

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

劇薬、処方せん医薬品

ヴァイデックス EC カプセル125・200

VIDEX EC CAPSULES Enteric-Coated Beadlets

剤形	硬カプセル
規格・含量	ヴァイデックス EC カプセル 125・200 : 125・200mg/カプセル
一般名	和名: ジダノシン 洋名: didanosine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	輸入承認年月日 : ヴァイデックス EC カプセル 125・200 : 2001年3月7日 薬価基準収載年月日 : ヴァイデックス EC カプセル 125・200 : 2001年3月9日 発売年月日 : ヴァイデックス EC カプセル 125・200 : 2001年3月27日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 Bristol-Myers 株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本 IF は 2013 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 用法及び用量	9
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	10
1. 販売名	3	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 一般名	3	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	14
3. 構造式又は示性式	3	2. 薬理作用	14
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	3	1. 血中濃度の推移・測定法	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	18
7. CAS登録番号	3	3. 吸収	18
III. 有効成分に関する項目		4. 分布	19
1. 有効成分の規制区分	4	5. 代謝	19
2. 物理化学的性質	4	6. 排泄	20
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 透析等による除去率	20
4. 有効成分の確認試験法	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 有効成分の定量法	5	1. 警告内容とその理由	21
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由	21
1. 剤形	6	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 製剤の組成	7	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	24
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	8. 副作用	25
7. 混入する可能性のある夾雑物	8	9. 高齢者への投与	29
8. 溶出試験	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
9. 生物学的試験法	8	11. 小児等への投与	29
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
11. 製剤中の有効成分の定量法	8		
12. 力価	8		
13. 容器の材質	8		
14. その他	8		

13.	過量投与	30
14.	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	30
15.	その他の注意	30
16.	その他	30
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	一般薬理	31
2.	毒性	31
X. 取扱い上の注意等に関する項目		
1.	有効期間又は使用期限	33
2.	貯法・保存条件	33
3.	薬剤取扱い上の注意点	33
4.	承認条件	33
5.	包装	33
6.	同一成分・同効薬	33
7.	国際誕生年月日	33
8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	33
9.	薬価基準収載年月日	33
10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	33
11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
12.	再審査期間	34
13.	厚生省薬価基準収載医薬品コード	34
14.	保険給付上の注意	34
X I. 文献		
1.	引用文献	35
2.	その他の参考文献	36
X II. 参考資料		
	主な外国での発売状況	37
X III. 備考		
	その他の関連資料	39
	文献請求先	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ^{1,2,3)}

核酸構成成分のプリンヌクレオチドのアナログであるジダノシンの活性代謝物である ddATP は *E.coli* の DNA ポリメラーゼの作用を阻害することがわかっていたが、1985 年には NCI の満屋らによりジダノシン及び ddA は、ヒト T 細胞においてヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製を阻害することが確認され、臨床応用への道が開かれた。また他のレトロウイルスに対しても抗ウイルス作用を有することが示され、更にこれらの化合物は、*in vitro* で単球/マクロファージ系における抗 HIV 作用があることも示された ^{1,2)}。

米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は 1988 年 2 月にジダノシンのライセンスを NCI より取得して開発を開始した。国内においては ddI 研究会 (代表世話人: 聖マリアンナ医科大学小児科 山田兼雄 (当時)) を組織し、米国での臨床試験を参考にしてエイズ及びエイズ関連症候群 (ARC) の患者を対象とした臨床試験を 1990 年 3 月～1991 年 8 月の期間に実施した ³⁾。その結果、有用性が認められ、1992 年 6 月にドライシロップ剤 (2001 年 9 月をもって国内での販売を中止) ならびに錠剤 (2011 年 3 月をもって国内での販売を中止) の 1 日 2 回投与の承認を得て発売に至った。

その後海外において 1996 年 12 月より、新剤形 EC カプセル (腸溶性顆粒入りカプセル製剤) を用いた 1 日 1 回の臨床試験が開始され、2000 年 2 月に仏国で、10 月には米国で EC カプセルの承認を取得した。国内においては、海外のデータを基に EC カプセル 1 日 1 回投与を申請し、2001 年 3 月に承認を取得し発売した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 細胞内に取り込まれたのち、活性代謝物 ddATP となり HIV の逆転写酵素を阻害する。
- (2) ddATP の細胞内半減期は長く、8～40 時間である。
- (3) AZT に比較して *in vivo* 及び *in vitro* における細胞毒性は弱い。
- (4) 国内臨床試験において、症候性 HIV 感染症に対し CD4 陽性リンパ球数、p24 抗原量及び自他覚症状の 3 項目により総合判定した全般改善度は、AIDS50%、ARC52%であった（1992 年承認時）。
- (5) 国内の臨床試験において安全性の評価可能な 65 例で発現した主な副作用及び臨床検査値異常は、下痢 4 例（6.2%）、腹痛及びしびれはそれぞれ 3 例（4.6%）、食欲不振、腹部膨満感、紅斑及び頭痛はそれぞれ 2 例（3.1%）、アミラーゼ上昇 3 例（4.6%）であり、腹痛を伴うアミラーゼ上昇が 1 例に認められた。その他に尿蛋白陽性 3 例（4.6%）、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、尿酸値の上昇及び尿潜血はそれぞれ 2 例（3.1%）であった（1992 年承認時）。
- (6) 重大な副作用として、膵炎、乳酸アシドーシス、肝障害、網膜色素脱失・視神経炎、発作・痙攣、錯乱、ミオパシー、低換気症、アナフィラキシー様反応、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性腎不全、汎血球減少症、横紋筋融解、脳血管障害・脳出血があらわれることがある。
- (7) 腸溶性コーティングを施した顆粒を含む硬カプセル剤であり、錠剤に配合されている制酸剤あるいは緩衝剤を含まない。
- (8) 服用に際して、錠剤を噛み砕いたり水に溶解したりするなどの飲みづらさや煩雑さがなく、錠剤に比較して服用が容易である。
- (9) 小型カプセル（200mg：2 号、125mg：3 号）の 1 日 1 回食間投与により、錠剤に比較して患者のアドヒアランスの向上が可能となる。
- (10) 錠剤では、配合された制酸剤や緩衝剤の影響により同時服用が出来なかったインジナビルやリトナビルとの同時服用が可能である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 劇薬、処方せん医薬品

規制区分

2. 物理化学的

性質

(1) 外観・性状 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性 本品は、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

測定温度：20℃

溶 媒	溶解度(mg/mL)	表現
水 (pH 6.21、25℃)	27.3	やや溶けにくい
エタノール	1	極めて溶けにくい
クロロホルム	<1	極めて溶けにくい
エーテル	<11	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	200	溶けやすい
プロピレングリコール	8	溶けにくい

(3) 吸湿性 25℃+55%RH 及び 25℃+87%RH で 8 週間保存した時の水分含量はそれぞれ 2.36% 及び 2.30% であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 181℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数 pKa=9.12±0.02 (平均値±標準偏差、滴定法)
pKa=8.92 (pH に対する溶解度の回帰分析)

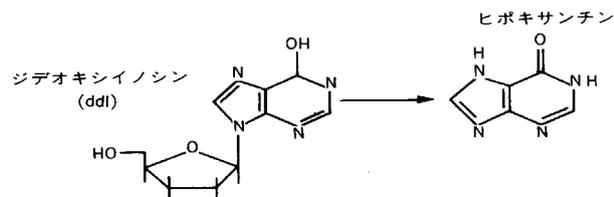
(6) 分配係数 0.043 (オクタノール/水 (0.5M リン酸緩衝液 pH 7、23℃))

(7) その他の主な示性値 旋光度： $[\alpha]_D^{25}$:-24 ～-28° (脱水物に換算して 0.25g、水 25mL、100mm)

**3. 有効成分の
各種条件下に
おける安定性**

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃	24 カ月	二重ホ [®] リエレン袋+ファイハ [®] -ド [®] ラム 入り気密及び密封	変化なし
40℃	24 カ月	二重ホ [®] リエレン袋+ファイハ [®] -ド [®] ラム 入り気密及び密封	変化なし
50℃暗所	3 カ月	二重ホ [®] リエレン袋+ファイハ [®] -ド [®] ラム 入り気密及び密封	変化なし
30℃または 37℃ 80%RH 暗所	3 カ月	二重ホ [®] リエレン袋+ファイハ [®] -ド [®] ラム 入り気密及び密封	水分およびヒポキサン チンがわずかに増加
16.15KLux,30℃	3 カ月	二重ホ [®] リエレン袋	変化なし

分解物：ジダノシンの分解物としてジダノシンのグリコシド結合の加水分解によりヒポキサンチン及び 2',3'-ジデオキシ-D-ペントースが生成する。液体クロマトグラフ法によりヒポキサンチンを確認した。ジダノシン及びその分解物の構造式を次図に示す。



**4. 有効成分の
確認試験法**

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

**5. 有効成分の
定量法**

液体クロマトグラフ法

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：水・アセトニトリル・酢酸アンモニウム

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び 性状

商品名	区別	性状	大きさ
ヴァイデックス EC カプセル 125	硬カプセル	ボディ及びキャップ：白色	3号カプセル
ヴァイデックス EC カプセル 200		内容物：白色～微黄 白色のフィルムコート顆粒	2号カプセル

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

商品名	識別コード	印字色
ヴァイデックス EC カプセル 125	BMS 125mg 6671	褐色
ヴァイデックス EC カプセル 200	BMS 200mg 6672	緑色

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

◆ ヴァイデックス EC カプセル 125, ヴァイデックス EC カプセル 200 は 1 カプセル中それぞれジダノシン 125mg, 200mg を含有する。

(2) 添加物

◆ ヴァイデックス EC カプセル 125,200 は添加物としてカプセル本体にラウリル硫酸ナトリウムを含有する他、添加物として 6 成分を含有する。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	最長保存期間	保存形態
5°C	24 ヶ月	ポリエチレン瓶
25°C/60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン瓶
30°C/60%RH	24 ヶ月	ポリエチレン瓶
30°C/70%RH	78 週	ポリエチレン瓶
40°C/75%RH	26 週	ポリエチレン瓶
50°C	13 週	ポリエチレン瓶
25°C/75%RH	12 ヶ月	開放（皿）
40°C/75%RH	13 週	開放（皿）
25°C/蛍光灯・紫外線 1,2*	—	ポリエチレン瓶及び開放（皿）

*試験 1：蛍光灯 1.2mil lux・hr, 紫外線 A 波 200w・hr/m²

試験 2：蛍光灯 4.2mil lux・hr, 紫外線 A 波 700w・hr/m²

長期保存時の安定性

ポリエチレン容器に入れて 5°C、25°C/60%RH 及び 30°C/60%RH で 24 ヶ月保存したところ、安定であった。25°C/60%RH の条件では、更に 36 ヶ月まで期間を延長して試験したが、安定であった。

分解物

25°C以上の保存で、ヒポキサンチンの経時的な微量増加が認められた。25°C/60%RH での保存で 36 ヶ月までのヒポキサンチンの生成率は 0.8%未満であった。

湿度に対する安定性

開放下で高湿度に保存したところ、25°C/75%RH で吸湿の増加と若干の溶解度低下が認められ、40°C/75%RH ではカプセル中の顆粒が固まり溶出不能となった。

温度に対する安定性

40°C/75%RH 開放下及び 50°Cで保存したところ、内容物及びカプセルの付着が認められた。

5. 調製法及び溶解後の安定性 該当資料なし
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) 該当資料なし
7. 混入する可能性のある夾雑物^{きょうざつ} ヒポキサンチン、2',3'-ジデオキシ-D-ペントース
8. 溶出試験 試験液(1)及び試験液(2)により試験を行う。
試験液(1) : 0.1mol/L 塩酸試液
試験液(2) : 0.1mol/L 塩酸試液とリン酸ナトリウム溶液を混合し、pH を 6.8 に調整
(1) 10%以下 (120 分間)、(2) 80%以上 (45 分間)
9. 生物学的試験法 該当資料なし
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 薄層クロマトグラフ法 (本品のジダノシンをメタノールで抽出)
11. 製剤中の有効成分の定量法 液体クロマトグラフ法 (原薬の定量法に準ずる)
12. 力価 該当資料なし
13. 容器の材質 ボトル : ポリエチレン、キャップ : ポリプロピレン
14. その他 なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 無症候性 HIV 感染症に関する治療開始の指標は CD4 リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下若しくは血漿中 HIV RNA 量 $5,000\text{copies/mL}$ (RT-PCR 法)以上との国際的な勧告がある。従って、本剤の使用にあたっては、CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認すること。
2. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、本剤は他の抗 HIV 薬との併用を考慮すること。

2. 用法及び用量

通常成人には、ジダノシンとして以下の用量を 1 日 1 回食間に経口投与する。

体重 60kg 以上：400mg

体重 60kg 未満：250mg

なお、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. カプセル剤は食事の影響により吸収率が約 20%低下するので、必ず食間に投与すること。
2. カプセル剤には、腸溶性コーティングされた顆粒が入っているので、かまずに服用すること。
3. 本剤投与中、膵炎が認められた場合は、投与を中止すること。
4. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。
5. カプセル剤の 1 日 2 回以上投与での有効性及び安全性は確立していない。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

◆ ヴァイデックス錠（販売中止）、ドライシロップ（販売中止）

日本国内における臨床試験は、エイズ及びエイズ関連症候群（ARC）及びCD4陽性リンパ球数200cells/ μ L以下の無症候性HIV感染症（AC）と診断された70例を対象に実施された。

米国における臨床試験は、エイズ及びエイズ関連症候群（ARC）の成人患者170例を対象に実施され、小児患者については98例を対象に実施された。これらの米国での結果に基づき、拡大臨床試験が海外で開始され、米国では7,806例、英国では105例及び仏国では103例を対象に本剤が投与された。その結果、本剤のHIV感染者に対する臨床上の有用性が確認された。

臨床試験成績 1.³⁾

日本国内における臨床試験成績は、ACを除く評価可能な51例を対象に検討し、51.0%（26/51）に改善が認められた。なお、本剤の効果は、検査可能な症例を対象に種々の反応が最低4週間維持されていることを前提として判定した。その結果、CD4陽性リンパ球数増加（50%又は50cells/ μ L増加）は40.8%（20/49）、p24抗原量減少（陰性化又は50%以下に減少）は61.1%（11/18）、体重増加（2.5kg以上又は体重25kg未満では10%以上増加）は17.1%（7/41）、及び自他覚症状の改善は76.6%（36/47）であった。

臨床試験成績 2.（参考：外国人による成績）

海外の臨床試験の中で、米国での成績を以下に示す。なお、本剤の効果は、国内と同様に判定した。その結果、170例の症候性HIV感染症の患者に対してはCD4陽性リンパ球数増加（50%かつ50cell/ μ L増加）は22.0%、p24抗原量減少（陰性化又は50%以下に減少）は61.4%、体重増加（2.5kg以上又は体重25kg未満では10%以上の増加）は38.6%、及び自他覚症状の改善は45.6%であった。また、小児に対する効果は症候性HIV感染症の患者89例を対象に検討した。その結果、CD4陽性リンパ球数増加は22.9%、p24抗原量減少は73.5%、及び体重増加は38.6%であった。

◆ ヴァイデックス EC カプセル

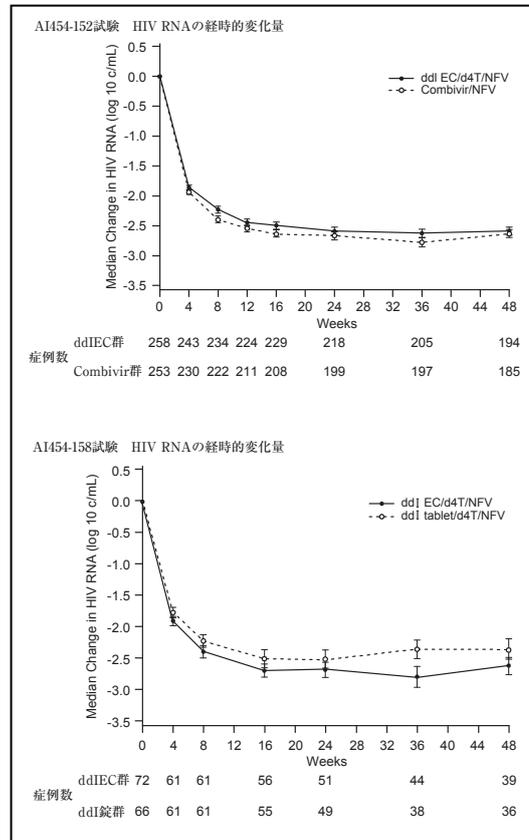
＜海外の臨床試験－カプセル剤の中間成績－＞^{4),5)}

HIV 感染症患者を対象とした 3 剤併用の比較臨床試験 (AI454-152, -158) における成績を示す。

試験番号	試験方法	目的	対象	症例数
AI454-152 13 カ国	無作為化 オープン 比較試験	ジタノシンカプセル/ザルブジン/ネルフイナビル(ddIEC 群)と コンビビル (ジトゾシン・ラミ ブジン) /ネルフイナビル (Combivir 群)の比較 1 日 1 回 48 週投与	HIV 感染 症例	511 例 ddIEC 群 : 258 例 Combivir 群 : 253 例 (中間成績)
AI454-158 米国	無作為化 オープン 比較試験	ジタノシンカプセル/ザルブジン/ネルフイナビル(ddIEC 群)と ジタノシン錠/ザルブジン/ネルフイナビル(ddI 錠群)の比較 1 日 1 回 48 週投与	HIV 感染 症例	138 例 ddIEC 群 : 72 例 ddI 錠群 : 66 例

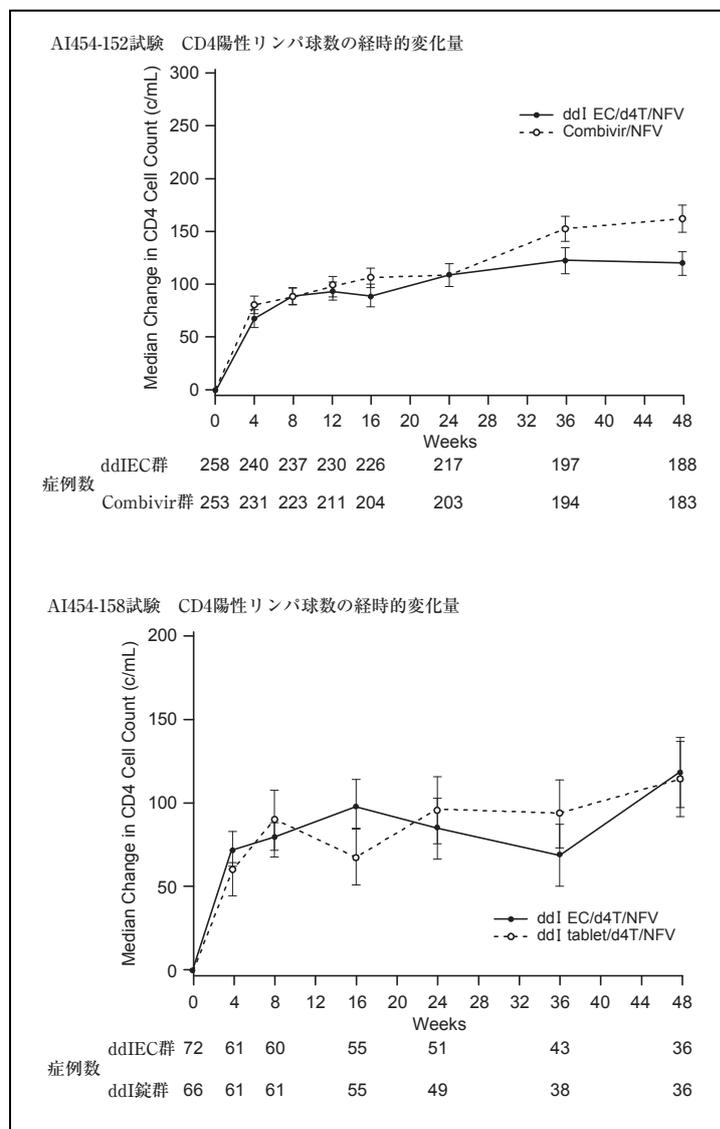
抗ウイルス活性: 両試験において ddIEC 群と対照薬群の HIV ウイルス量は経時的に減少し、群間に有意差は認められなかった。

HIV RNA の経時的変化量



免疫応答：両試験とも ddIEC 群と対照薬群はいずれも経時的に CD4 陽性リンパ球数を増加させた。

CD4 陽性リンパ球数の経時的变化量



(2) 臨床試験

<国内における第 I/II 相臨床試験> ³⁾

(1)臨床効果の項のヴァイデックスドライシロップ（販売中止）の臨床試験成績 1.を参照。

(3) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

- ◆ ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）：2005年3月完了
- ◆ ヴァイデックス錠（販売中止）：2005年3月完了
- ◆ ヴァイデックス EC カプセル：2005年3月完了

2) 承認条件として

実施予定の内容又は実施した試験の概要

- ◆ ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）：なし
- ◆ ヴァイデックス錠（販売中止）：なし
- ◆ ヴァイデックス EC カプセル：実施予定は以下のとおり
 - 1) 薬物動態試験
 - 2) 可能な限り重点調査施設の全例投与症例を対象とした市販後調査

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群** ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
(ジドブジン、ザルシタビン、ラミブジン、サニルブジン、硫酸アバカビル等)
- 2. 薬理作用**
- (1) 作用部位・作用機序** ^{1), 2)} ジダノシンは天然ヌクレオシドであるデオキシアデノシンの 3 位水酸基を水素に置換した合成ヌクレオシド誘導体である。細胞内において細胞性酵素により活性代謝物のジデオキシアデノシン 5-三リン酸に変換される。ジデオキシアデノシン 5-三リン酸は、天然基質のデオキシアデノシン 5-三リン酸との競合により、またウイルス DNA に取り込まれることによりウイルス DNA 鎖の伸長を停止させ、HIV-1 の逆転写酵素活性を阻害する。
- (2) 薬効を裏付ける試験成績**
- 1) *in vitro* の抗 HIV 活性 ^{1), 2)} ジダノシンは 10 μM 以上の濃度で CD4 陽性 T 細胞を HIV 感染から保護した。
- 2) 細胞培養アッセイにおける抗ウイルス活性 ⁶⁾ 各種 HIV-1 感染リンパ芽球性細胞及び単球/マクロファージ細胞を用いて、ジダノシンの抗 HIV-1 活性を検討した。その結果、ジダノシンのウイルス複製の 50%阻害濃度 (EC₅₀ 値) は、リンパ芽球性細胞で 2.5~10 μM 及び単球/マクロファージ細胞で 0.01~0.1 μM であった (1 μM は 0.24 μg/mL に相当)。
- 3) 耐性 ⁶⁾ ジダノシンに対して低感受性の HIV-1 分離株が *in vitro* で選択されたほか、ジダノシン投与患者からも分離されている。ジダノシン投与患者の分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の 65 番目のアミノ酸がリジンからアルギニンへ、74 番目のアミノ酸がロイシンからバリンへ、また 184 番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの置換が確認された。臨床分離株では 74 番目のアミノ酸のロイシンからバリンへの置換が最も頻回に観察された。ジダノシンを 6~24 カ月単独投与した患者 60 例 (ジドブジンの投与を受けたことのある患者を含む) から採取したジダノシン誘発突然変異をもつ HIV-1 分離株のジダノシン

に対する感受性を *in vitro* で検討した結果、感受性が 1/10 に低下した患者が 10 例観察された。ジダノシン感受性の低下した臨床分離株は、1 つ若しくはそれ以上のジダノシン耐性関連の置換を有していた。

4) 交差耐性⁶⁾

2 年以上にわたりジダノシンとジドブジンの併用療法を受けた患者 39 例中 2 例から分離された HIV-1 分離株の感受性を *in vitro* で検討した結果、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン及びラミブジンに対して感受性が低下していた（交差耐性を示した）。これらの分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の 62 番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ、75 番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンへ、77 番目のアミノ酸がフェニルアラニンからロイシンへ、116 番目のアミノ酸がフェニルアラニンからチロシンへ、また 151 番目のアミノ酸がグルタミンからメチオニンへと 5 ヶ所の置換が確認された。臨床試験の結果より、チミジン誘導体によるアミノ酸置換（41 番目のメチオニンがロイシン、67 番目のアスパラギン酸がアスパラギン、210 番目のロイシンがトリプトファン、215 番目のスレオニンがチロシン、219 番目のリジンがグルタミン）が存在する場合にはジダノシンに対する感受性が低下することが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・

測定法

(1) 治療上有効な血中 該当資料なし

濃度

(2) 最高血中濃度到達 (3) 通常用量での血中濃度の項を参照

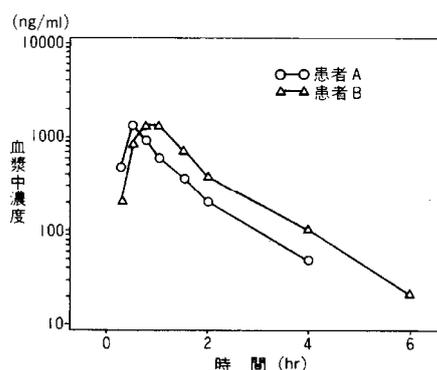
時間

(3) 通常用量での血中 ◆ ヴァイデックスドライシロップ (販売中止)

濃度

日本人による成績³⁾

症候性 HIV 感染症患者 2 例に、ドライシロップ 167mg を経口投与したときの血漿中濃度の推移は下図のとおりであり、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 0.63 時間、最高血中濃度 (C_{max}) は 1,362ng/mL、血中半減期 ($T_{1/2}$) は約 1 時間であった。

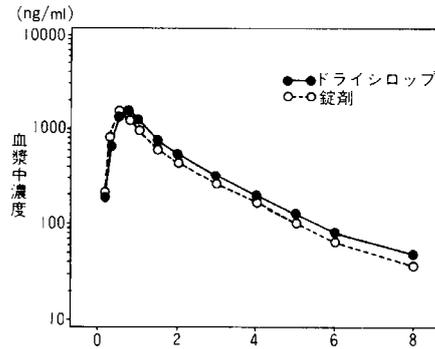


◆ ヴァイデックス錠 (販売中止)、ドライシロップ (販売中止)

(参考) 外国人による成績⁷⁾

エイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者にドライシロップ 375mg 及び錠剤 300mg(150mg×2)を経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 1,595 及び 1,628ng/mL で、 $T_{1/2}$ は両製剤とも約 1.7 時間であった。また 12 時間までの平均尿中回収率は、両製剤とも未変化体として約 21%であった。

錠剤 300mg (150mg×2)投与時の生物学的利用率は、ドライシロップ 375mg 投与時の生物学的利用率と同等であると推定された。

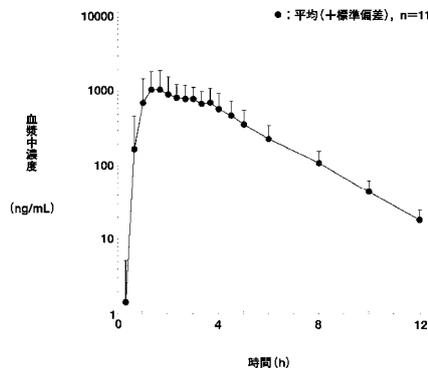


腎機能障害患者における検討⁸⁾：ヴァイデックス 375mg を経口投与後の体内動態を、腎機能の正常な患者及び尿毒症の患者それぞれ 8 例で検討したところ、T_{1/2} は尿症患者で腎機能正常例よりも長かった(それぞれ 4.5±2.2, 1.6±0.4 hr)。絶対生物学的利用率に対する総血漿クリアランスの比率は、尿症患者では腎機能正常例に比べて 4-5 倍低値であった(それぞれ 491±181, 2,277±738ml/min)。排泄の低下により、薬剤の C_{max} は尿症患者では腎機能正常例に比較して高い値となった(3,978±4,262, 3,000±956 ng/ml)。

◆ **ヴァイデックス EC カプセル**

日本人による成績

血漿中濃度^{9, 13)}：日本人健常成人男子(11 例)にカプセル剤 400mg を経口投与した時の最高血漿中濃度は 1.67 時間後に 1,641.06ng/mL を示し、血漿中半減期は約 1.6 時間、AUC は 4,064.69ng・hr/mL であった。ジダノシンの *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は 5%以下であった³⁾。



食事の影響¹⁰⁾：健常成人(20 例)にカプセル剤 400mg を食後に経口投与した時の最高血漿中濃度は 45.7%減少、AUC は 18.7%減少、T_{max} は約 3 時間延長した。

カプセル剤/錠剤の生物学的同等性^{9,11)}：健常成人及び HIV 感染症患者において、カプセル剤の体内動態は錠剤に比べ、 C_{max} が約 40%減少、 T_{max} が延長し、吸収が遅いことが示された。 $T_{1/2}$ 及び AUC は同等であった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

◆ ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）
（参考）外国人による成績¹²⁾

米国で行なわれた第 I 相臨床試験の結果から、次の薬物速度論的パラメーターが明らかにされている（投与量は静注で 0.2～6.4mg/kg、経口で静注の倍量）。

パラメーター	算出値
血漿中半減期	38 min
経口での生物学的利用率	38 %
全身クリアランス	1.00 L/Kg/hr
腎クリアランス	0.31 L/Kg/hr
分布容積	1.01 L/Kg
投与 1 時間後の CSF/血漿中濃度比	0.21

(1) 吸収速度定数 該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ 上表参照

(3) 消失速度定数 該当資料なし

(4) クリアランス 上表参照

(5) 血漿蛋白結合率 (参考) 外国人による成績¹³⁾
ジダノシンのヒト血清蛋白結合率は 5% 以下であった。

3. 吸収 (参考) 外国人による成績⁷⁾
生理食塩液に溶かした ddI を制酸剤服用 2 分後に経口投与した場合（1.6～4.0mg/kg）とクエン酸－リン酸緩衝液（pH9.0）に溶かして投与した場合（4.0～30.4mg/kg）の生物学的利用率は、29 例の平均で 34±10% であった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし

(2) 胎児への移行性 2例の妊婦に薬剤を投与し65及び78分後の血中濃度を測定したところ、臍帯血中濃度は母体の14及び19%であった¹⁴⁾。
また、摘出胎盤を用いて実験したところ、母体から胎児側への通過率は25%であった¹⁵⁾。

(3) 乳汁中への移行性 該当資料なし

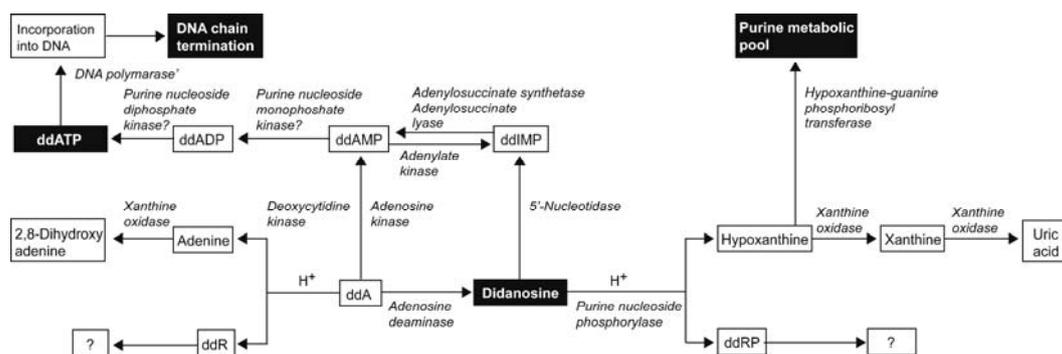
(4) 髄液への移行性 髄液中の濃度は血中濃度の約21%と報告されている¹⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性 該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ジダノシンの代謝経路は既知のプリン代謝経路と同様であると推定され、最終代謝産物アラントインと尿酸、ヒポキサンチン、キサンチンも検出された。なお、霊長類におけるプリンの最終代謝産物は尿酸であり、ヒトにおけるジダノシン投与時の最終代謝産物も尿酸と推定される^{12,17)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ジダノシンは細胞内で 2',3'-ジデオキシアデノシン-5'-三リン酸 (ddATP) に代謝された後、HIV の逆転写酵素を阻害するが、ddATP 以降の代謝物に活性は確認されていない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位 主に尿中

(2) 排泄率 ◆ヴァイデックス錠 (販売中止)、ドライシロップ (販売中止)
(参考) 外国人による成績

エイズ又はエイズ関連症候群(ARC)患者にドライシロップ 375mg 及び錠剤 300mg(150mg×2)を経口投与した時の 12 時間までの平均尿中回収率は、両製剤とも未変化体として約 21%であった⁷⁾。

(3) 排泄速度 ◆ヴァイデックス錠 (販売中止)、ドライシロップ (販売中止)
(参考) 外国人による成績

HIV 感染症患者で検討したところ、腎クリアランスは 277mL/min であった。なお、腎機能低下患者 (Ccr < 2ml/min/ 1.73 m²) では腎機能正常例に比しジダノシンの排泄が著明に遅れる (それぞれ 36.4 及び 2.2 mL/min/kg)⁸⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 該当資料なし

(2) 血液透析 (参考) 外国人による成績

ヴァイデックスは血液透析によって除去され、抽出率は 53±8% であった。血液透析によるクリアランスは 107±21ml/min、4 時間の透析による 1 回投与量に対する薬剤の除去率は 20±8% であった⁸⁾。

(3) 直接血液灌流 該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与により膵炎があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 膵炎の患者 [膵炎を増悪させることがある。]
- (2) 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (3) テトラサイクリン系抗菌製剤、キノロン系抗菌製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）（錠剤）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 膵炎の既往歴のある患者 [再発することがある。]
- (2) 末梢神経障害又はその既往歴のある患者 [症状を増悪又は再発させることがあるので、減量、休薬若しくは中止を考慮すること。]
- (3) 腎障害のある患者 [腎障害のある患者では、本剤の消失半減期が延長し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、以下の表を参考にして投与量を調節するなど慎重に投与すること。]

<腎障害患者に対するカプセル剤投与量の目安>

クレアチンクリアランス(mL/分)	投与量（ジダノシンとして）・投与回数	
	体重 60kg 以上	体重 60kg 未満
≥60	400mg・1日1回	250mg・1日1回
30～59	200mg・1日1回	125mg・1日1回
10～29	125mg・1日1回	125mg・1日1回
<10	125mg・1日1回	*

*：重篤な腎障害（クレアチンクリアランス<10mL/分）のある体重 60kg 未満の患者には本剤の投与は適さないため、他の治療法を用いること。
血液透析を受けている患者には、血液透析終了後に投与すること。血液透析により投与量を追加する必要はない。

(4) 肝障害のある患者 [肝障害を増強することがある。]

6. 重要な基本的注意 とその理由及び処置 方法

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 1) 本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、**本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。**
 - 2) 本剤と相互作用を起こす薬剤があるかもしれないので、処方せんの有無にかかわらず服用している他の薬剤（ビタミン剤等を含む）をすべて担当医に報告すること。
- (2) 本剤の投与により**膵炎**があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を定期的に行うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、腹痛、悪心・嘔吐等の臨床症状がみられた場合には、本剤の投与を中止し、生化学的検査（血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等）及び画像診断等による観察を十分に行うこと。
- (3) 本剤の投与により**末梢神経障害**があらわれることがあるので、末端のしびれ、刺痛感、四肢の疼痛等の症状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) 本剤の投与により、**乳酸アシドーシス、重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに重篤な肝障害、門脈圧亢進症（非肝硬変性も含む）**があらわれることがあるので、**定期的に検査**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。なお、複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されているので、妊娠期間中の本剤とサニルブジンの併用投与は、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。
- (5) 本剤の大量投与により**網膜色素脱失**があらわれることがあるので、**定期的に視力検査**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。
- (6) 本剤の投与により**高尿酸血症**があらわれることがあるので、著しい尿酸値の上昇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。
- (7) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の副作用」の項参照）
- (8) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

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
ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、副腎皮質ステロイド剤	副作用を増強することがある。	これらの薬剤は副作用として膵炎が報告されている。
ペンタミジン、アルコール、スルホンアミド、ザルシタピン、抗結核抗生物質、H ₂ 受容体拮抗剤、サリドマイド	副作用を増強することがある。	これらの薬剤は副作用として末梢神経障害が報告されている。
リバビリン ^{18,19)}	肝不全、乳酸アシドーシス、膵炎等の副作用を増強する可能性がある。	<i>in vitro</i> において本剤のリン酸化を促進することが報告されている。
テノホビル ジソプロキシル fumarate 塩	本剤の副作用を増強する可能性があるため、本剤の減量を考慮すること。なお、米国において、以下の用量が推奨されている。 通常クレアチニンクリアランス 60mL/分以上の成人に併用する際は、ジダノシンとして以下の用量を1日1回食間に経口投与する。 体重 60kg 以上：250mg 体重 60kg 未満：200mg また、抗 HIV 薬による治療経験のない高ウイルス量患者において、本剤を減量して併用した場合、効果の減弱が報告されている。	本剤の AUC と C _{max} が上昇する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

◆ ヴァイデックス錠（販売中止）、ドライシロップ（販売中止）

副作用の概要（再審査終了時までの集計）

<国内の臨床試験>

総症例 427 例（承認時 65 例及び使用成績調査 362 例）における主な副作用及び臨床検査値異常は、下痢 47 例（11.0%）、アミラーゼ上昇 31 例（7.3%）、肝機能障害 29 例（6.8%）、嘔気 23 例（5.4%）、AST(GOT)の上昇 19 例（4.5%）、ALT(GPT)の上昇 17 例（4.0%）、食欲不振 16 例（3.8%）、しびれ（感）11 例（2.6%）、肝障害及びγ-GTP 上昇 10 例（2.3%）であった。

<海外の臨床第 I / II 相試験（成人）>

本剤が投与された 170 例のうち主な副作用は末梢神経障害（42%）、頭痛（32%）、下痢（29%）、悪心・嘔吐（25%）、発疹・そう痒感（25%）、無力症（24%）、不眠症（22%）、腹痛（22%）、膵炎（17%）、抑うつ（16%）、疼痛（16%）等であった。

<米国拡大臨床試験（成人）>

本剤が投与された 7,806 例のうち主な副作用は下痢（18%）、末梢神経障害（16%）、悪心・嘔吐（8%）、頭痛（5%）、腹痛（5%）、膵炎（5%）等であった。

<米国臨床試験（小児）>

本剤が投与された 98 例のうち主な副作用は咳（85%）、悪寒・発熱（82%）、下痢（81%）、発疹・そう痒症（70%）、悪心・嘔吐（58%）、頭痛（55%）、食欲不振（51%）等であった。

<海外の臨床試験－カプセル剤の最終成績－>（ヴァイデックス EC カプセル）

（以下、カプセル剤の項を参照）

◆ ヴァイデックス EC カプセル

副作用の概要（再審査終了時までの集計）

<海外の臨床試験－カプセル剤の最終成績－>

HIV 感染症を対象とした比較臨床試験(AI454-152, -158)で、ジダノシンカプセル剤/サニルブジン/ネルフィナビル併用群の安全性解析対象例 324 例中、289 例（89.2%）に有害事象（薬剤の因果関係に関わりなく発現した症状）が認められ、その主な有害事象及び臨床検査値異常は、下痢（59.3%）、感染症（48.8%）、悪心・嘔吐（27.5%）、末梢神経障害（27.2%）、頭痛（20.1%）、無力症（18.2%）、

発疹 (17.6%)、腹痛 (16.0%)、AST(GOT)の上昇 (44.8%)、ALT(GPT)の上昇 (42.2%) 等であった。重篤な副作用として、薬剤 (併用した 3 剤) に関連した膵炎が 1 例報告されている。

<国内の臨床試験>

総症例 427 例 (承認時 65 例及び使用成績調査 362 例) における主な副作用及び臨床検査値異常は、下痢 47 例 (11.0%)、アミラーゼ上昇 31 例 (7.3%)、肝機能障害 29 例 (6.8%)、嘔気 23 例 (5.4%)、AST(GOT)の上昇 19 例 (4.5%)、ALT(GPT)の上昇 17 例 (4.0%)、食欲不振 16 例 (3.8%)、しびれ (感) 11 例 (2.6%)、肝障害及び γ -GTP 上昇 10 例 (2.3%) であった。本項は、ジダノシンの他の製剤で認められる有害事象がカプセル剤でも同様に認められる可能性が高いので、ジダノシンの錠剤及びドライシロップ剤の国内及び海外臨床試験において問題となった副作用について記載する。

1) 重大な副作用と 初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **膵炎** (頻度不明) : 膵炎があらわれることがあるので、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を定期的に行うこと。これらの検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **乳酸アシドーシス** (0.2%) : 乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝障害、門脈圧亢進症 (非肝硬変性も含む)** : 重度の脂肪肝を伴う肝腫、重篤な肝障害 (0.5%)、門脈圧亢進症 (非肝硬変性も含む) (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的に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) **網膜色素脱失・視神経炎** (頻度不明) : 網膜色素脱失・視神経炎があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **発作・痙攣** (0.2%)、**錯乱** (頻度不明) : 発作・痙攣、錯乱があらわれることがある。
- 6) **ミオパシー** (頻度不明) : ミオパシー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。

- 7) **低換気症**（頻度不明）：低換気症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。
- 8) **アナフィラキシー様反応**（頻度不明）：アナフィラキシー様反応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。
- 9) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **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。
- 11) **汎血球減少症**（0.2%）：汎血球減少症があらわれることがあるので、定期的に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。
- 12) **横紋筋融解**（頻度不明）：横紋筋融解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。
- 13) **脳血管障害・脳出血**（頻度不明）：脳血管障害・脳出血があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

本項は、ジダノシンのカプセル剤以外の製剤で認められる有害事象がカプセル剤でも同様に認められる可能性が高いので、カプセル剤の添付文書にもジダノシンの錠剤及びドライシロップ剤の国内及び海外の臨床試験において問題となった副作用について記載する。

2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
精神神経系		末梢神経障害 ^{注)} (末端のしびれ, 刺痛感, 四肢の疼痛等)	頭痛, 不眠, 抑うつ, 疼痛, めまい, 神経過敏, 運動障害, 嗜眠, 不安感, 緊張亢進, 思考異常
消化器	下痢, 悪心, 血清アミラーゼ上昇	食欲不振	腹痛, 嘔吐, 便秘, 口内炎, 口渇, メレナ, 食欲亢進, 耳下腺腫大, 唾液腺炎, 消化不良, 胃腸障害, 鼓腸放屁, 腹部膨満感
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, γ -GTP 上昇	ビリルビン上昇
腎臓			頻尿, 尿蛋白, 尿潜血, 血尿
循環器系			血管拡張, 不整脈, 血管炎, 高血圧
血液		貧血, 血小板減少	顆粒球減少, 出血傾向, 好酸球増多
全身症状		倦怠感	悪寒・発熱, 無力症, 体重減少, 脱水症, インフルエンザ様症候群, 全身浮腫
筋骨格	関節痛*		筋肉痛, 関節炎, 筋萎縮, 筋力喪失
皮膚			発疹 ^{注)} , 痒痒感 ^{注)} , 紅斑 ^{注)} , 湿疹, 膿痂疹, 脱毛
呼吸器			呼吸困難, 喘息, うつ血, 咳
代謝異常	体脂肪の再分布/蓄積(胸部, 体幹部の脂肪増加, 末梢部の脂肪減少, 野牛肩)	尿酸上昇	糖尿病, 低血糖, 高血糖, CK (CPK) 上昇, 高脂血症
感覚器			味覚異常, 耳痛, 難聴, 視力障害(羞明, 斜視), 眼の乾燥
その他			成育不全

*: 頻度不明

注): 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現 該当資料なし
 頻度及び臨床検査値
 異常一覧

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(2) 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用 (1) 重大な副作用

8) アナフィラキシー様反応：アナフィラキシー様反応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。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、腎機能等患者の状態を観察しながら用量を調節するなど慎重に投与すること。なお、65歳以上の高齢者での薬物動態は検討されていない。

10. 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。
[複数の妊婦において本剤とサニルブジンとの併用投与による致死性の乳酸アシドーシスが報告されている。]
(2) 授乳婦に投与する場合には、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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない（小児等に対する国内での使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(米国添付文書より)⁶⁾

過量投与に対する拮抗剤はない。米国で行った第 I 相臨床試験の当初、現在の推奨投与量の約 10 倍量を投与した経験では、長期の過量投与による副作用には膵炎、末梢神経障害、下痢、高尿酸血症、又は肝障害が含まれていた。

腹膜灌流、血液透析によってヴァイデックスが除去可能かどうかは判明していない。

14. 適用上及び薬剤

交付時の注意

(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. カプセル剤は食事の影響により吸収率が約 20%低下するので、必ず食間に投与すること。
2. カプセル剤には、腸溶性コーティングされた顆粒が入っているので、かまずに服用すること。
3. 本剤投与中、膵炎が認められた場合は、投与を中止すること。
4. 本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定できない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、原則として本剤及び併用している他の抗 HIV 薬の投与をすべて一旦中止すること。
5. カプセル剤の 1 日 2 回以上投与での有効性及び安全性は確立していない。

15. その他の注意

- (1) 変異原性試験（突然変異試験、染色体異常試験、形質転換試験）では、変異原性が陽性であった。
- (2) マウス、ラットへの 90 日以上の投与では、骨格筋に対する毒性が認められているが、ヒトでのミオパシーとの関連性は明らかではない。
- (3) 本剤とヒドロキシウレアが併用された HIV 感染患者で、死亡を含む重篤な膵炎、肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁰⁾

中枢神経系及び自律神経系の各神経系及び心臓血管系に対する ddI 経口投与による急性作用についてラット及びイヌを用いて検討した結果では、ddI は中枢神経系及び自律神経系に対しては著明な作用を有する可能性が低いことが示唆された。一方、心臓血管系に対しては、心臓-血行動態系のいくつかのパラメーターに臨床用量に比較してかなり高用量では変化が認められており、臨床適用時にこれらに関連する副作用に注意する必要があると思われる。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験 急性毒性

21)

投与経路：経口 (LD50 値、mg/kg)

動物	雄	雌
マウス	>2,000	>2,000
ラット	>2,000	>2,000
イヌ	>2,000	>2,000

(2) 反復投与毒性試験 亜急性毒性、慢性毒性

22-25)

- 1) ラットにおける経口投与 3 ヶ月試験 (100,300,1000mg/kg/日) では、高用量群で軽度な白血球減少、肝の受動性うっ血が認められた。無影響量は、300mg/kg/日と推定された。
12 ヶ月試験 (100, 300, 1000mg/kg/日) では、高用量群で食道筋の変性に基づく摂取餌料の滞留が原因と考えられる死亡例が認められた。中・高用量群で赤血球減少、高用量群で循環障害に基づく肝、腎の変化が認められたが、休薬により回復性が認められた。無影響量は 100mg/kg/日と推定された。
- 2) イヌにおける経口投与で 3 ヶ月試験 (80, 250, 500mg/kg/日) では、高用量群で造血障害に基づくと考えられる死亡例が認められた。中・高用量群で血小板減少、リンパ組織のリンパ球枯渇、骨髄の細胞数減少、精巣萎縮及び血清酵素の異常を伴う肝、腎の変化が見られ、高用量群で白血球減少が認められた。無影響量は 80mg/kg/日と推定された。
12 ヶ月試験 (30, 80, 180mg/kg/日) でも、高用量群で造血障害に基づくと考えられる死亡例が認められた。中・高用量群では 3 ヶ月試験とほぼ同様の所見が認められ、肝・腎に対する影響はやや重篤化した。さらに貧血、副腎の変性などが新たにみら

れたが、これらの所見は腎の変化を除いて休薬により回復が認められた。無影響量は、30mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

26-29)

- 1) ラットにおける受胎能及び一般生殖試験 (100、300、1,000mg/kg/日) では、高用量群の出生児 (F1) で離乳時前後に軽度の成長抑制が認められた以外に異常は認められなかった。ラット及びウサギにおける胎児の器官形成期投与試験 (ラット 100, 300, 1,000mg/kg/日)、ウサギ 75, 200, 600mg/kg/日) では、催奇形作用は認められなかった。
- 2) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (100, 300, 1,000mg/kg/日) では、異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 依存性
依存性試験は実施していないが、反復投与毒性試験や薬理試験において依存形成をうかがわせる所見は得られていない。
- 2) 抗原性
抗原性試験は実施していない。
- 3) 変異原性³⁰⁻³⁵⁾
ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及び小核試験では、変異原性は認められなかったが、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウス・リンフォーマ細胞を用いた突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球及びチャイニーズハムスター-CHL 細胞を用いた染色体異常試験、マウス BALB/C-3T3 細胞を用いた形質転換試験では、変異原性が陽性であった。
- 4) AZT との毒性比較
マウス、イヌを用いた反復投与毒性試験結果から、細胞分裂の盛んな器官・組織に対する毒性作用 (細胞毒性) は AZT に比較して ddi が明らかに弱いと考えられた。また、変異原性について、マウスの小核試験で ddi は陰性、AZT は陽性の結果が得られている。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

- | | | |
|--|--|---------|
| 1. 有効期間又は
使用期限 | ヴァイデックス EC カプセル | 使用期限：3年 |
| 2. 貯法・保存条件 | ヴァイデックス EC カプセル | 室温保存 |
| 3. 薬剤取扱い上の
注意点 | 注意－医師等の処方せんにより使用すること | |
| 4. 承認条件 | 該当資料なし | |
| 5. 包装 | ヴァイデックス EC カプセル 125・200：30 カプセル（瓶入） | |
| 6. 同一成分・同効薬 | 同一成分：該当資料なし
同効薬：ジドブジン（AZT）、ザルシタビン（ddC）、ラミブジン（3TC）、サニルブジン（d4T）、硫酸アバカビル（ABC） | |
| 7. 国際誕生年月日 | 1991年10月8日 | |
| 8. 製造・輸入承認
年月日及び承認番号 | ヴァイデックス EC カプセル 125：
平成13年3月7日 21300AMY00055000
ヴァイデックス EC カプセル 200：
平成13年3月7日 21300AMY00056000 | |
| 9. 薬価基準収載
年月日 | 平成13年3月9日 | |
| 10. 効能・効果追加、
用法・用量変更追加
等の年月日及びその
内容 | 該当資料なし | |

- 11. 再審査結果、
再評価結果公表
年月日及びその内容** 完了
- 12. 再審査期間** 平成13年3月7日から平成14年6月18日まで
- 13. 厚生省薬価基準
収載医薬品コード** ヴァイデックス EC カプセル 125 : 6250003M1029
ヴァイデックス EC カプセル 200 : 6250003M2025
- 14. 保険給付上の注意** 該当資料なし

X I. 文献

1. 引用文献

- (1) Yarchoan R, et al. Clinical pharmacology of 3'-azido-2'-3'-dideoxythymidine(Zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med*; 321(11): 726-738(1989)
- (2) McGowan JJ, et al. Overview of the preclinical development of an antiretroviral drug, 2'-3'-dideoxyinosine. *Rev Infect Dis*; 12(suppl. 5): S513-521(1990)
- (3) 山田兼雄ほか：臨床とウイルス、20(4),253(1992)
- (4) 社内資料 (AI454-152)
- (5) 社内資料 (AI454-158)
- (6) ヴァイデックス EC カプセル米国添付文書
- (7) 社内資料 (Knupp,C.A.)
- (8) Singlas, E. et al, *Antimicrob. Agents Chemother.* 36(7):1519-1524,1992
- (9) 社内資料 (AI454-174)
- (10) 社内資料 (AI454-153)
- (11) 社内資料 (AI454-151)
- (12) Hartman, N.R, *Clin.Pharmacol.Ther.* 47:647-654,1990
- (13) 社内資料 (Shyu, W.C. et al.)
- (14) Pons, J.C. et al, *Lancet* 337:732,1991
- (15) Henderson, G.I. et al, *Br.J.Clin.Pharmacol.* 38:237-242,1994
- (16) Yarchoan R et al, *Lancet* 336:526-529,1990
- (17) Faulds, D. et al, *Drugs* 44(1):94-,1992
- (18) Balzarini, J et al. *J. Biological Chemistry* 266 (32), 21509 (1991)
- (19) Lafeuillade, A et al : *Lancet*, 357, 280 (2001)
- (20) 社内資料 (Reiffenstein, J.C.)
- (21) 社内資料 (Buroker, R.A.)
- (22) 社内資料 (Buroker, R.A.)
- (23) 社内資料 (Christensen,E.F.)
- (24) 社内資料 (Buroker, R.A.)
- (25) 社内資料 (Buroker, R.A.)
- (26) 社内資料 (Becamel,C.)
- (27) 社内資料 (Becamel,C.)
- (28) 社内資料 (Hawkins,H.C.)
- (29) 社内資料 (Becamel,C.)

- (30) 社内資料 (Ogura,S.)
- (31) 社内資料 (Getman,S.M. et al.)
- (32) 社内資料 (Harbell,J.W.)
- (33) 社内資料 (DuFrain,R.J. et al.)
- (34) 社内資料 (Kajiwara,Y.)
- (35) 社内資料 (Myhr,B.C.)

2. その他の参考文献 特になし

X II. 参考資料

主な外国での
発売状況

◆ ヴァイデックスドライシロップ (国内：販売中止)

国名	承認年月日
カナダ	1991.10.08
アメリカ合衆国	1991.10.09
オーストラリア	1991.12.17
香港	1992.03.17
フランス	1992.05.05
タイ	1992.05.11
スウェーデン	1992.06.12
日本	1992.07.19
ドイツ	1992.08.25
ノルウェー	1992.11.09
オランダ	1992.12.16
ベルギー	1993.01.05
オーストリア	1993.03.16
アイルランド	1993.05.14
シンガポール	1993.07.28
フィンランド	1993.11.08
ロシア	1995.12.14
スペイン	1999.03.24

他 38 カ国

◆ ヴァイデックス錠 (国内：販売中止)

国名	承認年月日
カナダ	1991.10.08
アメリカ合衆国	1991.10.09
オーストラリア	1991.12.17
香港	1992.03.17
スイス	1992.03.23
フランス	1992.05.05
タイ	1992.05.11
スウェーデン	1992.06.12
日本	1992.06.19
ドイツ	1992.08.25
ノルウェー	1992.11.09
イタリア	1992.12.01
オランダ	1992.12.16
スペイン	1992.12.17
オーストリア	1993.03.16
台湾	1993.08.13
シンガポール	1993.09.28
フィンランド	1993.11.08
韓国	1997.11.20
イギリス	1994.02.17
ロシア	1995.12.14
中国	1999.06.25

他 62 カ国

◆ ヴァイデックス EC カプセル

国名	承認年月日
フランス	2000.02.22
フィンランド	2000.08.14
オランダ	2000.08.17
スウェーデン	2000.09.08
スペイン	2000.09.16
イスラエル	2000.09.15
イギリス	2000.09.19
デンマーク	2000.09.21
ドイツ	2000.09.27
ベルギー	2000.10.02
オーストリア	2000.10.25
アメリカ合衆国	2000.10.31
ギリシャ	2000.11.09
アルゼンチン	2000.12.20
ペルー	2001.01.22
タイ	2001.02.06
スイス	2001.02.21
日本	2001.03.07

XⅢ. 備考

その他の関連資料 特になし

文献請求先 ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
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・マイヤーズ株式会社**
〒163-1328東京都新宿区西新宿6-5-1

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー
フリーダイヤル 0120-093-507