坦克干® 膜衣錠 30 毫克、60 毫克

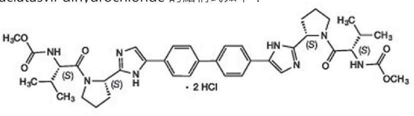
DAKLINZA® Tablet 30mg、60mg

(daclatasvir)

衛部藥輸字第 026661 號 坦克干膜衣錠 30 毫克
衛部藥輸字第 026662 號 坦克干膜衣錠 60 毫克 本藥須由醫師處方使用

藥品名稱

DAKLINZA (daclatasvir) 是一種具高度選擇性的 HCV 非結構蛋白 5A (NS5A) 複製複合體抑制劑。Daclatasvir dihydrochloride 的化學名為 carbamic acid, *N,N'*-[[1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis[1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-2,1-pyrrolidinediyl[(1*S*)-1-(1-methylethyl)-2-oxo-2,1-ethanediyl]]]bis-, *C,C'*-dimethyl ester, hydrochloride (1:2)。Daclatasvir dihydrochloride 的結構式如下：



CAS 編號：1009119-65-6
分子式：$C_{40}H_{50}N_8O_6.2HCl$
分子量：738.88 (游離基)；811.80 (dihydrochloride 鹽)

性狀說明

Daclatasvir dihydrochloride 為白色至黃色粉末，易溶於水。
DAKLINZA 60 毫克錠劑含有無水乳糖 (116 毫克)、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及 OPADRY® 03B110007 Green 等賦形劑。
DAKLINZA 30 毫克錠劑含有無水乳糖 (58 毫克)、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及 OPADRY® 03B110005 Green 等賦形劑。
OPADRY® green 含有羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、聚乙二醇 400、食用藍色 2 號鋁麗基、以及黃色氧化鐵。

藥理學

作用機制

Daclatasvir 是一種可對抗 C 型肝炎病毒的直接作用性抗病毒劑 (DAA)。Daclatasvir 是 NS5A 的抑制劑，NS5A 是一種多功能蛋白質，也是 HCV 複製複合體的必要組成。Daclatasvir 可抑制病毒的 RNA 複製作用與病毒粒子組合作用。體外試驗與電腦模擬試驗的資料顯示，daclatasvir 會與此蛋白質之第 1 區內的氮端發生交互作用，這可能會導致結構扭曲，從而干擾 NS5A 的功能。

抗病毒活性

Daclatasvir 是一種強效的泛基因型 NS5A 複製複合體抑制劑，其有效濃度 (使病毒量減少 50%，EC_{50}) 值為 pM 至低 nM。在各基因型的細胞複製子分析中，daclatasvir 對基因型第 1a、1b、3a、4a、5a 及第 6a 型的 EC_{50} 值為 0.001 至 1.25 nM，對基因型第 2a 型則為 0.034 至 19 nM。此外，daclatasvir 亦可抑制具感染性的基因型第 2a 型 (JFH-1) 病毒，其 EC_{50} 值為 0.020 nM。在感染 HCV 基因型第 1a 型的受試者中，根據 24 小時後的檢測結果，單劑 60 毫克的 daclatasvir 可使病毒量的平均降低程度達到 3.2 log_{10} IU/mL。
採用細胞 HCV 複製子系統的藥物併用研究顯示，daclatasvir 會與干擾素 α、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、HCV NS5B 非核苷抑制劑及 HCV NS5B 核苷類似物產生加成性至協同性的交互作用。並未觀察到任何對藥物之抗病毒活性產生拮抗作用的現象。

抗藥性

細胞培養試驗

曾在細胞複製子系統中篩選出會使 HCV 基因型第 1-6 型產生 daclatasvir 抗藥性的取代反應，並曾在 NS5A 的氮端 100 胺基酸區域觀察到這些取代反應。L31V 與 Y93H 為常見於基因型第 1b 型的抗藥性取代反應，M28T、L31V/M、Q30E/H/R 與 Y93C/H/N 則為常見於基因型第 1a 型的抗藥性取代反應。單一的胺基酸取代反應通常會使基因型第 1b 型產生低程度的抗藥性 (L31V、Y93H 的 EC_{50}<1 nM)，並會使基因型第 1a 型產生較高程度的抗藥性 (Y93N 的 EC_{50} 高達 350 nM)。臨床上所觀察到的抗藥性模式和在體外試驗中所產生的模式極為類似，除了連結臨床樣本中的取代反應較為複雜之外。
大部份的野生型 HCV 基因型第 2a 型原先就帶有一種抗藥性取代反應 (L31M)，其 EC_{50} 值為 9 至 19 nM。在發生單一胺基酸取代反應的基因型第 2a 型中，抗藥性最強的突變種為 F28S (EC_{50}>500 nM)，在基因型第 3a 型中為 Y93H (EC_{50}>680 nM)，在基因型第 5a 型中為 L31F (EC_{50} 為 6.9 nM)，在基因型第 6a 型中則為 P32L (EC_{50} 為 250 nM)。在基因型第 4 型中，胺基酸取代經常在 30 及 93 位置發生 (EC_{50}<16 nM)。