスナプレビル (Asunaprevir) 化学名：1,1-Dimethylethyl {(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl)oxy)-2-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-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： 

一般の名称	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	ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル
販売名	ジメンシー配合錠	ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg
	構造式：  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： (4bS,5aR)-12-Cyclohexyl-N-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4b,5,5a,6-tetrahydrocyclopropa[d]indolo[2,1-α][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride 分子式：C₃₆H₄₅N₅O₅S・HCl 分子量：696.30 構造式： 		
剤型・含量	販売名	ジメンシー配合錠	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三二酸化鉄を含有する。
	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、	1. 組成 スンベプラカプセル 100mg は 1 カプセル中アスナプレビル 100mg を含有する。 なお、添加剤として、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カプリル酸カプリン酸モノグリセリド、ポリソルベート 80 及びジブチルヒドロキシトルエン、また、カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンを含有する。

一般的名称	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					ダクラタスビル塩酸塩錠					アスナプレビルカプセル								
販売名	ジメンシー配合錠					ダクルインザ錠 60mg					スンベプラカプセル 100mg								
		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				2. 製剤の性状					2. 製剤の性状								
	色・剤形	淡緑色の楕円形のフィルムコーティング錠				製剤	性状	識別コード	外観	垂線	厚さ	重さ	製剤	色・剤形	内容物	形状	サイズ	重さ	識別コード
	外形					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	スンベプラカプセル 100mg	白色～微黄色軟カプセル	澄明な液		長径：14.9mm 短径：9.3mm	781mg	BMS 711
	大きさ	長径	短径	厚さ	重さ														
		15.3 mm	7.2 mm	5.6 mm	527.5 mg														
	識別コード	BMS 224																	
効能・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					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					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・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。					(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）					(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）なお、インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療患者に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮すること。								
用法・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。					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。					通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。								
用法・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 log ₁₀ 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					(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 log ₁₀ を超えて増加）が発現した場合					(1)投与開始時は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を同時に投与し、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、本剤及びダクラタスビル塩酸塩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、本剤及びダクラタスビル塩酸塩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								

1.7 同種同効品一覧表
BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル
販売名	ジメンシー配合錠	ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg
	スナプレビルを含む製剤と併用しないこと。	は、本剤及びアスナプレビルの投与中止を考慮すること。	量が最低値から $1 \log_{10}$ を超えて増加）が発現した場合は、本剤及びダクラタスビル塩酸塩の投与中止を考慮すること。
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。	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。	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、ベラパミル塩酸塩、コピシ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）	(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）	(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〔本剤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：アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）、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、コピシスタットを含有する製剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、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、モダフィニル、非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルビビルン塩酸塩を除く）、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）
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）	1. 慎重投与 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）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)重度の腎機能障害患者〔血液透析を行っていない場合、本剤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）

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠	ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル
販売名	ジメンシー配合錠	ダクルインザ錠 60mg	スンペブラカプセル 100mg
	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、及びベクラブビルによる出生児の低体重が報告されており、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	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	2. 重要な基本的注意 (1)本剤は、ダクラタスビル塩酸塩と併用するため、ダクラタスビル塩酸塩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)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。

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル				
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg				
	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。			の発現に注意すること。					
	3. 相互作用 ダグラタスビル ：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）			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）			3. 相互作用 本剤は、CYP3A、P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1 及び 2B1 の基質である。また、CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P-gp に対する阻害作用及び 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）			(1)併用禁忌（併用しないこと）			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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）	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。	リファンピシン（リファジン）	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）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 の誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）	本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化するおそれがある。	これらの薬剤の強力又は中程度の CYP3A の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	フルコナゾール（ジフルカン）						ケトコナゾール（国内未承認）		
	ホスフルコナゾール（プロジフ）						イトラコナゾール（イトリゾール）		
	ポリコナゾール（ブイフェンド）						フルコナゾール（ジフルカン）		
	ミコナゾール（経口剤又は注射剤）（フロリード）						ホスフルコナゾール（プロジフ）		
	クラリスロマイシン（クラリス）						ポリコナゾール（ブイフェンド）		
	エリスロマイシン（エリスロシン）						ミコナゾール（フロリード）		
	ジルチアゼム（ヘルベッサ）						クラリスロマイシン（クラリス）		
	ベラパミル塩酸塩（ワソラン）						エリスロマイシン（エリスロシン）		
	コピシスタットを含む製剤（スタリ								

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラビル塩酸塩配合錠			ダグラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル		
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg		
	ビルド、ゲンボイヤ)				ジルチアゼム (ヘルベッサー)		
	テラプレビル (テラビック)				ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)		
	リトナビル (ノービア)	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 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。		コビシスタットを含有する製剤 (スタリビルド)		
	アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)				HIV プロテアーゼ阻害剤	本剤の血中濃度が上昇する。肝臓に関連した有害事象が増加し、また重症化のおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 及び/又は OATP1B1, 2B1 の阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	インジナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン)				リトナビル (ノービア)		
	サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ)				アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)		
	ダルナビルエタノール付加物 (ブリジスタ)				インジナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン)		
	ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト)				サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ)		
	ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ)				ダルナビルエタノール付加物 (ブリジスタ)		
	ロビナビル/リトナビル (カレトラ)				ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト)		
	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)				ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ)		
	リファンピシン (リファジン)	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。		ロビナビル/リトナビル (カレトラ)		
	リファブチン (ミコブチン)				リファンピシン (リファジン)	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〕	これらの薬剤の強力な又は中程度の CYP3A 誘導作用により、
	フェニトイン (アレビアチン)				リファブチン (ミコブチン)		
	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)						
	フェノバルビタール						

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラピル塩酸塩配合錠			ダグラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル		
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg		
	(フェノバル)				抗てんかん剤 フェニトイン (アレ비아チン) カルバマゼピン (テグレートール) フェノバルビタール (フェノバルール)	態」の項参照)	本剤の代謝が促進される。
	デキサメタゾン全身投与 (デカドロン)				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)				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) エトラビリン (インテレンス) ネビラピン (ピラミューン)				非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (リルピビルン塩酸塩を除く) エファビレンツ (ストックリン) エトラビリン (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)						
	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、不整脈が起こるおそれがある。	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。		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又は中程度の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
					シクロスポリン (サンディミュン)	本剤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	シクロスポリンは、OATP1B1 を阻害する。

一般的名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラプリル塩酸塩配合錠			ダクラタスビル塩酸塩錠			アスナプレビルカプセル		
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg			スンベプラカプセル 100mg		
								ある。	
							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。	本剤の 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）			(2)併用注意（併用に注意すること）			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩	デキストロメトर्फアンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） 本剤とデキストロメトर्फアンを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じてデキストロメトर्फアンの減量を考慮すること。	本剤の CYP2D6 の阻害作用により、デキストロメトर्फアンの代謝が阻害される。
	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。	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル／リトナビル等			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 の阻害作用により、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。
	デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩 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	アスナプレビルの CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	コビシスタットを含有する製剤			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）	本剤の弱い CYP3A4 の誘導作用により、ミダゾラムの代謝が促進される。
				クラリスロマイシン			HMG-CoA 還元酵素	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤は、
				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等度の 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	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。			

一般的名称	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			ダクラタスビル塩酸塩錠			アスナプレビルカプセル		
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg			スンベプラカプセル 100mg		
		てこれらの薬剤の減量を考慮すること。			をモニタリングし、投与量を調節すること。		素阻害剤 ロスバスタチン 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	中濃度が上昇するので、注意すること。（「薬物動態」の項参照）	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。
	ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシシンを併用する場合には、ジゴキシ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。	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。	エチニルエストラジオール含有製剤 エチニルエストラジオール-ノルゲスチメート（国内未承認）等	エチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン [ノルゲスチメート（国内未承認）の活性代謝物] の血中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の弱い 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。ノルゲスチメートとの相互作用の機序は不明である。
	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。	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。			
	オメプラゾール エスシタロプラム 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する可能性がある。						
	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）			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）			4. 副作用 本剤及びダクラタスビル塩酸塩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）		

一般の名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠			ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル																																														
販売名	ジメンシー配合錠			ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg																																														
	(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)ダクラタスビル及びアスナプレビルの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。			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 1)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 2)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。 3)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。 4)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。	本剤及びダクラタスビル塩酸塩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 1)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 2)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。 3)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。 4)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。																																														
	<table><tr><td>頻度 種類</td><td>10%以上</td><td>5%以上 10%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td><td>発疹</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症 （17.1%）</td><td>リンパ球 減少症</td><td>貧血、好中球減 少症</td></tr><tr><td>全身</td><td>発熱（16.6%）</td><td>倦怠感</td><td>疲労</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>食欲減退、</td><td>上腹部痛、悪</td></tr></table>	頻度 種類	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、	上腹部痛、悪	<table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、 脱毛症</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症（7.1%）</td><td>貧血</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（10.1%）、倦怠 感（6.1%）</td><td>疲労、悪寒</td></tr></table>	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	<table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、 脱毛症</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増加症（7.1%）</td><td>貧血</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>発熱（10.1%）、倦怠 感（6.1%）</td><td>疲労、悪寒</td></tr></table>	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
頻度 種類	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、	上腹部痛、悪																																																
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																																																	
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																																																	

1.7 同種同効品一覧表

BMS-790052/BMS-650032/BMS-791325

Hepatitis C
beclabuvir

一般の名称	ダグラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠				ダクラタスビル塩酸塩錠			アスナプレビルカプセル						
販売名	ジメンシー配合錠				ダクルインザ錠 60mg			スンベプラカプセル 100mg						
			下痢	心、便秘、嘔吐、腹部不快感、消化不良	精神・神経系	頭痛（11.4%）	不眠症	精神・神経系	頭痛（11.4%）	不眠症				
	腎臓			血中クレアチニン増加	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	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	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	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				
	筋骨格系			関節痛、筋肉痛	循環器		高血圧	循環器		高血圧				
	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	筋・骨格系		関節痛，筋骨格硬直	筋・骨格系		関節痛，筋骨格硬直				
					呼吸器		鼻咽頭炎，口腔咽頭痛	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	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。			発現頻度は，本剤及びダクラタスビル塩酸塩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 (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。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。〕 (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					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、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。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。〕 (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					5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用するため、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。〔ダクラタスビル塩酸塩の動物実験で胚・胎児致死作用及び催奇形性作用等が認められている。〕本剤の動物実験（マウス、ラット及びウサギ）では、ヒト曝露量の 193 倍に相当する曝露量でラット出生児の生存率低下、体重及び摂餌量の減少が認められている。ヒト曝露量の 76 倍に相当する曝露量では、ラット出生児への影響は認められなかった。 (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。〕				

一般的名称	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	ダクラタスビル塩酸塩錠	アスナプレビルカプセル
販売名	ジメンシー配合錠	ダクルインザ錠 60mg	スンベプラカプセル 100mg
	ット)で、乳汁中に移行することが報告されている。]		
	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。]	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。]	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。	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。	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。]	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。]	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。	9. その他の注意 本剤及びダクラタスビル塩酸塩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、本剤及びダクラタスビル塩酸塩を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。
添付文書の作成年月日	—	2016年5月改訂(第10版)	2016年5月改訂(第10版)

1 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

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

本剤の効能・効果は、国内第 3 相試験（AI443117 試験）の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。海外第 3 相試験（AI443102 試験、AI443113 試験）の成績は有効性を裏付ける参考とした。

- AI443117 試験：未治療及びインターフェロン既治療のジェノタイプ 1 の 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ダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠による第 3 相国内試験（【モジュール 2.7.6.20】参照）
- AI443102 試験：ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠の第 3 相試験（【モジュール 2.7.6.22】参照）
- AI443113 試験：ジェノタイプ 1 の C 型代償性肝硬変を有する被験者を対象としたダクラタスビル、アスナプレビル及び BMS-791325 の固定用量配合錠の第 3 相試験（【モジュール 2.7.6.23】参照）

AI443117 試験は、ジェノタイプ 1 の 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第 3 相試験であり、未治療又はインターフェロン（以下、IFN）治療経験のある（IFN を含む治療に対して null-response、partial response、再燃又は不耐容）患者を対象とする 2 つのコホートにより構成された。コホート 1 では、ジェノタイプ 1b の未治療例をダクラタスビル（以下、DCV）、アスナプレビル（以下、ASV）及びベクラブビル（以下、BCV）の固定用量配合剤（以下、DCV/ASV/BCV FDC）群と DCV/ASV 群に 2:1 にランダム化し、ジェノタイプ 1a の未治療例はランダム化せず、DCV/ASV/BCV FDC 投与を受けることとし、コホート 2 ではジェノタイプ 1a 及び 1b の IFN 既治療例が DCV/ASV/BCV FDC 投与を受けることとした。いずれのコホートにも約 20%の割合で代償性肝硬変患者を組み入れることとした。その結果、未治療コホートではジェノタイプ 1b 及び 1a の 149 例及び 3 例が、IFN 既治療コホートではそれぞれ 64 例及び 1 例が DCV/ASV/BCV FDC 投与を受けた。このうち C 型代償性肝硬変患者は、未治療例で 26 例（17.1%）、IFN 既治療例で 20 例（30.8%）であった。

有効性については、主要評価項目である未治療コホートのジェノタイプ 1b C 型慢性肝炎の被験者における DCV/ASV/BCV FDC 群の投与終了 12 週後の HCV RNA 陰性化（以下、SVR12）達成割合は 95.9%（123 例中 118 例、95%信頼区間（以下、CI）：90.8%、98.7%）であり、ヒストリカルコントロールを参照して設定した閾値（79%）を統計学的に有意に上回った。

ジェノタイプ 1 の未治療例及び IFN 既治療例のいずれの被験者集団でも、慢性肝炎及び代償性肝硬変の被験者における SVR12 達成割合は同程度であり、代償性肝硬変の有無による有効性に違いはなかった（未治療例で、それぞれ 96.0% [126 例中 121 例] 及び 96.2% [26 例中 25 例]、IFN 既治療例で、それぞれ 95.6% [45 例中 43 例] 及び 95.0% [20 例中 19 例]）。

主な人口統計学的特性の有効性の比較については、ジェノタイプ 1b の未治療例及び IFN 既治療例において、年齢、性別、体重及び BMI の部分集団で、SVR12 達成割合はいずれも高く、これらの特性によって有効性に大きな違いはなかった【モジュール 2.7.3、3.3.1 項参照】。

NS5A 薬剤耐性遺伝子変異を有する患者に対しては、Y93、L31 に耐性関連変異が検出されたそれぞれ 91.4% (32/35 例)、100% (4/4 例) の患者で SVR12 を達成した。また、Y93 又は L31 のいずれかに耐性関連変異が検出された 92.3% (36/39 例) の患者で SVR12 を達成した。

ジェノタイプ 1a の被験者における SVR12 達成割合は、DCV/ASV 療法のこれまでの報告では 9 例中 2 例 (22%) にとどまっていたが、DCV/ASV/BCV 療法では AI443117 試験で 4 例中 3 例であり、海外第 3 相試験 (AI443102 試験、AI443113 試験) では 85.3%~90.5%であった。

安全性については、投与期間中における安全性の結果の要約を以下に示す。

DCV/ASV/BCV 療法では、DCV/ASV 療法時の安全性シグナルとして特定されている ALT 上昇・AST 上昇に加えて、ビリルビン上昇並びに ALT 及びビリルビンの高度上昇の同時発現に対しても注意が必要であると考えられたものの、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変被験者において概ね忍容であった。

安全性の結果の要約 (AI443117 試験) (投与期間中、治験薬投与例)

	NAIVE GT-1B		NAIVE, Experienced GT-1A,-1B DCV/ASV/BCV
	DCV/ASV/BCV	DCV/ASV	
	N=149	N=75	N=217 ^a
Any AE	109 (73.2)	63 (84.0)	166 (76.5)
Death	0	0	0
SAE	10 (6.7)	8 (10.7)	13 (6.0)
AE Leading to Discontinuation of Study Therapy	17 (11.4)	7 (9.3)	21 (9.7)
AE Leading to Interruption of Study Therapy	8 (5.4)	3 (4.0)	12 (5.5)
Grade 3/4 AE	44 (29.5)	17 (22.7)	62 (28.6)
Most Frequent AE (≥ 10% overall)			
ALT 増加	40 (26.8)	20 (26.7)	50 (23.0)
発熱	29 (19.5)	10 (13.3)	44 (20.3)
AST 増加	33 (22.1)	18 (24.0)	42 (19.4)
好酸球増加症	28 (18.8)	8 (10.7)	37 (17.1)
高ビリルビン血症	22 (14.8)	5 (6.7)	32 (14.7)

頭痛	13 (8.7)	7 (9.3)	24 (11.1)
Grade 3/4 Liver Function Test Abnormality			
ALT	24 (16.1)	9 (12.0)	30 (13.8)
AST	16 (10.7)	5 (6.7)	20 (9.2)
Total Bilirubin	8 (5.4)	2 (2.7)	12 (5.5)

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase;; SAE = serious adverse event

Source: rl-death-all.lst, rt-ae-sae.lst, rt-ae-dc.lst, rt-ae-34.lst, rt-ae-145.lst, rt-lb-e.lst

^a All subjects who received DCV/ASV/BCV in either cohort (naïve or IFN-experienced) regardless of genotype (1a or 1b)

DCV/ASV/BCV FDC 投与例に死亡は認められず、未治療コホートのジェノタイプ 1b の DCV/ASV/BCV FDC 群及び DCV/ASV 群において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及投与中断に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。PT 別では、全 DCV/ASV/BCV FDC 投与例で高頻度に認められた有害事象は ALT 増加、発熱、AST 増加、好酸球増加症、高ビリルビン血症及び頭痛であり、このうち未治療コホートのジェノタイプ 1b の DCV/ASV/BCV FDC 群で DCV/ASV 群よりも発現割合が高かった有害事象は好酸球増加症、発熱及び高ビリルビン血症であった。Grade 3 又は 4 の有害事象について、全 DCV/ASV/BCV FDC 投与例で高頻度に認められた事象は ALT 増加、AST 増加、リンパ球減少症及び高ビリルビン血症であり、このうち未治療コホートのジェノタイプ 1b の DCV/ASV/BCV FDC 群で DCV/ASV 群よりも発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は ALT 増加、AST 増加及び高ビリルビン血症であった。Grade 3 又は 4 の肝機能に関連する臨床検査値異常でも同様の傾向が認められた。また、DCV/ASV/BCV FDC 群の 1 例が pDILI (potential drug-induced liver injury) の基準【モジュール 2.7.4、2.1.5.3 項】に該当し、重度の肝障害に至った。

部分集団の安全性については、ベースラインで肝硬変が認められた被験者（肝硬変例 46 例）と認められなかった被験者（非肝硬変例 171 例）において、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、肝硬変例及び非肝硬変例間で大きな違いはなかったが、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はそれぞれ 37.0%及び 26.3%で肝硬変例で高かった。PT 別では、高ビリルビン血症の発現割合が肝硬変例で非肝硬変例より高く（それぞれ 28.3%、11.1%）、臨床検査による Grade 3 又は 4 の総ビリルビン値異常についても肝硬変例で非肝硬変例より高かった（それぞれ 13.0%、3.5%）。一方、ALT 増加の発現割合は、肝硬変例及び非肝硬変例でそれぞれ 15.2%及び 25.1%、AST 増加の発現割合はそれぞれ 13.0%及び 21.1%であり、非肝硬変例で高かった。臨床検査による Grade 3 又は 4 の ALT 値異常についても、同様の傾向がみられた（それぞれ 8.7%、15.2%）。年齢、性別及び BMI 別の安全性プロファイルについては、例数の少ない部分集団があり、部分集団間において相違が認められたものの臨床的な意義は明らかでなかった（【モジュール 2.7.4、5 項】参照）。

以上のことから、ジェノタイプ 1b の未治療例及び IFN 既治療例において、部分集団間で、SVR12 達成割合はいずれも高く有効性に大きな違いはなく、DCV/ASV 療法の抗ウイルス効果に影響を及ぼすと考えられる Y93 の薬剤耐性遺伝子変異を有する患者やジェノタイプ 1a の患者においても、一貫して高い治療効果が期待できると考える。また、主要な安全性シグナルとして ALT 上昇・AST 上昇やビリルビン上昇が考えられ、重度の肝障害に至るリスクに対する注意が必要であるものの、これらの事象は管理可能であると考えられた。これらの有効性及び安全性の評価に基づき、効能・効果を設定した。

1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

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。

- ダクラタスビル

国内で承認されている DCV の用法及び用量は DCV 錠 60 mg を 1 日 1 回経口投与であるが、ASV 及び BCV の 1 日 2 回投与に合わせて、DCV も 1 日 2 回（1 回 30 mg）の用法を採用した。DCV、ASV 及び BCV を併用投与した第 2 相試験（AI443014 試験）から、DCV の 30 mg 1 日 2 回投与及び 60 mg 1 日 1 回投与の用法における 1 日あたりの AUC は同程度であり、有効性についても同程度であることが示された。（【モジュール 2.7.2】参照）。

- アスナプレビル

国内で承認されている ASV 製剤の用法及び用量は ASV 軟カプセル 100 mg 1 日 2 回である（食事に関係なく投与）が、ASV の相対バイオアベイラビリティ試験（AI447024 試験）の結果、及び ASV を含む第 2 相及び第 3 相試験（AI447017 試験、AI447026 試験、AI447011 試験及び AI447028 試験）の暴露量の結果から、200 mg 錠を 1 日 2 回食後に投与した時の ASV の暴露量は軟カプセル 100 mg を 1 日 2 回、食後又は空腹時に投与したときと同程度であることが示されている。本剤においては、ASV 200 mg 1 日 2 回（より高いバイオアベイラビリティを得るため食後投与）を採用した（【モジュール 2.7.2】参照）。

- ベクラブビル

第 3 相試験における BCV の用法・用量である 75 mg 1 日 2 回は、第 1 相 AI443003 試験〔健康被験者を対象とした BCV（10～300 mg 1 日 2 回又は 900 mg 1 日 1 回）の反復投与〕、第 2 相 AI443012 試験〔C 型慢性肝炎患者を対象とした BCV（75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回） + ペグインターフェロンアルファ-2a（pegIFNα-2a）/リバビリン（RBV）併用療法〕、AI443014 試験〔C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした DCV/ASV/BCV 各単味錠の併用療法（BCV 75 mg 又は 150 mg 1 日

2 回)] 及び AI443006 試験 [日本人を含む健康被験者を対象とした BCV (75、150 及び 300 mg 1 日 2 回) の反復投与試験] の結果に基づき設定した (【モジュール 2.7.2】参照)。

また、AI443014 試験では、ジェノタイプ 1 又はジェノタイプ 4 の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象に、DCV、ASV 及び BCV をそれぞれ 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性及び有効性を評価した (【モジュール 2.7.6.21】参照)。その結果、未治療例及び null responder のいずれにおいても DCV/ASV/BCV 投与による抗ウイルス効果は高く、DCV/ASV/BCV の投与期間 (12 週又は 24 週)、BCV の用量 (75 mg 又は 150 mg)、DCV の用法・用量 (60 mg を 1 日 1 回又は 30 mg を 1 日 2 回、未治療例のみ) やジェノタイプ 1 のサブタイプ (1a 又は 1b) によらず高かった。また、DCV/ASV/BCV 投与は、投与期間や BCV の投与量によらず概ね安全であり、忍容性は良好であった。

AI443006 試験では、日本人及び白人の健康被験者に BCV 75、150 及び 300 mg を 15 日間反復投与 (1 日 2 回 14 日間投与したのち、15 日目に単回投与) した。その結果、BCV の血漿中暴露量はいずれの用量でも日本人健康被験者の方が白人被験者よりもわずかに高かった。しかしながら、臨床的に意義のある暴露量の差は認められず、BCV の用量変更は不要であると考えられた (【モジュール 2.7.2】参照)。

- DCV/ASV/BCV FDC

これらの結果を踏まえ各有効成分の用量を設定し、AI443117 試験で用いる DCV/ASV/BCV の用法・用量を、DCV 30 mg、ASV 200 mg 及び BCV 75 mg の 1 日 2 回を 12 週間投与することとした。

AI443117 試験では、同一の用法・用量の DCV/ASV/BCV を用いた海外試験と比較して同程度の有効性が認められた一方で、肝機能検査値異常の発現頻度が高く、Grade 3 又は 4 の有害事象及び投与中止に至った有害事象も多く、安全性プロファイルに相違がみられた (【モジュール 2.7.3、4.1 項】【モジュール 2.7.3、4.2 項】参照)。PPK 解析より、ASV の暴露量はアジア人で非アジア人に比べて高いことが示された。安全性における E-R 解析では、Grade3 又は 4 の ALT 及び総ビリルビン値異常の発現について、ASV 暴露量及び人種の影響が有意となり、暴露量で調整してもなお、非アジア人と比較しアジア人でこれらの事象の発現割合が高いことが示唆された (【モジュール 2.7.2、3.8 項】参照)。しかしながら、AI443117 試験においても、DCV/ASV/BCV 療法の忍容性は確認され、ほとんどの有害事象は管理可能であると考えられる。したがって、申請用法・用量を、AI443117 試験で用いた用法・用量と同様に「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」とすることは適切であると考えられる。

使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	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投与されるべき薬剤であることから設定した。
【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、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）	(1) 本剤成分に対して過敏症の既往歴のある患者を禁忌とした。 (2) 中等度以上の肝機能障害患者において、アスナプレビル血中濃度が上昇することから設定した。 (3) 併用した場合に、本剤の治療効果の減弱又は肝胆道系障害リスクの増強、あるいは併用薬血中濃度が上昇する可能性のある薬剤を設定した。 (4) 動物実験で胚・胎児致死作用、催奇形性作用、出生児の低体重等が報告されていることから設定した。
<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。	本剤の対象となる C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を特定し、非代償性肝硬変を確実に除外するため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<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 $1 \log_{10}$ 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。	(1) 抗ウイルス剤投与の際の注意事項を設定した。 (2) ウイルス学的ブレイクスルーが発現した場合は、本剤の効果が得られないため設定した。 (3) 本剤はダクラタスビル及びアスナプレビルを含有する製剤であるため、単剤の製剤と併用すると過量投与となるため設定した。
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）	(1) 血液透析を行っていない重度の腎機能障害患者ではアスナプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 また、国内臨床試験において、クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満の患者は対象から除外されており、これらの腎障害患者における本剤の情報は限られていることから、慎重投与に設定した。 (2) C 型肝炎ウイルス及び B 型肝炎ウイルスの共感染患者において、HCV DAAs による治療後に B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため、B 型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者を慎重投与に設定した。
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	(1) 本剤投与中は、肝機能の悪化及び総ビリルビン上昇に十分な注意が必要である。肝機能検査の実施及び投与中止に関する注意事項を設定した。 (2) 動物試験成績に基づき、本剤は妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対しては禁忌とした。胎児等への

使用上の注意（案）	設定根拠						
(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、及びベクラブビルによる出生児の低体重が報告されており、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。	影響を考慮し、妊娠する可能性のある婦人に対して、本剤投与中及び投与終了後5週間は妊娠を避けさせる必要があることから設定した。 (3)B型肝炎ウイルス再活性化に関する注意事項を設定した。						
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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>イトラコナゾール（イトリゾール） フルコナゾール（ジフル</td><td>本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤のCYP3Aの阻害作用により、本剤の代</td></tr></table>	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	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CYP3Aの阻害作用により、本剤の代	<i>In vitro</i> 試験成績及び薬物相互作用を検討した臨床試験成績に基づき設定した。
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	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CYP3Aの阻害作用により、本剤の代					

使用上の注意（案）			設定根拠
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） 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） ベラパミル塩酸塩（ワソラン） コビ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）	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。	謝が阻害される。	
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（ブリジスタ） 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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブテイン） 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） 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） エファビレンツ（ストックリン） エトラビリル（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） 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CYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	
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、不整脈が起こるおそれがある。	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	

使用上の注意（案）			設定根拠
		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。	アスナプレビルの 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	

使用上の注意（案）			設定根拠
	態」の項参照)	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) ダクラタスビル及びアスナプレビルの 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。			本剤の国内第 3 相臨床試験成績に基づき設定した。また、ダクラタスビル及びアスナプレビルの添付文書の記載を参考にした。

使用上の注意（案）				設定根拠
頻度 種類	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。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。〕 (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				(1) 動物実験において、胚・胎児致死作用、催奇形性、出生児の低体重等が報告されていることから設定した。 (2) 動物実験において、乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
行することが報告されている。]	
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。]	小児等に対する使用経験がないことから設定した。
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。	過量投与に関する注意事項を記載した。
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。]	平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき設定した。

201●年●月作成

日本標準商品分類番号
87625

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

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・アスナブレビル・ベクラブビル塩酸塩配合錠

【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〔アスナブ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、ペラパミル塩酸塩、コピシ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、ホスアム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、リファベンシン、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 16.5 mg（ダクラタスビルとして 15 mg） アスナブレビル 100.0 mg ベクラブビル塩酸塩 39.6 mg（ベクラブビルとして 37.5 mg）			
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
	15.3 mm	7.2 mm	5.6 mm	527.5 mg
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ブ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、アスナブ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

(2) 動物実験で、ダクタスビルによる胚・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⁾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。

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。

ペクラブビル：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）

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)		
ベラパミル塩酸塩 (ワソラン)		

2

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アスナブレビル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。	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र्फェン臭化水素酸塩 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。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照） ジゴキシシンを併用する場合には、ジゴキシ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 エスタシロプラム 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する可能性がある。
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) ダクラ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。

頻度 種類	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⁾。〕
- (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⁵⁾。〕

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）^{6), 7)}

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100 mg^{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	1 mg (6例)		10 mg (6例)		100 mg (6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
Cmax (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)
Cmin (ng/mL)*	0.8 (46)	1.5 (34)	12.6 (52)	23.7 (45)	167.2 (28)	245.8 (42)
Tmax (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600 mg^{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	200 mg (6例)		400 mg (6例)		600 mg (6例)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
Cmax (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)
Cmin (ng/mL)*	12.0 (39)	10.1 (47)	12.0 (46)	9.4 (56)	19.4 (30)	14.9 (49)
Tmax (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300 mg^{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	75 mg (8例)		150 mg (8例)		300 mg (8例)	
	1日目	15日目***	1日目	15日目	1日目	15日目
Cmax (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)
Cmin (ng/mL)*	218 (38)	101 (34)	601 (67)	194 (100)	1216 (26)	262 (49)
Tmax (h)**	3.00 (2.0, 4.0)	2.00 (1.0, 3.0)	1.75 (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）⁸⁾

健康成人を対象に本剤（ダクラタスビル30 mg、アスナプレビル200 mg、ベクラブビル75 mg）を高脂肪食（942 kcal、脂肪62.4 g）又は低脂肪食（336 kcal、脂肪5.1 g）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)	
	Cmax (ng/mL)	AUC (INF) (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (INF) (ng•h/mL)	Cmax (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）^{9) - 14)}

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

100 µgを静脈投与したときの定常状態時の分布容積（Vss）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）^{15) - 18)}

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、またOATP1B1の基質であ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）^{19) - 21)}

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Cmax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 200 mg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Cmax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30 mg、アスナプレビル200 mg及びベクラブビル75 mg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Cmax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）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（表4）。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) 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)	122 (109, 137)	150 (133, 168)	165 (147, 186)	100 (076, 133)	100 (076, 132)
アスナプレビル (90%信頼区間)	133 (111, 159)	176 (147, 211)	203 (169, 243)	084 (052, 135)	067 (042, 108)
ベクラブビル (90%信頼区間)	128 (114, 145)	165 (145, 186)	186 (165, 211)	103 (075, 140)	101 (075, 138)

CLCr：クレアチニンクリアランス

- a：本剤及びベクラブビル 75 mg 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 75 mg 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¹⁵⁾

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 : 5.7 µM、K_i（時間依存的阻害）：6.62 µM]。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 3.8 µM）、OATP1B3（IC₅₀：それぞれ 5.7、3.0 及び 1.6 µM）及び BCRP [IC₅₀：それぞれ 10.9、50 超（最高試験濃度 50 µM での阻害率：36%）及び 2.3 µM] 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〉^{22) - 38)}

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	Cmax
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（空腹液） 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)
リファンピシム 600 単回	ASV: 200 単回（空腹時）	20	14 81 (11 22, 19 53)	21 11 (14 27, 31 24)
リファンピシム 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)

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}
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)
エスシタロプラム 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)
デノホビルジソブ ロキシフマル酸 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》 7), 35), 37) - 47)

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)
ブラバスタチン 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)
エスシタロプラム 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)

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}
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)
		22	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 ノルゲスチメート 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 (EE) 0 035 QD ノルゲスチメート 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)
シクロスボリン 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)
デノホビルジソブ ロキシフマル酸 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） 48) - 50)

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（60 mg 及び 180 mg）^{注)}、アスナプレビル反復投与（軟カプセル 300mg を 1 日 2 回投与）^{注)}又はベクラブビル反復投与（600 mg を 1 日 1 回 2 日間経口投与した後、第 3 日に 900 mg を投与）^{注)}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 30 mg、

アスナプレビル 200 mg 及びベクラブビル 75 mg) 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⁵¹⁾

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/DCV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⁵²⁾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^{53) - 55)}

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 0.001～0.009 nmol/L 及び 0.003～0.050 nmol/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0.3 nmol/L及び0.7～1.8 nmol/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1.2 nmol/L及び4 nmol/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4.2 nmol/L及び3.3 nmol/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3.5～9.5 nmol/L及び1.6～5.3 nmol/Lの阻害作用を示した。

3. 薬剤耐性^{54), 56), 57)}

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）、一過性複製試験における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耐性は耐性の程度と逆相関であった。

4. 交差耐性^{54), 56)}

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）

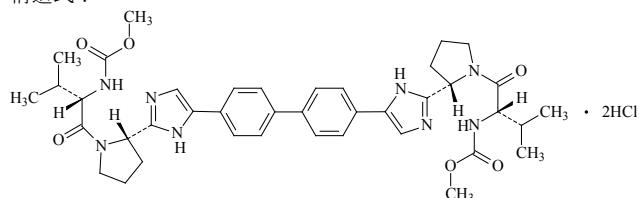
化学名：Dimethyl N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-

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

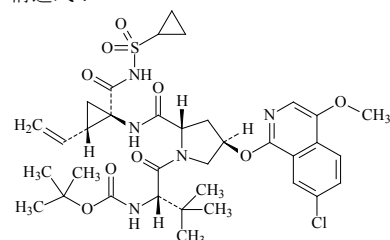
一般名：アスナプレビル (Asunaprevir)

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

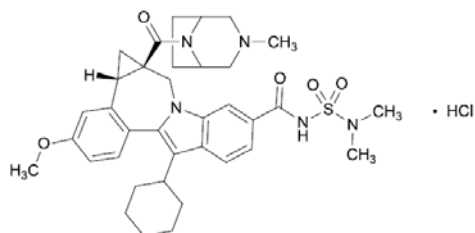
一般名：ベクラブビル塩酸塩 (Beclabuvir Hydrochloride)

化学名：(4*bS*,5*aR*)-12-Cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfonyl)-3-methoxy-5*a*-(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】

【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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験
- Shiozaki T et al. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015 ; 53 (4) : 292-300.
- 社内資料：ベクラブビルの反復投与試験
- 社内資料：食事の影響試験
- 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
- 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
- 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
- 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
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
- 社内資料：ベクラブビルのバイオアベイラビリティ試験
- 社内資料：薬物動態及び代謝についての非臨床試験
- 社内資料：ダクラタスビルのマスパランス試験
- 社内資料：アスナプレビルのマスパランス試験
- 社内資料：ベクラブビルのマスパランス試験
- 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
- 社内資料：アスナプレビルの肝機能障害患者における薬物動態試験
- 社内資料：ベクラブビルの海外第2相臨床試験
- 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
- 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
- 社内資料：アスナプレビルの薬物動態試験
- 社内資料：ベクラブビルの薬物動態試験
- 社内資料：アスナプレビルとリファンピシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ダクラタスビルとリファンピシンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ダクラタスビルとアタザナビル及びリトナビルとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ダクラタスビルとエファビレンツとの薬物相互作用試験
- 社内資料：ダクラタスビルとシクロスポリンとの薬物相互作用試験
- 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

- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 社内資料：エスシタロプラム又はセルトラリンとの薬物相互作用試験
- 36) 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
- 37) Bifano M et al. Clin Drug Investig. 2015 ; 35(5) : 281-289. (ダクラタスビルとタクロリムスとの薬物相互作用試験)
- 38) Bifano M et al. Antivir Ther. 2013 ; 18(7) : 931-940. (ダクラタスビルとテノホビルとの薬物相互作用試験)
- 39) 社内資料：カクテル基質との薬物相互作用試験
- 40) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
- 41) 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
- 42) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 43) 社内資料：アスナプレビルと経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 44) 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
- 45) 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)
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 社内資料：ダクラタスビルの Thorough QT 試験
- 49) 社内資料：アスナプレビルの Thorough QT 試験
- 50) 社内資料：ベクラブビルの Thorough QT 試験
- 51) 社内資料：国内第 3 相臨床試験
- 52) Ikeda K et al. Hepatology Research 2000 ; 18(3) : 252-266.
- 53) Gao M et al. Nature 2010;465(7294):96-100.
- 54) 社内資料：In vitro 有効性試験
- 55) McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56(10) : 5387-5396.
- 56) Fridell RA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54(9) : 3641-3650.
- 57) 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



製造販売元

ブリストル・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

®登録商標



1 ベクラブビル

1.1 国内の一般的名称 (JAN)

平成 27 年 10 月 5 日付薬生審査発 1005 第 1 号により通知された (添付資料 1)。

一般的名称

(日本名) ベクラブビル塩酸塩

(英 名) Beclabuvir Hydrochloride

化学名

(日本名)

(4bS,5aR)-12-シクロヘキシル-*N*-(ジメチルスファモイル)-3-メトキシ-5a-[(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-4b,5,5a,6-テトラヒドロシクロプロパ[*d*]インドロ[2,1-*a*][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド 一塩酸塩

(英 名)

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

1.2 国際一般的名称 (INN)

beclabuvir

(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 29, No.1 (2015) List 73 (p.66~67) (添付資料 2))

2 ダクラタスビル

2.1 国内の一般的名称 (JAN)

平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) ダクラタスビル塩酸塩

(英 名) Daclatasvir Hydrochloride

化学名：

(日本名)

N,N'-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1*H*-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩

(英 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

2.2 国際一般的名称 (INN)

daclatasvir

(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 26, No.1 (2012) List 67 (p.58))

3 アスナプレビル

3.1 国内の一般的名称 (JAN)

平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) アスナプレビル

(英 名) Asunaprevir

化学名：

(日本名)

{(2S)-1-[(2S,4R)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1R,2S)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

(英 名)

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

3.2 国際一般的名称 (INN)

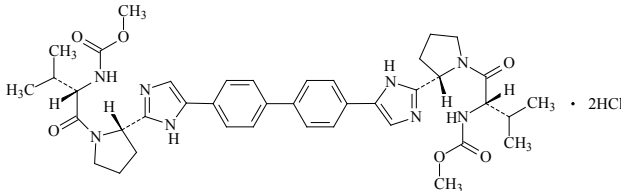
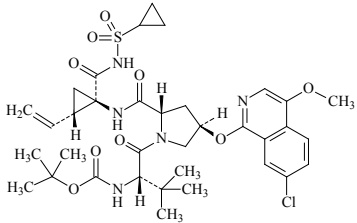
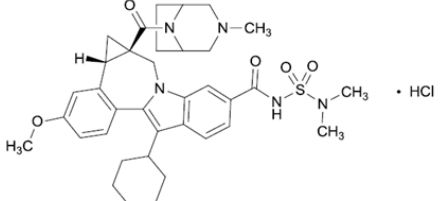
asunaprevir

(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 26, No.1 (2012) List 67 (p.48))

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ジメンシー配合錠は、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル及びベクラブビル塩酸塩の3種類の有効成分で構成される配合剤であり、ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルの2成分については、「ダクルインザ錠 60mg」及び「スンベプラカプセル 100mg」として、単味製剤の承認を平成26年7月4日に取得している。既承認製剤 ダクルインザ錠 60mg 及びスンベプラカプセル 100mg は劇薬に指定されており、既承認製剤における指定審査資料のまとめを参考1及び2として添付する。

本申請製剤 ジメンシー配合錠に係る毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを下表に示す。

化学名・別名	<i>N,N'</i>-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1<i>H</i>-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2<i>S</i>)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1<i>S</i>)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩 (別名：ダクラタスビル塩酸塩) {(2<i>S</i>)-1-[(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (別名：アスナプレビル) (4<i>bS</i>,5<i>aR</i>)-12-シクロヘキシル-<i>N</i>-(ジメチルスファモイル)-3-メトキシ-5<i>a</i>-[(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-4<i>b</i>,5,5<i>a</i>,6-テトラヒドロシクロプロパ[<i>d</i>]インドロ[2,1-<i>a</i>][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド 一塩酸塩 (別名：ベクラブビル塩酸塩)
構造式	(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) 

効能・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				
用法・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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	ジメンシー配合錠 1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 16.5 mg（ダクラタスビルとして 15 mg）、アスナプレビル 100.0 mg 及びベクラブビル塩酸塩 39.6 mg（ベクラブビルとして 37.5 mg）を含有する。				
毒 性	＜ダクラタスビル（DCV）、アスナプレビル（ASV）、ベクラブビル（BCV）併用＞ 単回投与毒性 該当する資料なし 反復投与毒性				
	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見 (mg/kg/day)
	ラット	1 ヶ月間、経口	15/30, 30/60 (BCV/ASV)	30/60	15/30：肝臓重量増加（雌） 30/60：肝臓重量増加
	イヌ	1 ヶ月間、経口	1.5/3, 3/15 (BCV/DCV)	3/15	3/15：不定形便の発現頻度増加（雄）
	イヌ	1 ヶ月間、経口	1.5/3/7.5, 3/15/15 (BCV/DCV/ASV)	3/15/15	1.5/3/7.5：肝臓クッパー細胞の肥大・過形成（雌 1 例） 3/15/15：肝臓クッパー細胞の肥大・過形成（雌 1 例）、肝臓の亜急性炎症（雌 2 例）
	＜ベクラブビル＞ 単回投与毒性				
	概略の致死量 (mg/kg)		経口		
	マウス ♂♀		125～375 mg/kg		
	ラット ♂♀		625 mg/kg		
	イヌ ♂♀		> 200 mg/kg		
反復投与毒性					
動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見 (mg/kg/day)	
ラット	1 ヶ月間、経口	5, 15, 50	50	50：肝臓重量増加（雌）	
ラット	6 ヶ月間、経口	5, 20, 80	20	≥ 5：肝臓重量増加（雌） 80：死亡（雄）、小腸腺窩上皮のアポトーシス及び過形成、胃粘膜基底部の混合性炎症細胞浸潤を伴う腺窩上皮のアポトーシス（雄）、肝臓重量増加、肝細胞肥大	
イヌ	1 ヶ月間、経口	1, 5, 25	25	25：皮膚の紅潮（一過性）、嘔吐	
イヌ	9 ヶ月間、経口	1, 5, 25	25	25：耳介の冷感、軟便及び粘液便の発現頻度増加、流涎及び嘔吐、好酸球数減少	

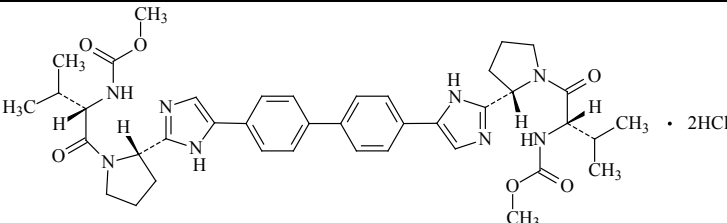
副作用	国内第3相試験において、全 DCV/ASV/BCV FDC 投与の 217 例中 123 例（56.7%）に副作用が認められた。 主な副作用： ALT（GPT）増加 50 例（23.0%）、AST（GPT）増加 42 例（19.4%）、 好酸球増加症 37 例（17.1%）、発熱 36 例（16.6%）、高ビリルビン血症 32 例（14.7%）
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社 製剤：輸入

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ_DCV

ブリistol・マイヤーズ株式会社

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N,N'-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1 <i>H</i> -イミダゾール-5,2-ジイル-[(2 <i>S</i>)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1 <i>S</i>)-3-メチル-1-オキソプタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩																																		
構造式																																			
効能・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次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者																																		
用法・用量	通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60 mg 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。																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量	ダクルインザ錠 60mg 有効成分含有量：1 錠中ダクラタスビル塩酸塩 66 mg（ダクラタスビルとして 60 mg）																																		
毒 性	単回投与毒性 <table border="1" data-bbox="509 932 1021 1121"><thead><tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス ♂♀</td><td>> 1000 mg/kg</td></tr><tr><td>ラット ♂♀</td><td>> 1000 mg/kg</td></tr><tr><td>イヌ ♂♀</td><td>> 150 mg/kg</td></tr><tr><td>サル ♂♀</td><td>> 150 mg/kg</td></tr></tbody></table> 反復投与毒性 <table border="1" data-bbox="412 1152 1370 1797"><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間、投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/day)</th><th>無毒性量 (mg/kg/day)</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間、経口</td><td>10, 30, 100</td><td>10</td><td>≥ 30 mg/kg/day：摂餌量減少、トリグリセリド・コレステロール・総ビリルビン増加、副腎重量増加、副腎皮質肥大・過形成及び微小細胞質空胞増加 100 mg/kg/day：体重増加抑制、摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、ALT 増加、肝臓重量増加</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 ヶ月間、経口</td><td>12.5, 25, 50</td><td>25</td><td>≥ 12.5 mg/kg/day：摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、副腎皮質微小細胞質空胞増加 ≥ 25 mg/kg/day：副腎重量増加 50 mg/kg/day：副腎皮質肥大・過形成</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間（併用）、経口</td><td>10/30, 60/60 (DCV/ASV)^a</td><td>60/60</td><td>≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少（雌）</td></tr></tbody></table>					概略の致死量 (mg/kg)	経口	マウス ♂♀	> 1000 mg/kg	ラット ♂♀	> 1000 mg/kg	イヌ ♂♀	> 150 mg/kg	サル ♂♀	> 150 mg/kg	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	ラット	1 ヶ月間、経口	10, 30, 100	10	≥ 30 mg/kg/day：摂餌量減少、トリグリセリド・コレステロール・総ビリルビン増加、副腎重量増加、副腎皮質肥大・過形成及び微小細胞質空胞増加 100 mg/kg/day：体重増加抑制、摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、ALT 増加、肝臓重量増加	ラット	6 ヶ月間、経口	12.5, 25, 50	25	≥ 12.5 mg/kg/day：摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、副腎皮質微小細胞質空胞増加 ≥ 25 mg/kg/day：副腎重量増加 50 mg/kg/day：副腎皮質肥大・過形成	ラット	1 ヶ月間（併用）、経口	10/30, 60/60 (DCV/ASV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少（雌）
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																		
マウス ♂♀	> 1000 mg/kg																																		
ラット ♂♀	> 1000 mg/kg																																		
イヌ ♂♀	> 150 mg/kg																																		
サル ♂♀	> 150 mg/kg																																		
動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																															
ラット	1 ヶ月間、経口	10, 30, 100	10	≥ 30 mg/kg/day：摂餌量減少、トリグリセリド・コレステロール・総ビリルビン増加、副腎重量増加、副腎皮質肥大・過形成及び微小細胞質空胞増加 100 mg/kg/day：体重増加抑制、摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、ALT 増加、肝臓重量増加																															
ラット	6 ヶ月間、経口	12.5, 25, 50	25	≥ 12.5 mg/kg/day：摂水量及び尿量増加、尿中コルチコステロン増加、副腎皮質微小細胞質空胞増加 ≥ 25 mg/kg/day：副腎重量増加 50 mg/kg/day：副腎皮質肥大・過形成																															
ラット	1 ヶ月間（併用）、経口	10/30, 60/60 (DCV/ASV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少（雌）																															

	イヌ	1 ヶ月間、経口	3, 15, 100/50 ^b	3	≥ 15 mg/kg/day : 肝臓の血管周囲炎及びクッパー細胞の肥大・過形成・色素沈着、脾臓の髄外造血 100/50 mg/kg/day : 死亡、体重及び摂餌量減少、肝細胞変性、骨髄の細胞数減少、脾臓の腺房細胞空胞化、精巣の精細管変性、前立腺の萎縮
	サル	4 ヶ月間、経口	15, 50, 300	15	≥ 50 mg/kg/day : 軟便・液状便の発現頻度増加、肝臓の胆管過形成及びクッパー細胞肥大・過形成、副腎皮質細胞空胞減少、骨髄リンパ系細胞過形成 300 mg/kg/day : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、ALT・AST 増加、肝臓の小葉中心領域単核細胞浸潤の発現頻度増加、副腎肥大・重量増加及び副腎皮質網状帯過形成
	サル	9 ヶ月間、経口	15, 30, 150	15	≥ 30 mg/kg/day : 副腎肥大・重量増加(雄)、副腎皮質細胞空胞減少、肝臓のクッパー細胞肥大・過形成 150 mg/kg/day : 副腎の暗色化、ALT・AST 増加、胆管過形成、肝臓の単核細胞浸潤、肝細胞空胞化(雌)
	サル	1 ヶ月間(併用)、経口	15/72, 50/129.5 (DCV/ASV) ^a	50/129.5	≥ 15/72 mg/kg/day : 腸管の亜急性炎症 (1 例) 50/129.5 mg/kg/day : 嘔吐、大腸の陰窩壊死・拡張、副腎の暗色化、副腎皮質肥大・空胞減少
	サル	3 ヶ月間(併用)、経口	15/45, 50/80 (DCV/ASV) ^a	50/80	50/80 mg/kg/day : 副腎皮質空胞減少
	a DCV : ダクラタスビル塩酸塩、ASV : アスナブレビル b 100 mg/kg/day を 8~9 日間投与後、5 日間の投与中断を経て 50 mg/kg/day を残りの期間投与				
副作用	本剤及びアスナブレビルを併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例 (62.0%) に副作用が認められた。 主な副作用 : ALT (GPT) 増加 45 例 (17.6%) AST (GOT) 増加 36 例 (14.1%) 頭痛 33 例 (12.9%) 発熱 30 例 (11.8%)				
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社 製剤 : 輸入				

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ_ASV

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	{(2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>{</i> 7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル <i>}</i> オキシ)-2-(<i>{</i> (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル <i>}</i> カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル <i>}</i> カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル																																
構造式																																	
効能・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次のいずれかのウイルス血症の改善 (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者 (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者																																
用法・用量	通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。																																
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量	スンベプラカプセル 100mg 有効成分（アスナプレビル）含有量：100 mg																																
毒 性	単回投与毒性 <table><tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td></tr><tr><td>マウス ♂♀</td><td>2000 mg/kg</td></tr><tr><td>ラット ♂♀</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr><tr><td>イヌ ♂♀</td><td>> 300 mg/kg</td></tr></table> 反復投与毒性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間、投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day)</td><td>無毒性量 (mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間、経口</td><td>30, 100, 600</td><td>100</td><td>≥ 100 mg/kg/day：血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day：体重減少（雄）、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加（雄）、副腎重量増加（雌）、腸管の膨満、腸細胞肥大</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6 ヶ月間、経口</td><td>40, 80, 200</td><td>200</td><td>200 mg/kg/day：軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加（雄）、総コレステロール減少、肝臓重量増加</td></tr><tr><td>ラット</td><td>1 ヶ月間（併用）、経口</td><td>30/10, 60/60 (ASV/DCV)^a</td><td>60/60</td><td>≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少</td></tr></table>					概略の致死量 (mg/kg)	経口	マウス ♂♀	2000 mg/kg	ラット ♂♀	> 2000 mg/kg	イヌ ♂♀	> 300 mg/kg	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	ラット	1 ヶ月間、経口	30, 100, 600	100	≥ 100 mg/kg/day：血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day：体重減少（雄）、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加（雄）、副腎重量増加（雌）、腸管の膨満、腸細胞肥大	ラット	6 ヶ月間、経口	40, 80, 200	200	200 mg/kg/day：軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加（雄）、総コレステロール減少、肝臓重量増加	ラット	1 ヶ月間（併用）、経口	30/10, 60/60 (ASV/DCV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少
概略の致死量 (mg/kg)	経口																																
マウス ♂♀	2000 mg/kg																																
ラット ♂♀	> 2000 mg/kg																																
イヌ ♂♀	> 300 mg/kg																																
動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																													
ラット	1 ヶ月間、経口	30, 100, 600	100	≥ 100 mg/kg/day：血清クレアチニン減少、肝臓重量増加 600 mg/kg/day：体重減少（雄）、摂餌量減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 減少、ALT 増加、総ビリルビン増加、尿量増加、尿比重低下、甲状腺重量増加（雄）、副腎重量増加（雌）、腸管の膨満、腸細胞肥大																													
ラット	6 ヶ月間、経口	40, 80, 200	200	200 mg/kg/day：軟便及び被毛の汚れの発現頻度増加、体重及び摂餌量増加（雄）、総コレステロール減少、肝臓重量増加																													
ラット	1 ヶ月間（併用）、経口	30/10, 60/60 (ASV/DCV) ^a	60/60	≥ 30/10 mg/kg/day：白血球数減少（リンパ球数・好塩基球数減少）、副腎皮質空胞化の発現頻度増加 60/60 mg/kg/day：尿量増加・尿比重低下（雄）、ヘモグロビン・MCV 減少																													

				(雌)
イヌ	1 ヶ月 間、経口	20, 60, 300	60	300 mg/kg/day : 嘔吐及び不定形・水様便 の発現頻度増加、体重及び摂餌量減 少、MCV・MCH 減少、ヘモグロビン 減少 (雌)、ALT・GGT・総ビリルビン 増加、肝細胞凝固壊死
イヌ	9 ヶ月 間、経口	15, 50, 100	100	100 mg/kg/day : 流涎、MCV・MCH 減少 (雌)、ALP 増加
サル	1 ヶ月間 (併用)、 経口	72/15, 129.5/50 (ASV/DCV) ^a	129.5/50	≥ 72/15 mg/kg/day : 腸管の亜急性炎症 (1 例) 129.5/50 mg/kg/day : 嘔吐、大腸の陰窩壊 死・拡張、副腎の暗色化、副腎皮質肥 大・空胞減少
サル	3 ヶ月間 (併用)、 経口	45/15, 80/50 (ASV/DCV) ^a	80/50	80/50 mg/kg/day : 副腎皮質空胞減少
^a ASV : アスナブレビル、DCV : ダクラタスビル塩酸塩				
副作用	本剤及びダクラタスビル塩酸塩を併用した国内臨床試験において、255 例中 158 例 (62.0%) に 副作用が認められた。 主な副作用 : ALT (GPT) 増加 45 例 (17.6%) AST (GOT) 増加 36 例 (14.1%) 頭痛 33 例 (12.9%) 発熱 30 例 (11.8%)			
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社 製剤 : 輸入			

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S	Drug Substance (Beclabuvir, ██████████)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内報	評価
3.2.S	Drug Substance (Asunaprevir, ██████████)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内報	評価

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P	Drug Product (Beclabuvir, ██████████ Tablet)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内報	評価

3.2.A その他 (該当なし)

3.2.R 各極の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.R	Regional Information	██████████	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内報	評価

3.3 参考文献 (該当なし)

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1-1	(930026274) In Vitro Efficacy of the HCV NS5B Polymerase Inhibitor, BMS-791325		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to 930026274 In Vitro Efficacy Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Addendum 02 to 930026274 In Vitro Efficacy Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Addendum 03 to 930026274 In Vitro Efficacy Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.1.1-2	(930062736) Genotype Coverage of BMS-791325 in Chimeric NS5B HCV Replicons		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.1.1-3	(930079910) IN VITRO ACTIVITY OF BMS-791325 METABOLITES: BMS-794712, BMT-171207, BMT-110547, BMT-142478, AND BMS-948158		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.1.1-4	(930026275) In Vitro Analysis of the Mode of Action of the HCV NS5B Polymerase Inhibitor, BMS-791325		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to 930026275 In Vitro NS5B Moi Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Addendum 02 to 930026275 In Vitro NS5B Moi Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.1.1-5 (5.3.3.2-1)	(930047193) Genotypic and Phenotypic Analysis of Viral Variants for the Single-Ascending Dose Study AI443002 in HCV Infected Subjects Treated with BMS-791325		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.1.1-6	(930087876) In Vitro Assessment of Re-treatment Options for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1B Infection Resistant to Daclatasvir Plus Asunaprevir		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.1.1-7	(930045187) In Vitro Activity of Interferon-Lambda in Combination with HCV Inhibitors		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験
(該当なし)

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.3-1	(DT07118) BMS-791325: MDS® Pharma Services In Vitro Receptor Binding and Enzyme Assays Screen		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.1.3-2	(DT07119) BMS-794712: MDS® Pharma Services In Vitro Receptor Binding and Enzyme Assays Screen		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.1.3-3	(DT07141) BMS-791325: Phosphodiesterase-4 Assays With BMS-791325		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.1.3-4	(DT08003) BMS-791325: Effects on Cardiac Ion Channels and on Rabbit Purkinje Fiber Action Potentials		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.1.3-5	(DT07115) BMS-791325: Effects on Cardiac Electrophysiology and Coronary Flow in Isolated Rabbit Hearts		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考

4.2.1.3-6	(DT06108) BMS-791325: Effects on Cardiac Electrophysiology in Anesthetized Rabbits		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.1.3-7	(DT06143) BMS-791325: Single-dose oral exploratory cardiovascular telemetry study in dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
(該当なし)

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1-1	(930038845) Quantitative determination of BMS-791325 and the metabolite BMS-794712 in mouse K2EDTA plasma by LC/MS/MS		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-2	(TNJS -223) Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712 in mouse plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712, in Mouse Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 02 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712 in Mouse Plasma (EDTA) by LC-MS/MS		20 年 月 ～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.1-3	(930031499) Quantitative determination of BMS-791325, BMS-790052, BMS-650032, BMS-821095, BMS-824393 and BMS-794712 (the metabolite of BMS-791325) in rat EDTA plasma by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to 930031499 Rat Plasma Validation Report		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum No. 1 to the Report Entitled "Quantitative Determination of BMS-791325, BMS-790052, BMS-650032, BMS-821095, BMS-824393 and BMS-794712 (the Metabolite of BMS-791325) in Rat EDTA Plasma by LC-MS/MS"		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-4	(TNJR-067) Quantitative determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Sprague Dawley rat plasma (EDTA) by LC-MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-5	(930055285) Quantitative Determination of BMS-791325, BMS-794712 (M1), BMS-974194 (M2), BMS-942348 (M8), and BMS-948158 (M17) in Rat Plasma, Urine, Liver and Feces by LC-MS/MS	, et al.	20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-6	(930025736) Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Rat K2EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Rat K2EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-7	(TNJS-188) Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712 in rat plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325, and BMS-794712 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325, and BMS-794712 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価

	Addendum 02 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325, and BMS-794712 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 03 to TNJS -188 Rat Plasma Assay Validation Report		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-8	(930031912) Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Rabbit EDTA Plasma by LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-9	(930025779) Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Dog K2EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum No. 1 to the Report Entitled "Quantitative determination of BMS-791325 and the metabolite BMS-794712 in dog EDTA plasma by LC/MS/MS"		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 02 to Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Dog K2EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-10	(TNJS -189) Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712 in dog plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325, and BMS-794712 in Dog Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-11	(930035881) Quantitative Determination of BMS-791325 and the Metabolite BMS-794712 in Monkey EDTA Plasma by LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-12	(TNJS -201) Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325 and BMS-794712 in monkey plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-650032, BMS-791325, and BMS-794712 in Monkey Plasma (EDTA) by LC/MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2-1	(930024647) Nonclinical Evaluation of the Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-791325		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.2-2	(NCPK130) Exposure of BMS-790052, BMS-650032 and BMS-791325 in dogs following oral administration of mono tablets or the triple fdc tablet		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to NCPK 130 Dog Report		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.2-3	(NCPK115) Substrate potential of BMS-791325 towards human P-glycoprotein		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.2-4	(NCPK116) Substrate potential of BMS-791325 towards human breast cancer resistance protein		20 年 月 - 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.3-1	(930067556) In vitro characterization of mouse serum protein binding of BMS-791325 by equilibrium dialysis		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.3-2	(930067564) In vitro characterization of mouse serum protein binding of BMS-794712 by equilibrium dialysis		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.3-3	(NCPK148) Evaluation of in vitro human plasma protein binding of BMS-791325 and metabolite BMS-794712 by equilibrium dialysis		20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.3-4	(930034836) Study No. BMS-791325: Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single oral dose of [14C]BMS-791325 (10 mg/kg) to Long-Evans rats and human radiation dosimetry prediction	, et al.	20 年 月 ~ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.3-5	(930079843) Placental transfer, lacteal excretion, and tissue distribution of radioactivity in pregnant female Sprague Dawley rats and tissue distribution of radioactivity in male and non-pregnant female Sprague Dawley rats following oral administration of [14C]BMS-791325		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.3-6	(NCPK103) Assesment of the uptake clearance of BMS-791325 into human hepatocytes in suspension		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.3-7	(NCPK108) Substrate potential of BMS-791325 towards human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.4-1	(NCPK105) Comparative in vitro biotransformation of [14C]BMS-791325 in liver microsomal, liver S9 preparations and hepatocyte from mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-2	(NCPK1) Comparative biotransformation of [14C]BMS-791325 after oral administration to mice, rats, dogs, monkeys and humans		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to NCPK1 Biotransformation Report		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-3	(NCPK84) In vitro evaluation of induction potential of BMS-791325 and metabolite, BMS-794712, in cultures of cryopreserved primary human hepatocytes		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-4	(NCPK136) Metabolite profiles of [14C]BMS-791325 in plasma after oral administration to female new zealand white rabbits		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-5	(930043225) In Vitro Assessment of Induction Potential of BMS-791325 and Metabolite BMS-794712 in Primary Human Hepatocyte Cultures		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.4-6	(930048138) Evaluation of the Inhibitory Effects of BMS-791325 and Metabolite BMS-794712 on the Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in Human Liver Microsomes	[REDACTED], et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月; 20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-7	(930079810) Human cytochrome P450 3A time-dependent inhibition mechanism assessment for BMS-791325 and BMS-794712 in human liver microsomes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.4-8	(NCPK143) In vitro investigation of the enzymes involved in the metabolism of BMS-791325 in humans	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.5-1	(MBA00423) Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male rasH2 Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male rasH2 Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male rasH2 Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.5-2	(MBA00424) Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.5-3	(MBA00425) Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male Beagle Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.5-4	(MBA00422) Biliary Excretion of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male Bile Duct-cannulated Rats		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to Biliary Excretion of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male Bile Duct-Cannulated Rats		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to Biliary Excretion of Radioactivity After Oral Administration of [14C]BMS-791325 to Male Bile Duct-cannulated Rats		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.5-5	(MBA00450) [14C]BMS-791325: Total radioactivity analysis of clinical trial samples for clinical protocol number AI443005		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 01 to [14C]BMS-791325: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number AI443005		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Addendum 02 to [14C]BMS-791325: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number AI443005		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.6-1	(NCPK124) In vitro assessment of substrate potential of BMS-948159, a metabolite of BMS-791325, towards human multidrug resistance protein (MRP) 2		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-2	(NCPK35) Inhibition potential of BMS-791325 towards human P-glycoprotein (P-gp)		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to NCPK 35 Human Report		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
	Amendment 02 to NCPK 35 Human Report		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.6-3	(930056941) Inhibition Potential of BMS-794712 Towards Human P-glycoprotein (P-gp)		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-4	(930056939) Inhibition Potential of BMS-791325 Towards Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-5	(930056950) Inhibition Potential of BMS-794712 Towards Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-6	(930043159) Inhibition of Hepatic Transporters by BMS-791325, BMS-794712, and BMS-948158		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-7	(NCPK114) Inhibition potential of BMS-791325 and BMS-794712 towards human organic anion transporter (OAT)1, OAT3 and organic cation transporter (OCT)2		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-8	(NCPK82) Evaluation of the UGT1A1 inhibition potential by BMS-791325 in human liver microsomes		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-9	(930053260) Evaluation of the Inhibitory Effect of BMS-791325 on the Activity of Human P-glycoprotein (P-gp) in Caco-2 Cells		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価
4.2.2.6-10	(NCPK87) Model based analysis of in vitro CYP induction data for BMS-791325 and BMS-794712		20 年 月～ 20 年 月	海外	社内報	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
(該当なし)

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1-1	(DN07053) BMS-791325: Single-Dose Oral Toxicity Study in Mice		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.1-2	(DM07033) BMS-791325: Single-Dose Oral Exploratory Toxicokinetic and Tolerability Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.1-3	(DT06128) BMS-791325: Acute Oral Dose Tolerability and Toxicokinetic Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.1-4	(DM07041) BMS-791325: Single-Dose Oral Exploratory Toxicokinetic Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2-1	(DM06052) BMS-791325: Two-Week Oral Exploratory Toxicity Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.2-2	(DN07049) BMS-791325: One-Month Oral Toxicity Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.2-3	(DM08022) BMS-791325: 6-Month Oral Toxicity Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to DM08022					
	Amendment 02 to DM08022 Toxicity Report					
	Amendment 03 to DM08022 Toxicity Report					
	Amendment 04 to DM08022 Toxicity Report					
4.2.3.2-4	(DN07050) BMS-791325: One-Month Oral Toxicity Study In Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.2-5	(DM08023) BMS-791325: Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
	Amendment 01 to DM08023					
4.2.3.2-6	(DM08019) BMS-791325: One-Week Oral Exploratory Toxicity Study in Monkeys		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.2-7	(DS08101) BMS-790052, BMS-650032, and BMS-791325: One-week oral range-finding combination toxicity study in male rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.2-8	(DM09003) BMS-791325 and BMS-650032: One-Month Oral Combination Toxicity Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.2-9	(DM09002) BMS-791325 and BMS-790052: One-Month Oral Combination Toxicity Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.2-10	(DM09009) BMS-791325, BMS-790052, and BMS-650032: One-Month Oral Combination Toxicity Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.1-1	(DS07176) BMS-791325: Ames reverse-mutation study in Salmonella typhimurium and Escherichia coli		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.3.1-2	(DS07175) BMS-791325: Cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.3.2 In vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.2-1	(DS08054) BMS-791325: Three-day oral micronucleus study in male rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.1-1	(DM13003) BMS-791325: Two-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.2-1	(DM09021) BMS-791325: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity And Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice With A Preliminary 5 Day Range-Finding Toxicity Study Amendment 01 to DM09021		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.4.2-2	(DM13005) BMS-791325: 6-Month Oral Carcinogenicity Study in CByB6F1 Mice		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.4.3 その他の試験 (該当なし)

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.1-1	(DM09005) BMS-791325: Oral study of fertility and early embryonic development in male rats Amendment 01 to DM09005 Amendment 02 to DM09005 Fertility and Early Embryonic Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.5.1-2	(DN09017) BMS-791325: Oral study of fertility and early embryonic development in female rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2-1	(DN08044) BMS-791325: Ten-day oral range-finding study in pregnant rats	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2-2	(DN08055) BMS-791325: Thirteen-day oral range-finding study in pregnant rabbits	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2-3	(DN09005) BMS-791325: Oral study of embryo-fetal development in rats	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	海外	社内報	評価
4.2.3.5.2-4	(DN09006) BMS-791325: Oral study of embryo-fetal development in rabbits	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	海外	社内報	評価

4.2.3.5.3 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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.3-1	(DN13084) BMS-791325: Oral study of pre- and postnatal development in rats	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	海外	社内報	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 (該当なし)

4.2.3.6 局所刺激性試験 (該当なし)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験 (該当なし)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.3-1	(DM08038) BMS-791325: Three-month oral investigative study of gallbladder effects in male monkeys		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考

4.2.3.7.4 依存性試験
(該当なし)

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.5-1	(DM11036) BMS-791325: Two-Week Oral Toxicokinetic Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.7.5-2	(DM10047) BMS-791325: Two-Week Oral Toxicokinetic Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
4.2.3.7.5-3	(DM10048) BMS-791325: One-Month Oral Toxicokinetic Study in Monkeys		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7-1	(DM07056) Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of BMS-791325 in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	海外	社内報	評価
4.2.3.7.7-2	(DM08017) BMS-791325: Single-dose oral phototoxicity study in eyes and skin of Long-Evans pigmented rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	海外	社内報	評価

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3	(Amacher 1998) The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies.	Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE.	—	海外	Food Chem Tox 1998;36:831-9.	—
4.3	(Amacher 2001) The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in beagle dog toxicology studies.	Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE.	—	海外	Food Chem Tox 2001;39:817-25.	—
4.3	(Balimane 2006) Current industrial practices of assessing permeability and P-glycoprotein interaction.	Balimane PV, Han YH, Chong S	—	海外	AAPS J.2006; 8(1) Article 1: E1-13	—
4.3	(Biswal 2006) Non-nucleoside inhibitors binding to hepatitis C virus NS5B polymerase reveal a novel mechanism of inhibition	Biswal BK, Wang M, Cherney MM, et al.	—	海外	J Mol Biol. 2006; 361:33-45.	—
4.3	(Cohen 2010) Evaluation of Possible Carcinogenic Risk to Humans Based on Liver Tumors in Rodent Assays: The Two-Year Bioassay Is No Longer Necessary	Cohen SM	—	海外	Toxicol Pathol. 2010; 38:487-501.	—
4.3	(Davies 1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies, B, Morris T.	—	海外	Pharm. Res. 1993; 10:1093-5	—
4.3	(Denis 2006) New thiophene derivatives are viral replication inhibitors - useful for the treatment of flavivirus infections.	Denis R, Poisson C, Das S, et al.	—	海外	WO-2006119646.	—

4.3	(EMA 2012) Guideline on the investigation of drug interactions.	European Medicines Agency	–	海外	European Medicines Agency. 2012	–
4.3	(euHCVdb) The european HCV database: an international collaborative effort mainly dedicated to HCV protein sequences. Home page available from URL: http://euhcvdb.ibcp.fr/euHCVdb/	–	–	海外	http://euhcvdb.ibcp.fr/euHCVdb/	–
4.3	(FDA 2012) Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.	Food and Drug Administration	–	海外	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012	–
4.3	(FDA 2013) Guidance for industry: Chronic hepatitis C virus infection: Developing direct-acting antiviral drugs for treatment, CDER draft guidance revision 1, October 2013.	Food and Drug Administration	–	海外	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2013	–
4.3	(FDA 2013) Guidance for industry: Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment, CDER Draft Guidance Revision 1, October 2013.	Food and Drug Administration	–	海外	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2013	–
4.3	(Ho 2005) Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease.	Ho RH, Kim RB	–	海外	Clin Pharmacol Ther 2005; 78:260-77	–

4.3	(Holsapple 2006) Mode of Action in Relevance of Rodent Liver Tumors to Human Cancer Risk	Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, et al.	–	海外	Toxicol Sci. 2006; 89(1):51–6	–
4.3	(Howe 2006) Molecular mechanism of a thumb domain hepatitis C virus nonnucleoside RNA-dependent RNA polymerase inhibitor	Howe AY, Cheng H, Thompson I, et al.	–	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50:4103-4113.	–
4.3	(Ito 1998) Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver	Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, et al.	–	海外	Pharmacol Rev 1998; 50:387-411	–
4.3	(Kaneko 1997) Clinical biochemistry of domestic animals. 5th edition, 1997	Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML	–	海外	San Diego: Academic Press; 1997. pg 895.	–
4.3	(Kitamura 2008) Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin.	Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al.	–	海外	Drug Metab Dispos 2008; 36:2014-23	–
4.3	(Lipworth 2005) Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease	Lipworth BJ.	–	海外	Lancet. 2005; 365:167-175.	–
4.3	(Long 2010) Hematopoietic proliferative lesions in the spleen of rasH2 transgenic mice treated with MNU	Long, GG, Goodman DG, Credille KM, et al.	–	海外	Toxicol Pathol 2001;29(Suppl):90-108.	–
4.3	(McCluskie 2006) Phosphodiesterase type 4 inhibitors cause proinflammatory effects in vivo	McCluskie K, Klein U, Linnevers C, et al.	–	海外	JPET. 2006; 319:468-475.	–
4.3	(Pelosi 2012) Effect on hepatitis C virus replication of combinations of direct-acting antivirals, including NS5A inhibitor daclatasvir.	Pelosi LA, Voss S, Liu M, et al.	–	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56:5230-9.	–
4.3	(Sims 2014) Randomized, placebo-controlled, single-ascending-dose study of BMS-791325, a hepatitis C virus (HCV) NS5B polymerase inhibitor, in HCV genotype 1 infection.	Sims KD, Lemm J, Eley T, et al.	–	海外	Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58:3496-3503.	–
4.3	(Usui 2001) CB6F1-rasH2 Mouse: Overview of Available Data	Usui T, Mutai M, Hisada S, et al.	–	海外	Toxicologic Pathology 2001; vol 29(Suppl.), pp 90–108	–

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.1-1	(AI443007) Bioavailability of BMS-791325 Dry Granulated Tablet Relative to BMS-791325 Capsule and Effect of a High Fat Meal and Famotidine on the Pharmacokinetics of the Dry Granulated Tablet of BMS-791325 in Healthy Subjects	■■■■■	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	海外	社内報	参考
	Addendum to AI443007 CSR	■■■■■	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	海外	社内報	
5.3.1.1-2	(AI443109) Study of the Absolute Oral Bioavailability of BMS-791325 in Healthy Subjects	■■■■■	2014年4月9日 ～ 2014年5月9日	海外	社内報	参考
5.3.1.1-3	(AI443111) An Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 Following Administration of a Single Fixed Dose Combination of DCV 3DAA FDC in Healthy Subjects	■■■■■	2014年4月2日 ～ 2014年5月3日	海外	社内報	参考

5.3.1.1-4	(AI443020) A Randomized Open-label Cross-over Study of the Bioavailability of a Prototype and Experimental Fixed Dose Combination Formulations of Asunaprevir, Daclatasvir and BMS-791325 Relative to the Co-administration of the Single Agent Reference Tablets in Healthy Subjects		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
-----------	---	--	---------------------------	----	-----	----

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4-1	(TNJS08-006) Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Plasma by LC/MS/MS Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to TNJS08-006 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 04 to TNJS08-006 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-2	(TNJS08-007) Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Urine by LC/MS/MS Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Urine by LC/MS/MS Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Urine by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-3	(TSL09-037) Quantitative Determination of BMS-791325 and BMS-794712 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-4	(TNJS11-132) Quantitative Determination of BMS-790052, BMS-929075, BMS-650032, and BMS-791325 (and its Metabolite, BMS-794712) in Human Plasma (EDTA) by LC-MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to TNJS11-132 Human Plasma Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to TNJS11-132 Human Plasma Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to TNJS11-132 Human Plasma Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to Addendum 02 to TNJS11-132 Human Plasma Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to TNJS11-132 Human Plasma Assay Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-5	(TNJS07-021) Quantitative Determination of Midazolam and Metabolites (1'-Hydroxymidazolam and 4-Hydroxymidazolam) in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to TNJS07-021 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

	Addendum 02 to TNJS07-021 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to TNJS07-021 Human Plasma Validation Report Addendum 01		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Memorandum to Quantitative Determination of Midazolam and Metabolites (1'-Hydroxymidazolam and 4-Hydroxymidazolam) in Human Plasma by LC/MS/MS		—	海外	社内報	—
5.3.1.4-6	(LCMS510) Quantitation of Ribavirin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMS 510 Human Plasma Validation Report		—	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMS 510 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to LCMS 510 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 04 to LCMS 510 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-7	(177857) Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Peginterferon Alfa-2a in Human Serum		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to 177857 Human Serum Validation Report		—	海外	社内報	—

	(177858) Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method Validation for the Determination of Peginterferon Alfa-2a in Human Serum		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to 177858 Human Serum Cross Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	(178589) Bridging Study for the Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Method for the Determination of Peginterferon Alfa-2a in Human Serum		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-8	(1022) Quantitative determination of BMS-794712, the metabolite of BMS-791325, and 13C6-BMS-794712, the metabolite of 13C6-BMS-791325 in human K2EDTA plasma by LC-MS/MS		20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to 1022 Human Plasma Validation Report		—	海外	社内報	—
5.3.1.4-9	(TNJR13-171) Quantitative determination of BMS-790052, BMS-650032 and BMS-791325 (and its metabolite, BMS-794712) in human urine (containing 1% CHAPS) by LC-MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-10	(LCMSC 385) Quantitation of montelukast in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 385 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Validation Report History to LCMSC 385 Human Plasma	—	—	海外	社内報	—
5.3.1.4-11	(LCMSD 640.1) Quantitation of metoprolol and α -hydroxymetoprolol in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

5.3.1.4-12	(TNJR07-213) Quantitative Determination of BMS-650032 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMS-650032 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to Quantitative Determination of BMS-650032 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to Quantitative Determination of BMS-650032 in Human Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 04 to TNJR07-213 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-13	(LCMSC 546) Quantitation of 4 α - and 4 β -Hydroxycholesterol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		—	海外	社内報	—
	Method Validation Report LCMSC 546 Project JNW2 to Quantitation of 4 α - and 4 β -Hydroxycholesterol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 546 Human Plasma Method Validation Report		—	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMSC 546 Human Plasma Method Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

5.3.1.4-14	(P1160) Quantitation of buprenorphine, norbuprenorphine, and naloxone in human plasma via UPLC with MS/MS detection	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to 07 to P1160 Human Plasma Validation Report	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—
5.3.1.4-15	(LCMSC 207) Quantitation of caffeine and 1,7-dimethylxanthine in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 207 Human Plasma Validation Report	■■■■	—	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMSC 207 Human Plasma Validation Report	■■■■	—	海外	社内報	—
	Addendum 03 to LCMSC 207 Human Plasma Validation Report	■■■■	—	海外	社内報	—
	Addendum 04 to LCMSC 207 Human Plasma Validation Report	■■■■	—	海外	社内報	—
	Addendum 05 to LCMSC 207 Human Plasma Validation Report	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—
5.3.1.4-16	(LCMSD 455.3) Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	海外	社内報	—

	Addendum 02 to LCMSD 455-3 Human Plasma Validation Report		—	海外	社内報	—
	Validation Report History to LCMSD 455.3 Human Plasma Validation Report	—	—	海外	社内報	—
5.3.1.4-17	(LCMSC 255) Quantitation of ethinyl estradiol and norethindrone in human plasma via HPLC with MS/MS detection		—	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 01		—	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 02		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 03		—	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 04		20 年 月 日	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 05		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 06		—	海外	社内報	—

	Study LCMSC 255 Human Plasma Validation Report Addendum 07		—	海外	社内報	—
5.3.1.4-18	(LCMS 648) Quantitation of flurbiprofen in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMS 648 Human Plasma Method Validation Report		—	海外	社内報	—
5.3.1.4-19	(LCMSC 323.1) Quantitation of methadone enantiomers in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 04 to LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 05 to LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	LCMSC 323.1 Human Plasma Validation Report	—	—	海外	社内報	—

5.3.1.4-20	(LCMSC 640) Quantitation of methadone and α -hydroxymetoprolol in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 640 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-21	(LCMS 97) Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 97 Human Plasma Method Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	LCMS 97 Human Plasma Validation Report History	—	—	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMS 97 V02 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMS 97 V02 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 03 to LCMS 97 V02 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	LCMS 97 Human Plasma Method Validation Report Revision 01		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum Revision 01 to LCMS 97 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

5.3.1.4-22	(LCMSD 646) Quantitation of mentelukast and 36-hydroxy montelukast in human plasma via HPLC with MS/MS detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSD 646 Human Plasma Method Validation Report		20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
5.3.1.4-23	(LCMSC 131.2) Quantitation of omeprazole and 5-hydroxyomeprazole in human plasma via HPLC with MS/MS detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 131.2 Human Plasma Validation Report		20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to LCMSC 131.2 Human Plasma Validation Report		20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Study LCMSC 131.2 Method Validation Report History	—	—	海外	社内報	—
5.3.1.4-24	(LCMSC 393) Quantitation of rosuvastatin and N-desmethylosuvastatin in human plasma via HPLC with MS/MS detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 393 Human Plasma Method Validation Report		20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	Addendum 02 to LCMSC 393 Human Plasma Method Validation Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	海外	社内報	—
	LCMSC 393 Human Plasma Method Validation Report History	—	—	海外	社内報	—

	Quantitation of rosuvastatin in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSC 393 Human Plasma Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-25	(LCMSD 653) Quantitation of pravastatin and pravastatin lactone in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to LCMSD 653 Human Plasma Method Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-26	(131573VPEJ-BPN) Method validation for the quantitation of BMS-791325 and [¹³ C ₆]BMS-791325 in human plasma using HRAM LC/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to 131573VPEJ-BPN Human Plasma Method Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-27	(TNJR13-180A) In vitro evaluation of human plasma protein binding of BMS-791325 and BMS-794712 by equilibrium dialysis		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Amendment 01 to TNJR13-180A Human Plasma Protein Binding Validation Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-28	(TNJR13-180C) In vitro evaluation of human plasma protein binding of BMS-948158 by equilibrium dialysis		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-29	(AFGM2 P1009) Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	—	—	海外	社内報	—

5.3.1.4-30	(TNJD12-058 Human) Quantitative determination of BMS-948158 in human plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to TNJD12-058 Human Plasma Method Report		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-31	(LCMSB 332.2) Quantitation of Citalopram and Desmethylcitalopram in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Method Validation Report Addendum 1 LCMSB 332.2 Project GLW3. Quantitation of Citalopram and Desmethylcitalopram in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Method Validation Report Addendum 2 LCMSB 332.2 Project GLW3. Quantitation of Citalopram and Desmethylcitalopram in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-32	(LCMS98) LC/MS/MS Analysis of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma		—	海外	社内報	—
	Validation Report Addendum LCMS 98 (Sep 2005). Quantitation of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Validation Report Addendum LCMS 98 (Jun 2006). Quantitation of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		—	海外	社内報	—
	Validation Report Addendum LCMS 98 (Apr 2005). Quantitation of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		—	海外	社内報	—
	Validation Report Addendum 3 LCMS 98 (Nov 2007). Quantitation of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

	Validation Report Addendum 1 LCMS 98 (Jul 2008). Quantitation of Sertraline and Desmethylsertraline in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
5.3.1.4-33	(TNJR14-023) Quantitative Determination of BMT-042801 (Sofosbuvir, PSI-7977), BMT-175110 (PSI-352707) and BMT-042794 (PSI-6206) in Human Plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—
	Addendum 01 to Quantitative Determination of BMT-042801 (Sofosbuvir, PSI-7977), BMT-175110 (PSI-352707) and BMT-042794 (PSI-6206) in Human Plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS.		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	—

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 (該当なし)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 (該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 (該当なし)

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.1-1	(AI443001) Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BMS-791325 in Healthy Subjects		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
	Addendum to AI443001 CSR		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	

5.3.3.1-2	(AI443003) Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BMS-791325 in Healthy Subjects		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
	Addendum to AI443003 CSR		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	
5.3.3.1-3	(AI443005) Pharmacokinetics and Metabolism of [14C]BMS-791325 in Healthy Male Subjects		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
	Addendum to AI443005 CSR		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.2-1	(AI443002) Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of BMS-791325 in Subjects Chronically Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1		2008年5月15日 ～ 2009年6月29日	海外	社内報	参考
	Addendum to AI443002 CSR		2008年5月15日 ～ 2009年6月29日	海外	社内報	
	Genotypic and Phenotypic Analysis of Viral Variants for the Single-Ascending Dose Study AI443002 in HCV Infected Subjects Treated with BMS-791325		—	海外	社内報	

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.3-1	(AI443110) An Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Fixed Dose Combination Formulation of Dcv, Asv, and Bms-791325 in Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Mild, Moderate, Severe, and End-Stage Renal Dysfunction		2014年4月8日 ～ 2014年6月12日	海外	社内報	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.4-1	(AI444064 (part2)) A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study between Methadone and Daclatasvir, and between Buprenorphine/Naloxone and Daclatasvir		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-2	(AI444273) A Phase 1, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir and Daclatasvir in Healthy Adult Subjects		2014年3月18日 ～ 2014年5月15日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-3	(AI447038 (part2)) A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study between Methadone and Asunaprevir, and between buprenorphine/Naloxone and Asunaprevir		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-4	(AI443006) Multiple Ascending-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BMS-791325, and to Evaluate the Effect of BMS-791325 on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Probe Midazolam in Healthy Japanese and Caucasian Subjects Residing in the United States (1/2)		2013年5月13日 ～ 2013年9月7日	海外	社内報	評価

	Multiple Ascending-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BMS-791325, and to Evaluate the Effect of BMS-791325 on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Probe Midazolam in Healthy Japanese and Caucasian Subjects Residing in the United States (2/2)		20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	海外	社内報	
5.3.3.4-5	(AI443021) Effect of a Fixed Dose Combination Formulation of Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 on the Pharmacokinetics of a Cocktail of CYP Probe Substrates (Caffeine, Metoprolol, Montelukast, Flurbiprofen, Omeprazole, and Midazolam) and Transporter Probe Substrates (Digoxin and Pravastatin) in Healthy Subjects		2014年2月7日 ～ 2014年4月10日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-6	(AI443108) A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study Between Methadone and Daclatasvir/Asunaprevir/Bms-791325 3daa Fdc + 75 Mg Bms-791325 and Between Buprenorphine/Naloxone and Daclatasvir/Asunaprevir/Bms-791325 3daa Fdc + 75 Mg Bms-791325		2014年2月28日 ～ 2014年4月17日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-7	(AI443115) Effect of Daclatasvir/Asunaprevir/Bms-791325 Combination Therapy on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin		2014年4月9日 ～ 2014年5月21日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-8	(AI443016) Effect of a Combination of Daclatasvir, Asunaprevir, and Bms-791325 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone Acetate in Healthy Female Subjects		2014年4月1日 ～ 2014年7月24日	海外	社内報	参考
5.3.3.4-9	(AI443116) Effect of a Combination of Daclatasvir, Asunaprevir, and Bms-791325 on the Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Healthy Subjects		2014年6月26日 ～ 20■■年■月■日	海外	社内報	参考

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.5-1	(930074229) Phase 3 Dose Selection Analysis for BMS-791325 (NS5B Polymerase Inhibitor) in Combination with BMS-650032 (NS3 Inhibitor) and BMS-790052 (NS5A Inhibitor) in HCV Patients	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-2	(930091609) Population Pharmacokinetic Analysis of Daclatasvir in Subjects with Hepatitis C Virus (HCV) Treated with Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-3	(930091613) Population Pharmacokinetic Analysis of Asunaprevir in Subjects with Hepatitis C Virus (HCV) Treated with Daclatasvir, Asunaprevir and Beclabuvir	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-4	(930091656) Pharmacokinetic Analysis of Beclabuvir in Subjects with Hepatitis C Virus (HCV) Treated with Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-5	(930092562) Population Pharmacokinetic Analysis of Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir Combinations in Subjects with Hepatitis C Virus	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-6	(930092719) Efficacy Exposure-Response Analysis of the Daclatasvir 3DAA Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir in Patients With Hepatitis C Virus	—	—	海外	社内報	—
5.3.3.5-7	(930092853) Safety Exposure-Response Analysis of the Daclatasvir 3DAA Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir in Subjects With Hepatitis C Virus	—	—	海外	社内報	—

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.4.1-1	(AI443112) A Randomized, Double Double-blinded, Positive-controlled, Placebo-controlled, 3-way Crossover Study to Determine the Electrocardiographic Effects of BMS-791325 in Healthy Subjects		2014年4月1日 ～ 2014年5月31日	海外	社内報	参考
	AI443112: Bioanalytical Study Report		—	海外	社内報	

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 (該当なし)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1-1	(AI443117) A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination (FDC) in Treatment-Naive and IFN Experienced Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C (1/2)		2014年5月8日 ～ 2015年2月12日	国内	社内報	評価
	A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination (FDC) in Treatment-Naive and IFN Experienced Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C (2/2)		2014年5月8日 ～ 2015年2月12日	国内	社内報	
	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443117 (1/2)		2014年5月8日 ～ 2015年4月16日	国内	社内報	

	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443117 (2/2)		2014年5月8日 ～ 2015年4月16日	国内	社内報	
	Erratum to the Clinical Study Report for Study AI443117		2014年5月8日 ～ 2015年2月12日	国内	社内報	
	Addendum 02 to the Clinical Study Report for Study AI443117		2014年5月8日 ～ 2015年9月10日	国内	社内報	
5.3.5.1-2	(AI443014) Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Coadministration of BMS-650032, BMS-790052, and BMS-791325 When Administered for 24 or 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1 (1/4)		2011年11月17日 ～ 2014年3月24日	海外	社内報	評価
	Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Coadministration of BMS-650032, BMS-790052, and BMS-791325 When Administered for 24 or 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1 (2/4)		2011年11月17日 ～ 2014年3月24日	海外	社内報	
	Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Coadministration of BMS-650032, BMS-790052, and BMS-791325 When Administered for 24 or 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1 (3/4)		2011年11月17日 ～ 2014年3月24日	海外	社内報	
	Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Coadministration of BMS-650032, BMS-790052, and BMS-791325 When Administered for 24 or 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1 (4/4)		2011年11月17日 ～ 2014年3月24日	海外	社内報	

	AI443014: Pharmacogenetics Bioanalytical Report		—	海外	社内報	
	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443014 (1/2)		2011年11月17日～ 2015年7月17日	海外	社内報	
	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443014 (2/2)		2011年11月17日～ 2015年7月17日	海外	社内報	
5.3.5.1-3	(AI443102) A Phase 3 Evaluation of a daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination in Non-cirrhotic Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C (1/2)	—	2013年12月16日～ 2014年11月18日	海外	社内報	参考
	A Phase 3 Evaluation of a daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination in Non-cirrhotic Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C (2/2)	—	2013年12月16日～ 2014年11月18日	海外	社内報	
	Erratum to the Final Clinical Study Report SVR24 for Study AI443102		2013年12月16日～ 2014年11月18日	海外	社内報	
	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443102		2013年12月16日～ 2014年11月18日	海外	社内報	
5.3.5.1-4	(AI443113) A Phase 3 Evaluation of a daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination in Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C and Compensated CirrhosisDaclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 3 DAA FDC + 75 mg BMS-791325	—	2013年12月13日～ 2014年11月26日	海外	社内報	参考

	Erratum to the Final Clinical Study Report SVR24 for Study AI443113		2013年12月13日～ 2014年11月26日	海外	社内報	
	Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study AI443113		2013年12月13日～ 2014年11月26日	海外	社内報	

5.3.5.2 非対照試験報告書

(該当なし)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

(該当なし)

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.4-1	(AI443012) A Phase 2a Study of BMS-791325 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection		2010年10月1日～ 2011年7月21日	海外	社内報	参考
	Addendum 01 to AI443012 CSR		2010年10月1日～ 2012年11月6日	海外	社内報	
	Erratum to AI443012 CSR		2010年10月1日～ 2012年11月6日	海外	社内報	
	Addendum 02 to AI443012 CSR	—	—	海外	社内報	
	Bio analytical sample analysis report: exploratory quantitative determination of BMS-948158 in human plasma samples by LC-MS/MS for protocol AI443012		2013年5月14日～ 2013年8月14日	海外	社内報	

	Bio analytical sample analysis report: quantitative determination of BMS-791325 and BMS-794712 in human plasma (K2EDTA) samples by LC-MS/MS for protocol AI443012		2011年1月20日 ～ 2013年2月22日	海外	社内報
	Analytical report project TBW quantitation of ribavirin in human plasma via HPLC with MS/MS detection		—	海外	社内報
	The determination of peginterferon alfa-2a in human serum by quantitative ECLA		2012年6月13日 ～ 2012年8月3日	海外	社内報
	Pharmacogenetics bioanalytical study report study no. AI443012 PGt: Pharmacogenetics bioanalytical report for the determination of SNPs in ABCB11, ABCB1, ABCC2, NR1I3, NR1I2, CYP2D6, SLCO1B1, SLCO1B3 and SLCO2B1 genes		不明	海外	社内報

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
(該当なし)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	国内/海外	社内報	-
5.3.7.5	臨床検査値の変動図	-	-	国内/海外	社内報	-

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	–	–	Pharm Res. 1993; 10:1093-1095.	–
	CYP3A4 intron 6 C>T SNP (CYP3A4*22) encodes lower CYP3A4 activity in cancer patients, as measured with probes midazolam and erythromycin.	Elens L, et al.	–	–	Pharmacogenomics. 2013 Jan;14(2):137-149.	–
	Guideline on the Investigation of Drug Interactions. European Medicines Agency. 2012.	European Medicines Agency.	–	–	–	–
	Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C.	Hamada H, Yatsunashi H, Yano K, et al.	–	–	Cancer. 2002; 95: 331-339.	–
	A Simulation Study of Power in Thorough QT/QTc Studies and a Normal Approximation for Planning Purposes.	Hosmane B and Locke C.	–	–	Drug Inf. 2005;39:447-455.	–
	Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis.	Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al.	–	–	Hepatology. 1999; 29 (4): 1124-1130.	–
	Natural History of Compensated Cirrhosis in the Child Pugh Class A Compared Between 490 Patients With Hepatitis C and 167 With B Virus Infections.	Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al.	–	–	Journal of Medical Virology. 2006; 78: 459-465.	–
	Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis.	Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, et al.	–	–	Hepatology. 2015 Oct;62(4):1037-46.	–

	High Sustained Virologic Response to Daclatasvir plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b without Baseline Ns5a Polymorphisms.	McPhee F, Suzuki Y, Toyoda J, et al.	–	–	Advances in Therapy. 2015 Jul;32(7):637-649.	–
	Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al.	–	–	Lancet Infect Dis. 2015 Jun;15(6):645-53.	–
	CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes.	Okubo M, et al.	–	–	J Toxicol Sci. 2013;38(3):349-354.	–
	Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR	Antonia H. Tolson, Hongbing Wang.	–	–	Advanced Drug Delivery Reviews 62 (2010) 1238–1249.	–
	FDA Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. August, 2000.	Food and Drug Administration	–	–	–	–
	FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (Revision 1). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003.	Food and Drug Administration	–	–	–	–
	United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment. September 2010.	Food and Drug Administration	–	–	–	–

	Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012.	Food and Drug Administration	—	—	—	—
	World Health Organization. “Hepatitis C. Fact sheet Number 164.” April 2014.	World Health Organization.	—	—	http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/	—
	Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences.	Xie, HG et al.	—	—	Pharmacogenomics 2004;5(3):243-272.	—
	Interferon Therapy Prolonged Life Expectancy Among Chronic Hepatitis C Patients.	Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al.	—	—	Gastroenterology. 2002; 123: 483-491.	—
	National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population.	Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y.	—	—	Intervirology. 2006; 49: 7-17.	—
	テビケイ 添付文書2014年3月作成（第1版）	—	—	—	—	—
	ペガシス®添付文書2014年1月改訂（第17版）	—	—	—	—	—
	ペグイントロン®添付文書 2012年11月改訂（第12版）	—	—	—	—	—
(添付せず)	財団法人ウイルス肝炎研究財団. C型肝炎について（一般的なQ&A）	財団法人ウイルス肝炎研究財団.	—	—	http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#syoud44	—
	大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成23年（2011）人口動態統計（確定数）の概況	—	—	—	—	—
	日本肝臓学会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝臓追跡調査報告（2004～2005）	日本肝臓学会追跡調査委員会.	—	—	2010; 51(8): 460-484.	—
	日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）2015年5月	日本肝臓学会.	—	—	—	—
	日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン（第4版）2015年9月	日本肝臓学会.	—	—	—	—

(添付せず)	日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2011	日本肝臓学会.	-	-	-	-
	日野 啓輔. 検診等により見出されたHBV、HCV キャリアの医療機関受診状況に関する全国調査	日野 啓輔.	-	-	厚生労働科学研究費補助金（肝 炎等克服緊急対 策研究事業） 「肝炎状況・長 期予後の疫学に 関する研究」平 成19年度	-
	八橋 弘. わが国のC型肝炎の現状 日本の肝癌は、 なぜ多いのか	八橋 弘.	-	-	日本消化器病学 会誌. 2004; 101: 578-584.	-
	薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日、別紙 2、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性 試験ガイドライン	-	-	-	-	-
	薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日、別紙 3、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試 験ガイドライン	-	-	-	-	-