

「使用上の注意」改訂のお知らせ

抗ウイルス化学療法剤

ヴァイデックスECカプセル125・200

VIDEX EC CAPSULES

Enteric-Coated Beadlets

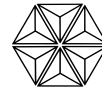
(ジダノシンカプセル)

ヴァイデックス錠25・50・100

VIDEX CHEWABLE/DISPERSIBLE

BUFFERED TABLETS

(ジダノシン錠)



販売元 **プリストル・マイヤーズ株式会社**

輸入元 **プリストル製薬有限公司**
東京都新宿区西新宿6-5-1

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度 抗ウイルス化学療法剤 ヴァイデックスECカプセル125・200 及び ヴァイデックス錠 25・50・100 の「使用上の注意」を自主改訂により下記のとおり改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

本剤ご使用に際しましては、この「使用上の注意」にご留意戴きますようお願い申し上げます。

敬 白

記

1. 主な改訂内容(詳細につきましては2ページ以降をご覧ください)

- (1) 「相互作用」の「併用注意」に「リバビリン」を追記しました。
- (2) 「その他の副作用」の「代謝異常」の項に「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)」を追記しました。

2. 改訂理由

自主改訂により変更いたしました。

流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、この『「使用上の注意」改訂のお知らせ』の内容をご参照戴きますようお願い申し上げます。

3. 「使用上の注意」改訂箇所と解説

(1)「相互作用」の項 一下線部：追記

改 訂 後			改 訂 前		
3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)			3. 相互作用 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
ペントタミジン、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、副腎皮質ステロイド剤等	省略	省略	ペントタミジン、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、副腎皮質ステロイド剤等	省略	省略
ガンシクロビル	省略	省略	ガンシクロビル	省略	省略
アロプリノール	省略	省略	アロプリノール	省略	省略
リバビリン	乳酸アシドーシス等の副作用を増強する可能性がある。	<u>in vitro</u> 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。			

改訂理由：

*in vitro*において、リバビリンとの併用により、本剤の三リン酸化が促進され、本剤の活性代謝物である2'、3' -ジデオキシアデノシン-5' -三リン酸(ddATP)の濃度が上昇するとの報告があるので、追記しました。

参考文献

- 1) Balzarini, J et al. J. Biological Chemistry 266(32), 21509 (1991) -文献番号：AI91-101
- 2) Lafeuillade, A et al : Lancet, 357, 280 (2001) -文献番号：AIA1-016

(2)「副作用」の「その他の副作用」の項 一下線部：追記

改 訂 後			改 訂 前		
4.副作用 2) その他の副作用			4.副作用 2) その他の副作用		
種類\頻度	5%以上または頻度不明	5%未満	種類\頻度	5%以上または頻度不明	5%未満
代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖、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)	CK(CPK)上昇、高脂血症	代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖	CK(CPK)上昇、高脂血症

改訂理由：

米国において、抗HIV薬で治療中の患者で体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、野牛肩、末梢部の脂肪減少、顔のやせ、乳房腫大、クッシング様外見)がみられています。機序や長期の結果については不明で、因果関係も確立していませんが、FDAはすべての抗HIV薬の製造業者に当該事象の追記を求め、本剤の米国添付文書が改訂されました。

ヴァイデックスECカプセル125・200「使用上の注意」(改訂後全文)

【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。

【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

【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)

〈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、かまわずに服用すること。
- 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。

【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) 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〉

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与量(ジダノシンとして)・投回数	
	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(クレアチニンクリアランス<10mL/分)のある体重60kg未満の患者にはジダノシンの他の製剤(錠剤)を投与すること。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。]

2. 重要な基本的注意

- (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。また、副作用として膵炎が報告されている薬剤との併用は副作用を増強することがあるので併用に注意すること(「相互作用」の項参照)。

- (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) カプセル剤には、ジダノシンの他の製剤(錠及びドライシロップ)に含まれているpH調節剤及び緩衝剤が含まれていないため、pH調節剤及び緩衝剤により影響を受ける薬剤を同時に投与する場合には、カプセル剤を投与すること。
- (8) カプセル剤の小児での有効性、安全性は検証されていないので、小児にはジダノシンの錠剤を投与すること。

3. 相互作用

※※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、抗結核抗生物質、H ₂ 受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド剤等	副作用を増強することがある。	副作用として膵炎又は末梢神経障害が報告されている薬剤
ガンシクロビル	副作用を増強することがある。定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行い、これらの検査値の上昇が認められた場合には、本剤の減量若しくは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤(錠剤)のAUCが111±114%(10~493%)増大したとの報告がある。
アロプリノール	副作用を増強することがある。	本剤のAUCが腎障害を有する患者において312%、健康成人において113%増大したとの報告がある。
リバビリン	乳酸アシドーシス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。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

〈海外の臨床試験ーカプセル剤の中間成績ー〉

HIV感染症を対象とした3剤併用の比較臨床試験(AI454-152、-158)が進行中であり現在中間成績が得られている。本剤が投与された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330例中、282例(85.5%)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(55.2%)、感染症(41.5%)、悪心・嘔吐(32.1%)、末梢神経障害(19.4%)、頭痛(17.9%)、無力症(14.5%)、腹痛(13.6%)、発疹(12.7%)、AST(GOT)の上昇(37.9%)、ALT(GPT)の上昇(36.4%)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〉(参考 ジダノシンの他の製剤の成績 承認時1992年)

カプセル剤を用いた日本人における臨床試験は実施していないため、参考までに、ジダノシンの他の製剤を用いた国内臨床試験の結果を示す。

ドライシロップ剤を用いて実施された国内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。

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

- 1) 肺炎：肺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：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：重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに(0.1%～5%未満)重篤な肝障害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：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、錯乱：ときに(0.1%～5%未満)発作・痙攣、錯乱があらわれることがある。
- 6) ミオパシー：ときに(0.1%～5%未満)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：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：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)：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：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：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：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：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。

※※(2) その他の副作用

種類・頻度	5%以上 又は頻度不明	5%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	腹痛、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、便秘、口内炎、口渇、メラナ、食欲不振、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	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇	γ-GTP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、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向	好酸球增多
全身症状	悪寒・発熱、無力症、倦怠感、体重減少、インフルエンザ様症候群、脱水症	全身浮腫
筋骨格	筋肉痛、関節炎、筋萎縮、筋力喪失	
皮膚	発疹 ^{注)} 、そう痒感 ^{注)} 、紅斑 ^{注)} 、湿疹、膿痂疹、脱毛	
呼吸器	呼吸困難、喘息、うっ血、咳	
代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖、 <u>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)</u>	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	

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。

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。

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。[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。]

7. 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(カプセル剤の小児等での使用経験がない。小児(生後6ヵ月以上)にはジダノシンの錠剤を投与すること)。

8. 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日以上での投与では、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。

ヴァイデックス錠25・50・100「使用上の注意」(改訂後全文)

【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。

【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

【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)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は水以外で調製しないこと。調製後は、使用時十分に振り混ぜること。また、やむをえず保存を必要とする場合は暗所に保存し、1時間以内に使用すること。
2. 本剤は水以外で服用しないこと。また、食事の影響により吸収率が約50%低下するので、食間に投与すること。
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。

【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) 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、投与量を調節するなど慎重に投与すること。]
- (4) 肝障害のある患者[肝障害を増強することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (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。また、副作用として膵炎が報告されている薬剤との併用は副作用を増強することがあるので併用に注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (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。

3. 相互作用

(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
テトラサイクリン系抗菌剤 キノロン系抗菌剤	抗菌剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤にはマグネシウムを成分とするpH調節剤が含まれているため、マグネシウムとキレートを生成し、抗菌剤の吸収が低下する。

※※(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
ベンタミジン、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、副腎皮質ステロイド剤等	副作用を増強することがある。	副作用として膵炎又は末梢神経障害が報告されている薬剤
胃内酸性度により吸収に影響を受ける薬剤(硫酸インジナビル、リトナビル等)	本剤投与の2～2.5時間前に投与するなど投与間隔を適宜あけること。	本剤にはpH調節剤が含まれているため、胃内pHの上昇により、薬剤の吸収に影響を及ぼす。
アルミニウム又はマグネシウムを含む制酸剤	制酸剤の副作用を起こしやすくなる可能性がある。	本剤にはpH調節剤が含まれているため制酸剤の副作用が増強される。
ガンシクロビル	副作用を増強することがある。定期的に血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセライド等の生化学的検査を行い、これらの検査値の上昇が認められた場合には、本剤の減量若しくは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤(錠剤)のAUCが111±114%(10～493%)増大したとの報告がある。
アロプリノール	副作用を増強することがある。	本剤(錠剤)のAUCが腎障害を有する患者において312%、健康成人において113%増大したとの報告がある。
リバビリン	乳酸アシドーシス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。

4. 副作用

副作用の概要(承認時まで)

〈国内の臨床試験〉

本剤が投与された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。

〈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%)、肺炎(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 参考：カプセル剤の中間成績〉(ヴァイデックスECカプセル)

HIV感染症を対象とした3剤併用の比較臨床試験(AI454-152、-158)が進行中であり現在中間成績が得られている。本剤が投与された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330例中、282例(85.5%)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(55.2%)、感染症(41.5%)、悪心・嘔吐(32.1%)、末梢神経障害(19.4%)、頭痛(17.9%)、無力症(14.5%)、腹痛(13.6%)、発疹(12.7%)、AST(GOT)の上昇(37.9%)、ALT(GPT)の上昇(36.4%)等であった。重篤な副作用として、薬剤(併用した3剤)に関連した肺炎が1例報告されている。

(1) 重大な副作用

- 1) **肺炎**：肺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**：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**：重度の脂肪肝を伴う肝腫、ときに(0.1%~5%未満)重篤な肝障害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**：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・錯乱**：ときに(0.1%~5%未満)発作・痙攣、錯乱があらわれることがある。
- 6) **ミオパシー**：ときに(0.1%~5%未満)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**：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**：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)**：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**：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**：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**：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**：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。

※(2) その他の副作用

種類・頻度	5%以上 又は頻度不明	5%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	腹痛、下痢、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ上昇、便秘、口内炎、口渇、メレナ、食欲不振、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	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇	γ-GTP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、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向	好酸球增多
全身症状	悪寒・発熱、無力症、倦怠感、体重減少、インフルエンザ様症候群、脱水症	全身浮腫
筋骨格	筋肉痛、関節炎、筋萎縮、筋力喪失	
皮膚	発疹 ^{注)} 、そう痒感 ^{注)} 、紅斑 ^{注)} 、湿疹、膿痂疹、脱毛	
呼吸器	呼吸困難、喘息、うっ血、咳	
代謝異常	尿酸上昇、糖尿病、低血糖、高血糖、 <u>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)</u>	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	

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。

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いるため減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児(6カ月未満)に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. その他の注意

- (1) 本剤は胃酸で分解されるため、製剤にはpH調節剤及び緩衝剤が含まれている。
- (2) 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。
- (3) マウス、ラットへの90日以上投与では、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ない。