

抗ウイルス化学療法剤

薬価基準収載

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ヴァイデックス EC カプセル125・200

VIDEX EC CAPSULES Enteric-Coated Beadlets（一般名：ジダノシン）

【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。

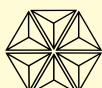
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- （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）

「効能・効果」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、「用法・用量」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「警告・禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」などの詳細は2～7頁、副作用の詳細は11頁および12頁をご参照ください。



CONTENTS

開発の経緯.....	1
警告・禁忌・原則禁忌.....	2
組成・性状.....	2
有効成分に関する理化学的知見.....	2
効能又は効果、効能・効果に関連する使用上の注意.....	3
用法及び用量、用法・用量に関連する使用上の注意.....	3
使用上の注意.....	4
臨床成績に関する事項.....	8
臨床成績.....	8
1. 試験の概要.....	8
2. 抗ウイルス活性.....	9
3. 免疫応答.....	10
4. 副作用.....	11
5. 参考：ジダノシンの他の製剤の副作用.....	12
臨床薬理学的検討.....	13
1. 薬剤耐性.....	13
2. 交差耐性.....	13
体内薬物動態 外国人による成績	14
1. 血漿中濃度.....	14
2. 食事の影響.....	14
3. カプセル剤 /錠剤の生物学的同等性.....	14
4. 代謝.....	14
5. 排泄.....	15
非臨床試験に関する事項.....	16
薬効・薬理.....	16
1. 作用機序.....	16
2. 抗ウイルス作用.....	16
3. 骨髄細胞に対する影響.....	16
一般薬理.....	16
毒性.....	17
1. 単回投与毒性（急性毒性）.....	17
2. 反復投与毒性（亜急性毒性、慢性毒性）.....	17
3. 生殖発生毒性.....	17
4. その他の特殊毒性.....	18
製剤学的事項.....	19
取扱い上の注意.....	19
包装.....	19
関連情報.....	20
主要文献.....	21
製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所.....	21

開発の経緯

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 (ddI) 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。1985年、米国の National Cancer Institute (NCI) の満屋らにより、ジダノシンおよび ddAI 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、さら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^{1,2,3)}。

米国のプリストル・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、dd 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およ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月から 1991年 8月に実施⁴⁾した。その結果、有用性が認められ、1992年 6月にドライシロップ (2001年 9月をもって国内での販売を中止) ならびに錠剤の 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。

「効能・効果」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、「用法・用量」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「警告・禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」などの詳細は 2~7頁、副作用の詳細は 11頁および 12頁をご参照ください。

警告・禁忌・原則禁忌

2004年8月作成の添付文書に基づき作成したものです。
使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

【警告】

本剤の投与により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) 肺炎の患者 [肺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)



組成・性状

1 組成

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。

なお、添加物としてカルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、メタアクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、フタル酸ジエチル、水酸化ナトリウム及びタルク、また、カプセル本体にゼラチン及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2 製剤の性状

製剤	色	内容物	形状	サイズ	識別コード (印字色)
ヴァイデックス ECカプセル125	ボディ及び キャップ： 白色	白色～微黄白色の フィルムコート顆粒		3号 カプセル	BMS 125mg 6671 (褐色)
ヴァイデックス ECカプセル200	ボディ及び キャップ： 白色	白色～微黄白色の フィルムコート顆粒		2号 カプセル	BMS 200mg 6672 (緑色)

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジダノシン (didanosine)

略号：ddI

化学名：(-) - 2',3'-ジデオキシイノシン

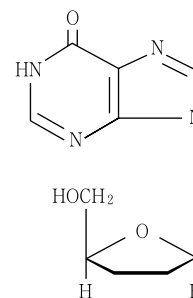
分子式：C₁₀H₁₂N₄O₃

分子量：236.23

構造式：(右図参照)

性状：ジダノシンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。



効能又は効果

H M感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 無症候性H M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H M 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H M RNA量を確認すること。
2. ヒト免疫不全ウイルス(H M)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H M薬との併用を考慮すること。

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H M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H M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

2004年8月作成の添付文書に基づき作成したものです。
使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肺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) 本剤の投与により肺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、副作用として肺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

使用上の注意

- 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(錠剤)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。	副作用として肺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 $111 \pm 114\%$ (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%、健常成人において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。
フマル酸テノホビル ジソプロキシル	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。	本剤のAUCとC _{max} が上昇する。

4 副作用

副作用の概要(承認時まで)

海外の臨床試験 - カプセル剤の中間成績 -

HM感染症を対象とした3剤併用の比較臨床試験(A1454-152、-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(ヴァイデックスECカプセル)/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(13.8%)、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)に関連した肺炎が例報告されている。

使用上の注意

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）

ヴァイデックスECカプセル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。

ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）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（販売中止）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。

使用上の注意

(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、 AIP上昇	- 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	好酸球増多
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、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
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ので、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。

臨床成績に関する事項

「効能・効果」、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、「用法・用量」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「警告・禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」については、2～7頁をご参照ください。

臨床成績

ヴァイデックスECカプセルは、海外のデータに基づき申請を行い承認された。よって、海外臨床成績について紹介する。

1 試験の概要^{7,8)}

H M感染症患者を対象とした 3剤併用の比較臨床試験 (A 1454-152 A 1454-158) が進行中であり、現在中間成績が得られている。

以下に、この 2つの比較臨床試験の概要を示す。

試験番号	試験方法	目的	対象	症例数
A 1454-152 13カ国	無作為化 オープン 比較試験	ジダノシンカプセル /サニルブジン /ネルフィナビル (dd I EC群) とコンビビル (ジドブジン ・ ラミブジン) /ネルフィナビル (Combivir 群) の比較 1日 1回 48週投与	H M感染症例	511例 dd I EC群 : 258例 Combivir 群 : 253例 (中間成績)
A 1454-158 米国	無作為化 オープン 比較試験	ジダノシンカプセル /サニルブジン /ネルフィナビル (dd I EC群) とジダノシン錠 /サニルブジン /ネルフィナビル (dd 錠群) の比較 1日 1回 48週投与	H M感染症例	138例 dd I EC群 : 72例 dd I 錠群 : 66例

* ヴァイデックスECカプセルには、次のような承認条件があります。

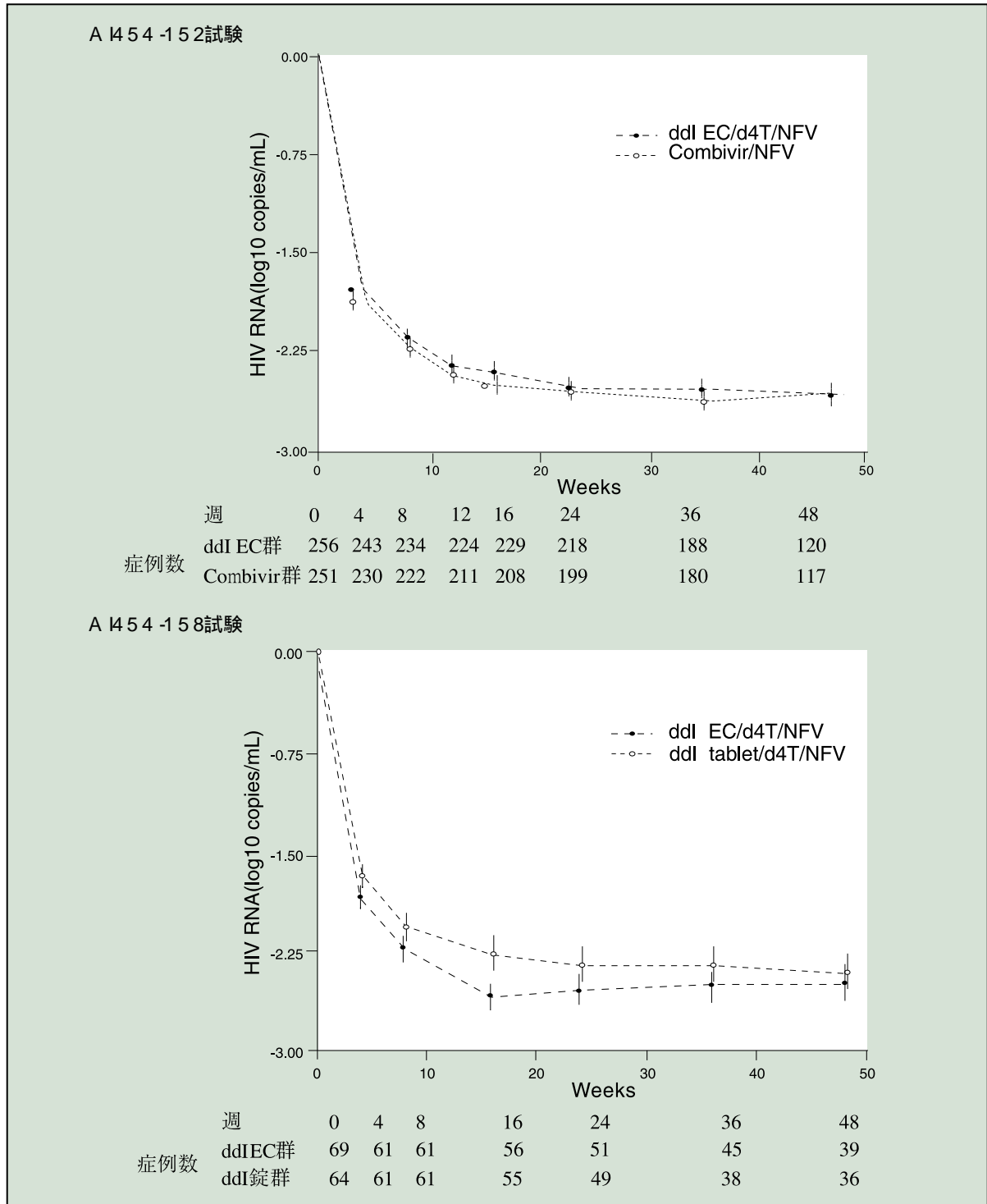
「治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関する科学的なデータを収集することとされていること等患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。」

臨床成績に関する事項

2 抗ウイルス活性

2つの試験のいずれにおいても、ジダノシン（ヴァイデックスECカプセル）/サニルブジン/ネルフィナビル（ddIEC群）と対照薬群 [A 1454-152試験：コンビビル（ジドブジン・ラミブジン）/ネルフィナビル（Combivir群）、A 1454-158試験：ジダノシン（ヴァイデックス錠）/サニルブジン/ネルフィナビル（dd錠群）] の両群ともにHIVウイルス量は薬剤の投与により経時的に減少し、群間に有意差は認められなかった。

HIV RNAの経時的变化量

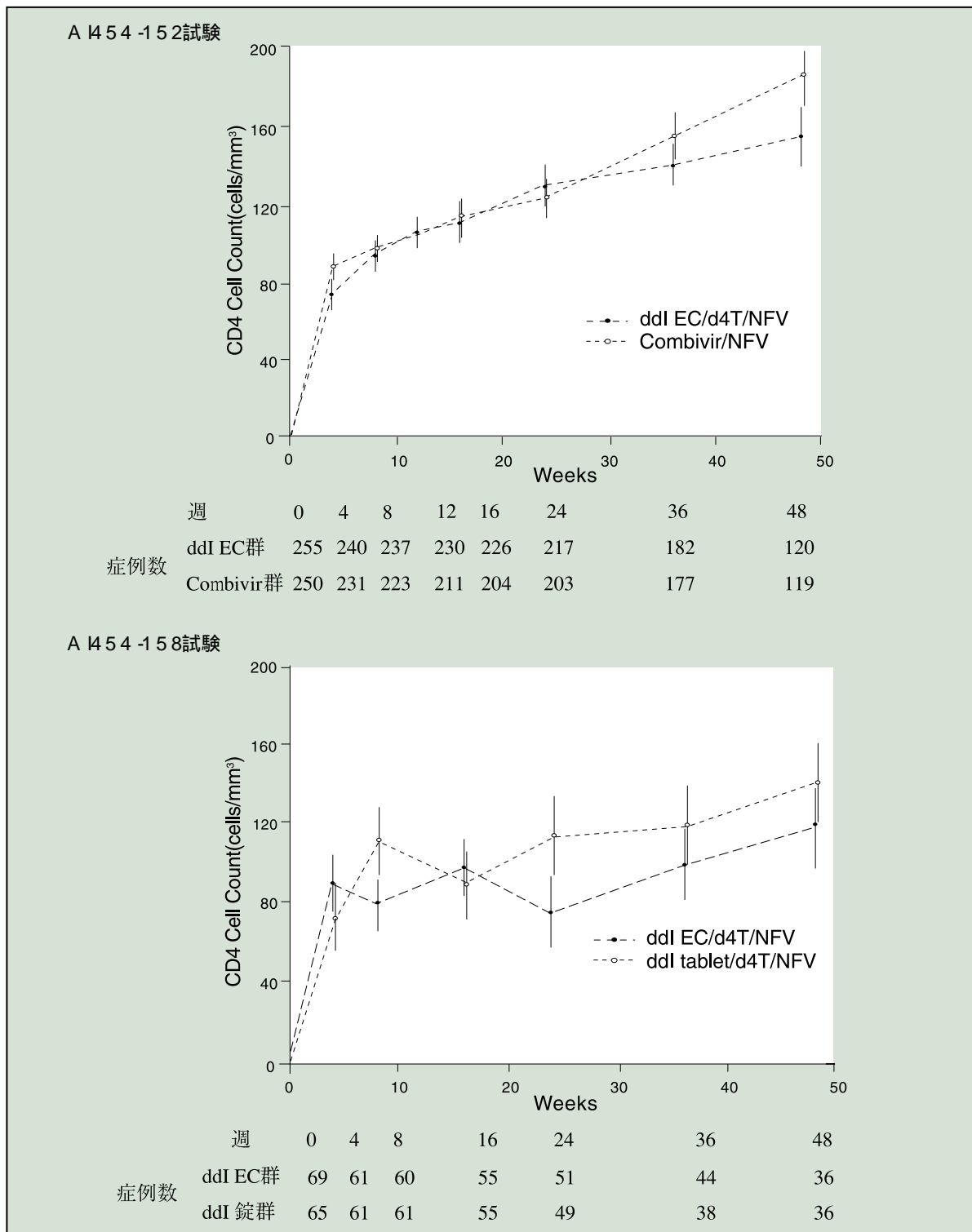


臨床成績に関する事項

3 免疫応答

2つの試験のいずれにおいても、ddIEC群と対照薬群 [A1454-152試験：Combivir群、A1454-158試験：dd錠群] の両群ともにCD4陽性リンパ球数は薬剤の投与により経時的に増加し、投与16週目で約100cell/mm³の増加が認められた。また、両試験のいずれにおいても、群間に有意差は認められなかった。

CD4陽性リンパ球数の経時的变化量



臨床成績に関する事項

4 副作用^{7,8)}

2つの試験におけるジダノシン（ヴァイデックスECカプセル）/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）が認められた。その主な有害事象およ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（6.1%）、ALT（GPT）の上昇（8.5%）等であった。なお、重篤な副作用として、薬剤（併用した3剤）に関連した肺炎が例報告されている。

有害事象

調査症例数：330例、有害事象発現例数：282例

有害事象	発現例数（%）	有害事象	発現例数（%）
感染症	137（41.5）	肝炎	3（0.9）
頭痛	59（17.9）	肺炎	3（0.9）
無気力	48（14.5）	体重減少	16（4.8）
疼痛	44（13.3）	筋肉痛	20（6.1）
インフルエンザ様症候群	35（10.6）	関節痛	7（2.1）
発熱	27（8.2）	骨折	2（0.6）
事故による受傷	20（6.1）	末梢神経障害	64（19.4）
背部痛	18（5.5）	抑うつ	24（7.3）
胸痛	10（3.0）	めまい	17（5.2）
アレルギー反応	10（3.0）	不眠	23（7.0）
乳様突起炎	1（0.3）	不安	13（3.9）
失神	3（0.9）	神経障害	11（3.3）
心血管障害	1（0.3）	顔面麻痺	3（0.9）
下痢	182（55.2）	心血管事故	1（0.3）
悪心	66（20.0）	咳増加	41（12.4）
腹痛	45（13.6）	発疹	42（12.7）
嘔吐	40（12.1）	そう痒	14（4.2）
食欲不振	15（4.5）	ざ瘡	11（3.3）
消化不良	11（3.3）	斑状丘疹	6（1.8）
直腸障害	11（3.3）	帯状発疹	1（0.3）
胃炎	8（2.4）	結膜炎	12（3.6）
便秘	7（2.1）	卵管炎	3（0.9）
腹部膨満	5（1.5）		

臨床検査値異常

調査症例数：330例

臨床検査値異常	発現例数（%）
ヘモグロビン異常	13（3.9）
白血球数異常	34（10.3）
好中球数異常	12（3.6）
血小板数異常	3（0.9）
AST（GOT）異常	20（6.1）
ALT（GPT）異常	28（8.5）
総ビリルビン異常	3（0.9）
ALP異常	5（1.5）
クレアチニン値異常	1（0.3）
リパーゼ異常	8（2.4）
尿酸値異常	3（0.9）

臨床成績に関する事項

5 参考：ジダノシンの他の製剤の副作用⁴⁾

ヴァイデックス ECカプセル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。

ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）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および臨床検査値異常は、下痢 4 例（6.2%）、腹痛およびしびれはそれぞれ 3 例（4.6%）、食欲不振、腹部膨満感、紅斑および頭痛はそれぞれ 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、尿酸値の上昇および尿潜血はそれぞれ 2 例（3.1%）であった。

主な副作用および臨床検査値異常

評価可能症例数	65		
副作用発現症例数	15	臨床検査値異常症例数	11
副作用発現件数	23	臨床検査値異常例数	19
副作用発現症例率	23.1%	臨床検査値異常症例率	16.9%
副作用の種類	例数（%）	臨床検査値項目	例数（%）
下痢	4（6.2）	AST（GOT）	2（3.1）
腹痛	3（4.6）	ALT（GPT）	2（3.1）
しびれ（感）	3（4.6）	GTP	1（1.5）
食欲不振	2（3.1）	好酸球	1（1.5）
腹部膨満感	2（3.1）	尿酸	2（3.1）
頭痛	2（3.1）	アミラーゼ	3（4.6）
紅斑	2（3.1）	赤血球数	1（1.5）
疼痛	1（1.5）	Hb	1（1.5）
発疹	1（1.5）	Ht	1（1.5）
悪心	1（1.5）	尿潜血	2（3.1）
全身浮腫	1（1.5）	尿蛋白	3（4.6）
血尿	1（1.5）		

臨床薬理学的検討

1 薬剤耐性⁹⁾

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番目のアミノ酸がメチオニンからバリンへの変異が確認された。臨床分離株では74番目のアミノ酸がロイシンからバリンへの変異が最も頻回に観察された。ジダノシンを6~24ヵ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に減少した患者が10例観察された。ジダノシン感受性の減少した臨床分離株は1つ、もしくはそれ以上のジダノシンに起因する変異を有していた。なお、ジダノシン投与による遺伝子変異と薬剤耐性の臨床的相関は判明していない。

2 交差耐性⁹⁾

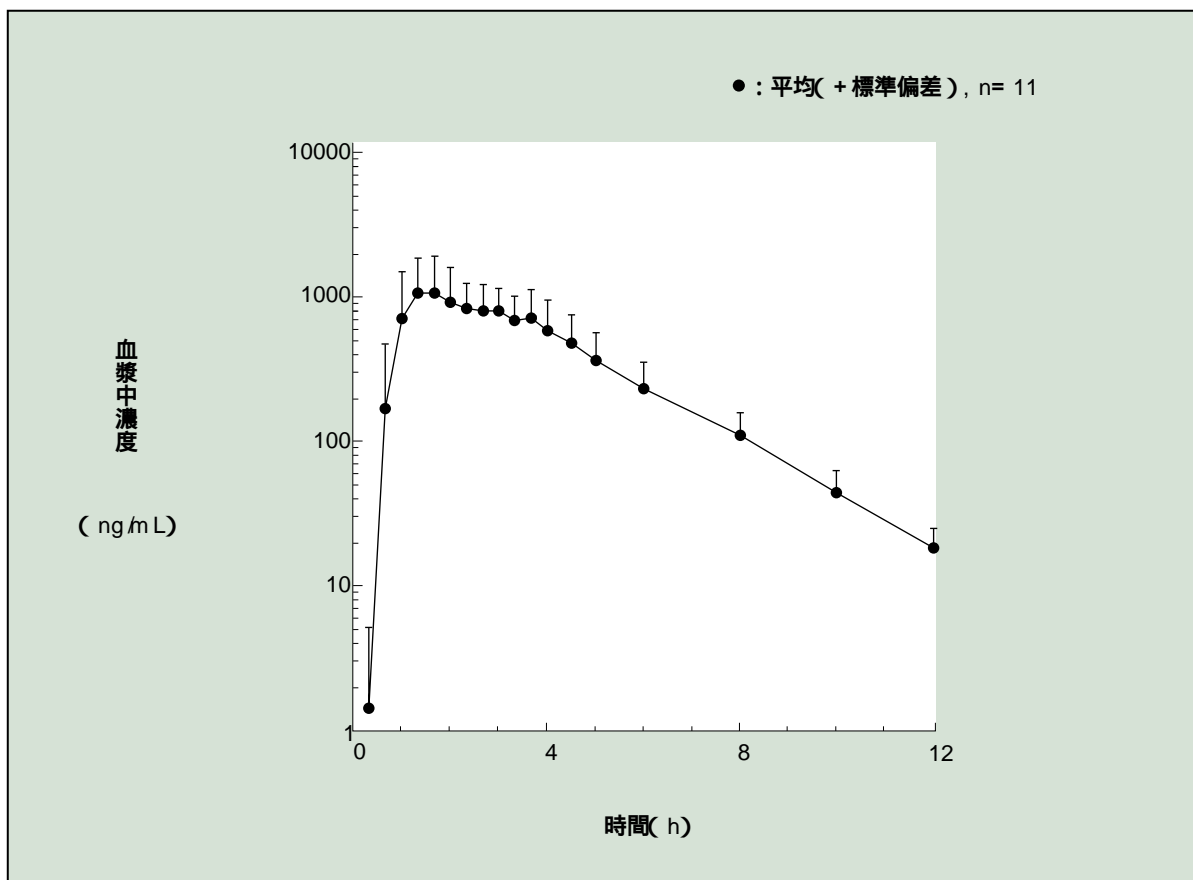
2年以上にわたり、ジダノシンとジドブジンの併用療法を受けた患者39例中2例から分離されたHIV-1分離株の感受性を *in vitro* で検討した結果、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジンおよびラミブジンに対して感受性が減少していた（交差耐性を示した）。これらの分離株の解析では、アミノ酸をコードしている遺伝子の点突然変異による、逆転写酵素の62番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ、75番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンへ、77番目のアミノ酸がフェニルアラニンからロイシンへ、116番目のアミノ酸がフェニルアラニンからチロシンへ、また151番目のアミノ酸がグルタミンからメチオニンへの変異が確認された。なお、これらの知見と交差耐性の臨床的相関は判明していない。

体内薬物動態

1 血漿中濃度^{10, 11)}

日本人健常成人男子(1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。

血漿中薬物濃度の推移



2 食事の影響¹²⁾

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。

3 カプセル剤 錠剤の生物学的同等性^{10, 13)}

健常成人および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。なお、 $t_{1/2}$ およびAUCは同等であった。

4 代謝¹⁴⁾

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 排泄（参考 ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）錠剤による外国人におけるデータ）^{15,16)}

ヴァイデックスドライシロップ（販売中止）375mgおよび錠剤 300mg（150mg x 2）をエイズまたはエイズ関連症候群（ARC）患者に投与したときの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。

なお、腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス < 2mL/min/1.73m²）では、腎機能正常例に比しジダノシンの排泄が著明に遅延した（それぞれ36.4および2.2mL/min/kg）。

また、血液透析での抽出率は53±8%、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。

参考：腎機能障害患者への投与方法

【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）

(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。

非臨床試験に関する事項

薬効・薬理

1 作用機序^{1,2)}

ジダノシンは、ヒト免疫不全ウイルス感染細胞内で細胞性酵素により、2'3'-ジデオキシイノシン - 5'-リン酸、2'3'-ジデオキシアデノシン - 5'-リン酸 (ddAMP) を経て、活性分子種の 2'3'-ジデオキシアデノシン - 5'-三リン酸 (ddATP) となる。ddATPは、レトロウイルスの逆転写酵素を競合的に阻害し、また、デオキシアデノシン - 5'-三リン酸 (dATP) の代わりにウイルスDNA中に取り込まれて、DNA鎖伸長を停止することにより、ウイルス増殖を阻害する。

2 抗ウイルス作用^{1,2)}

ジダノシンは、10 μ M以上の濃度でCD4陽性T細胞をHIV感染から保護した。

3 骨髄細胞に対する影響³⁾

ジダノシンのヒト造血系前細胞である赤芽球バースト形成単位 (BFU-E) および顆粒球・マクロファージコロニー形成単位 (CFU-GM) に対する阻害 (IC₅₀) は、100 μ M以上とジデオキシヌクレオシド系の他剤に比べて小さかった。

一般薬理¹⁷⁾

中枢神経系および自律神経系の各神経系および心臓血管系に対するジダノシン経口投与による急性作用について、ラットおよびイヌを用いて検討した結果では、ジダノシンは中枢神経系およ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に臨床用量に比較してかなりの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。

非臨床試験に関する事項

毒性

1 単回投与毒性（急性毒性）¹⁸⁾

投与経路：経口

動物	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
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（亜急性毒性、慢性毒性）¹⁸⁻²²⁾

1) ラットにおける経口投与3ヵ月試験（10Q、30Q、100mg/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ヵ月試験（10Q、30Q、100mg/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ヵ月試験（8Q、25Q、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、精巣萎縮および血清酵素の異常を伴う肝、腎の変化がみられ、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ヵ月試験（8Q、25Q、500mg/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ヵ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、副腎の変成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、休薬により回復性が認められた。無影響量は、30mg/kg/日と推定された。

3 生殖発生毒性²³⁻²⁶⁾

1) ラットにおける受胎能および一般生殖試験（10Q、30Q、100mg/kg/日）では、高用量群の出生仔（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。ラットおよびウサギにおける胎児の器官形成期投与試験（ラット10Q、30Q、100mg/kg/日、ウサギ75、20Q、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および授乳期投与試験（10Q、30Q、100mg/kg/日）では、異常所見は認められなかった。

非臨床試験に関する事項

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^{27- 32)}

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験および小核試験では、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およ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に比較してジダノシン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ジダノシンは陰性、AZTは陽性の結果が得られている。

製剤学的事項

製剤の安定性

保存条件	最長保存期間	保存形態
5	24ヵ月	ポリエチレン瓶
25 /60% RH	24ヵ月	ポリエチレン瓶
30 /60% RH	24ヵ月	ポリエチレン瓶
30 /70% RH	78週	ポリエチレン瓶
40 /75% RH	26週	ポリエチレン瓶
50	13週	ポリエチレン瓶
25 /70% RH	12ヵ月	開放(皿)
40 /75% RH	13週	開放(皿)
25 /蛍光灯・紫外線12*	-	ポリエチレン瓶および開放(皿)

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

試験2: 蛍光灯4.2m il 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、25 /60%RHおよび30 /60%RHで24ヵ月保存したところ、安定であった。

分解物

25 以上の保存で、ヒポキサチンの経時的な微量増加が認められた。25 /60%RHでの保存で24ヵ月までのヒポキサチンの生成率は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 /75%RHで吸湿の増加と若干の溶解低下が認められ、40 /75%RHで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 /75%RH開放下および50 で保存したところ、内容物およびカプセルの付着が認められた。

取扱い上の注意

注 意：劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：室温保存

使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

包装

ヴァイデックスECカプセル125：30カプセル（瓶入）

ヴァイデックスECカプセル200：30カプセル（瓶入）

関連情報

1 国際誕生年月日

199年 10月 8日

2 輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：平成 13年 3月 7日（200年 3月 7日）

承認番号：ヴァイデックスECカプセル 125 21300AM Y00055000

ヴァイデックスECカプセル 200 21300AM Y00056000

3 薬価基準収載年月日

平成 13年 3月 9日（200年 3月 9日）

4 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: 6250003M 1029

ヴァイデックスECカプセル 200: 6250003M 2025

5 販売開始年月日

平成 13年 3月 27日（200年 3月 27日）

6 再審査期間

平成 13年 3月 18日から平成 14年 6月 18日まで

（200年 3月 18日から 2002年 6月 18日まで）

7 その他

【承認条件】

- 1) 国内における薬物動態試験を実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 2) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設的全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 4) 治療にあたっては、本剤は市販後調査において薬剤に関する科学的なデータを収集することとされていること等患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

主要文献

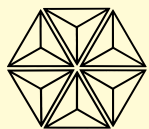
- 1) Mitsuya, H. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1991, 1986(A I86-018)
- 2) Mitsuya, H. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 2033, 1987(A I87-052)
- 3) Sommadossi, J.P. et al.: in "Advances in Chemotherapy of AIDS", Pergamon Press, Inc. (New York), pp 63-73 (1990) (A I90-171)
- 4) 山田兼雄 他: 臨床とウイルス, 20(4), 253, 1992(A I92-500)
- 5) Balzarini, J. et al. J. Biological Chemistry 266(32), 21509 (1991) - 文献番号: A I91-101
- 6) Lefeuvre, A. et al.: Lancet, 357, 280 (2001) - 文献番号: A I91-016
- 7) 社内資料 (A I454-152)
- 8) 社内資料 (A I454-158)
- 9) ヴァイデックス ECカプセル米国添付文書
- 10) 社内資料 (A I454-174)
- 11) Shyu, W. C. et al.: 社内資料
- 12) 社内資料 (A I454-153)
- 13) 社内資料 (A I454-151)
- 14) Hartman, N. R. Clin. Pharmacol. Ther., 47: 647-654, 1990(A I90-050)
- 15) Knupp, C. A.: 社内資料
- 16) Singlas, E. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 36(7), 1519, 1992(A I92-281)
- 17) Reiffenstein, J. C.: 社内資料
- 18) Buroker, R. A.: 社内資料
- 19) Buroker, R. A.: 社内資料
- 20) Christensen, E. F.: 社内資料
- 21) Buroker, R. A.: 社内資料
- 22) Buroker, R. A.: 社内資料
- 23) Becamel, C.: 社内資料
- 24) Becamel, C.: 社内資料
- 25) Hawkins, H. C.: 社内資料
- 26) Becamel, C.: 社内資料
- 27) Ogura, S.: 社内資料
- 28) Getman, S. M. et al.: 社内資料
- 29) Harbell, J. W.: 社内資料
- 30) DuFrain, R. J. et al.: 社内資料
- 31) Kajiwara, Y.: 社内資料
- 32) Myhr, B. C.: 社内資料

製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所

- ・製造販売元: プリストル製薬有限会社
- ・発売元: プリストル・マイヤーズ株式会社
〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6丁目 5-1

VIDEX[®] EC

CAPSULES



製造販売元

ブリストル製薬有限公司

発売元

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 学術情報室

TEL.03-5323-8355