

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

レトロビル[®]カプセル 100mg

Retrovir[®] Capsules

ジドブジンカプセル

別名：アジドチミジン，AZT[®]

剤 形	硬カプセル剤
規 格 ・ 含 量	1カプセル中 ジドブジン100mg含有
一 般 名	和名：ジドブジン 洋名：Zidovudine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2007年 3月22日 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日 発売年月日：1987年11月 2日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヴィーブヘルスケア株式会社 販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

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		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
2. 一般名	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名（命名法）	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	4	
2. 物理化学的性質	4	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	
4. 混入する可能性のある夾雑物	5	
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	
6. 製剤中の有効成分の定量法	5	
7. 容器の材質	5	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	6	
2. 用法及び用量	6	
3. 臨床成績	6	
(1) 臨床効果	6	
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	8	
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	8	
(4) 検証的試験	8	
(5) 治療的使用	9	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	10	
2. 薬理作用	10	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	11	
2. 薬物速度論的パラメータ	12	
3. 吸収	12	
4. 分布	12	
5. 代謝	13	
6. 排泄	14	
7. 透析等による除去率	14	
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	15	
2. 禁忌内容とその理由	15	
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	15	
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	15	
5. 慎重投与内容とその理由	15	
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	15	
7. 相互作用	16	
8. 副作用	17	
9. 高齢者への投与	27	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27	
11. 小児等への投与	28	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28	
13. 過量投与	28	
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項目等）	28	
15. その他の注意	28	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 一般薬理	30	
2. 毒性	30	
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	32	
2. 貯法・保存条件	32	
3. 薬剤取り扱い上の注意点	32	
4. 承認条件	32	
5. 包装	32	
6. 同一成分・同効薬	32	
7. 国際誕生年月日	32	
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	32	
9. 薬価基準収載年月日	32	

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	32
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	32
12. 再審査期間	32
13. 長期投与の可否	33
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	33
15. 保険給付上の注意	33

XI. 文 献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	36
------------------	----

本書で使用する主な略号

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PI：プロテアーゼ阻害薬、

NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 開発から承認に至るまでの経緯

ジドブジンは、米国バローズウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン社）により開発された初めての抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬である。

1964年、抗悪性腫瘍研究のためジドブジンが初合成されたが、その後抗HIV活性が発見された。

米国バローズウエルカム社では、1985年初めより製剤学的検討および毒性、薬理、体内薬物動態等の動物実験を開始し、同年6月にIND（治験用新薬許可）申請、7月からAIDSおよび重症のエイズ関連症候群（ARC）患者において第Ⅰ相臨床試験を開始した。静脈内投与および経口投与での耐容性、薬物動態の検討結果に基づき、第Ⅱ相臨床試験の剤形をカプセル剤、投与量を1回250mg 1日6回投与と決定した。

第Ⅱ相臨床試験は、1986年2月からAIDSおよび重症のARC患者に対しプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。同年9月の解析結果で、死亡率において本剤投与群が有意に低率であったことから比較試験を中止し、これ以降は全患者に1回200mg 1日6回投与のジドブジンを投与することとした。

以上の結果をまとめ、12月初めに米国FDAにNDA（新薬承認）申請し、1987年3月19日に承認された。

英国をはじめ、ヨーロッパ主要国では、米国での申請資料に基づき1987年1月中旬～下旬に申請し、3月初めから承認を受け（英国1987年3月3日承認）、2004年3月現在世界130カ国以上で承認されている。

国内においては、1986年末頃から、AIDS患者を持つ医師よりジドブジン入手の要望を受けていたが、1987年1月末、非臨床試験および外国臨床試験成績に基づき、国内臨床試験を開始した。

国内においては治験を開始したばかりであったが、1987年5月に米国申請資料に基づいて諸外国と同様の効能効果、用法用量にてカプセル剤（100mg）を申請し、1987年9月18日に承認を得た。

当初承認された効能効果および用法用量は、

[効能効果]

後天性免疫不全症候群（エイズ）

重症のエイズ関連症候群（T4リンパ球数 $300/\text{mm}^3$ 以下で皮膚粘膜カンジダ症、体重減少、リンパ節腫脹、原因不明の発熱等のHIV感染症の徴候を有する患者）

[用法用量]

通常、成人には1回2カプセルを1日6回4時間毎に投与する。

なお、症状により適宜増減する。

であり、1987年11月2日に日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）を輸入発売元とし、住友製薬株式会社を販売元として発売された。

その後、1990年3月米国における無症候性のHIV感染症に対する効能拡大と用法用量の変更の承認に伴い、国内においてもCD4リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下のHIV感染症への効能追加および用法用量の変更を米国申請資料に基づいて1990年7月に申請し、同年8月に効能拡大、用法用量

の変更が承認された。

しかし、その後HIV感染症の治療は大きく進歩し、特に近年の進歩は著しく、新しい抗HIV薬が開発され、それらによる多剤併用療法が主流となった。

海外においては1993年以降に、当初の用法用量が治療の現状に合わせて変更され、本邦においても、欧米の用法用量との整合性や国内における使用方法を考慮し変更することとなった。

また、抗HIV療法の大きな進歩により、当初の効能効果では対象患者を正しく表現できなくなってきたため、海外では1996年以降に効能効果に変更されている。そのため、国内においても適応となる患者の病期による制限を削除し、効能効果を「HIV感染症」、用法用量を「1日量500～600mgを2～6回に分けて経口投与する」とし、1997年12月に申請し、翌年8月に承認されることとなった。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認後6年間（1987年9月18日～1993年9月17日、以下当該期間とする）、使用成績調査にて145症例の情報を収集した。

1) 有効性

当該期間中に調査された症例145例中、承認を受けた効能効果の範囲で使用された症例は128例であった。

有効性については主治医に「改善、不変、悪化、判定不能」の4段階で判定を依頼したが、このうち判定不能13例および臨床効果未記載41例を除く74例中の改善率は37.84%（28/74例）であった。疾患別では、AIDS、CD4リンパ球数500/mm³以下の症候性HIV感染症、CD4リンパ球数500/mm³以下の無症候性HIV感染症の改善率はそれぞれ47.37%（9/19例）、37.50%（9/24例）、32.26%（10/31例）であった。

2) 安全性

当該期間中に収集した145例の副作用発現率は44.83%（65/145例）で、承認時までの調査成績91.67%（11/12例）に比較して有意に低値であった。

以上の結果、1994年12月7日再審査結果の通知を受けた。

再審査結果： カテゴリー1（薬事法第14条第2項各号（厚生大臣の承認拒否事由）のいずれにも該当しない）

(3) 医療事故防止対策に基づき、2009年9月に販売名をレトロビルカプセルからレトロビルカプセル100mgに変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) ジドブジンは、米国バローズウエルカム社（現 グラクソ・スミスクライン社）により開発された、世界初の抗HIV薬である。
- (2) ジドブジンは、HIV感染細胞内で細胞性酵素によりリン酸化され、活性型の三リン酸化体となり、HIVのウイルス逆転写酵素を競合的に阻害する。
- (3) *In vitro*において、ジドブジンは正常細胞に比し、HIV感染細胞に対し選択性の高い抗ウイルス作用を示す。
- (4) ヒトに経口投与後、半減期は約1時間と短く、尿中へ速やかに排泄される。主代謝物はグルクロン酸抱合体である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

レトロビル®カプセル 100mg

(2) 洋 名

Retrovir® Capsules

(3) 名称の由来

レトロウイルスの“retro” およびウイルスの“vir” から命名した。

2. 一般名

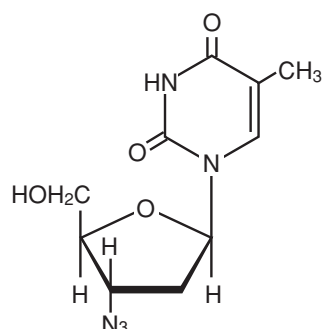
(1) 和 名 (命名法)

ジドブジン (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Zidovudine (JAN, INN, USAN, BAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₁₃N₅O₄

分子量：267.24

5. 化学名 (命名法)

3'-アジド-3'-デオキシチミジン

3'-azido-3'-deoxythymidine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

別名：アジドチミジン

略号：AZT®, ZDV

記号番号：BW A509U

7. CAS 登録番号

30516-87-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 劇薬、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質
- (1) 外観・性状 白色～微黄白色の粉末で、においはない。
- (2) 溶解性 エタノール（95）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。
- (3) 吸湿性 吸湿性は認められない。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：124～126℃
- (5) 酸塩基解離定数 pKa：9.68
- (6) 分配係数 1.15（1-オクタノール／水 25℃）
- (7) その他の主な示性値 本品の水溶液のpHは約6である。
本品の比旋光度は+60.5～+63.0°である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間 (カ月)	保存形態	試験結果
	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
加速試験	40	75	暗所	3	褐色ガラス瓶	いずれの測定項目でも変化なし
苛酷試験	30	規定なし	暗所	6	褐色ガラス瓶	いずれの測定項目でも変化なし
	40			6		
	50			3		
	75			1		
	規定なし	紫外線照射 (1000μW/cm ²)	2	無色透明 ガラス瓶	含量の低下および類縁物質の増加が認められた	
	蛍光照射 (約32000lux)	2				

<強制分解による生成物>

各種条件で強制分解を行い、液体クロマトグラフ法（HPLC）にて検討した。その結果、ジドブジンは熱には安定で、酸、アルカリには比較的安定であったが、光照射に対しては不安定で分解を生じた。主分解生成物はチミンであった。

4. 有効成分の確認試験法 赤外吸収スペクトル法

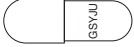
5. 有効成分の定量法 液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

白色（不透明）／白色（不透明）の硬カプセル剤

識別コード	外形	重量
GSYJU		280 mg

(2) 識別コード

GSYJU

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

本剤は、1カプセル中にジドブジン100mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてトウモロコシデンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタンを含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	試験結果
	温度(℃)	湿度(%RH)	光			
加速試験	40	75	暗所	6カ月間	褐色プリスター+アルミピロー	いずれの試験項目においても変化無し
苛酷試験	25	規定なし	紫外線照射 (1000 μ W/cm ²)	20時間	褐色プリスター	いずれの試験項目においても変化無し
			蛍光照射 (2000Lux)	25日間		

4. 混入する可能性のある夾雑物

原料由来のチミジンのほか、分解物のチミン等がある。

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフ法

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1)効能又は効果
(2)効能又は効果に関する
使用上の注意

HIV 感染症

- (1)無症候性 HIV 感染症に関する治療開始については、CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者の CD4 リンパ球数及び血漿中 HIV RNA 量を確認するとともに、最新のガイドライン^{1)~3)}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 薬と併用すること。

2. 用法及び用量

- (1)用法及び用量
(2)用法及び用量に関する
使用上の注意

通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ジドブジンとして1日量 500～600mg を 2～6 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

- ①本剤投与中特に**著しい好中球減少**($750/\text{mm}^3$ 未満又は投与前値からの 50%以上の減少)又は**著しい貧血**(ヘモグロビン値が 7.5g/dL 未満又は投与前値からの 25%以上の減少)が認められた場合は、骨髓機能が回復するまで休薬する。これより軽度の貧血(ヘモグロビン値が $7.5\sim 9.5\text{g/dL}$)及び好中球減少($750\sim 1000/\text{mm}^3$)の場合は、減量する。著しい貧血がみられた場合、休薬及び減量を行っても輸血の必要な場合がある。休薬又は減量後、骨髓機能が回復した場合には、血液学的所見及び患者の耐容性に応じて徐々に通常の投与量に増量する。
- ②本剤と他の抗 HIV 薬との併用療法において、因果関係が特定され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、本剤若しくは併用している他の抗 HIV 薬の一部を減量又は休薬するのではなく、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。
- ③ジドブジンとして1日量が 400mg (1回 100mg 、1日4回投与)による有効性及び安全性が認められたとの報告はあるが⁴⁾、1日量が 400mg 未満の用量による有効性は確認されていない。

3. 臨床成績

- (1)臨床効果

日本人における臨床試験は例数が少ないため、海外での臨床試験結果を以下に記す。

なお、投与前 CD4 リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以上の HIV 感染患者については、有効性及び安全性は確認されていない。

<海外において実施された比較試験の成績>^{注)}

- 1) ジドブジンとラミブジンの併用療法による HIV 感染症の進展に関する比較検討⁵⁾

欧米で行われた4つの二重盲検比較試験について meta-analysis を行った。

ジドブジン1回 200mg 1日3回にラミブジン1回 150mg または 300mg 1日2回を併用投与した群(ラミブジン併用群)における症例数は569例、ジドブジン1回 200mg 1日3回の単独投与またはジドブジンにザルシタピンを併用投与した群(比較対照群)は316例で、両群の患者背景には差を認めなかった。

注) 外国人における成績

試験期間中、CDC分類のB/Cあるいは新たなB/C症状に進展した患者数は計118例、また、Cへの進展は計28例に認められた。meta-analysisの結果、ラミブジン併用群は比較対照群に比し、CDC分類のB/Cへの進展は49%減少し ($p < 0.0001$)、CDC分類Cへの進展は66%減少した ($p = 0.003$)。

2) HIV感染症に対するジドブジンとジダノシンまたはザルシタピンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験 (Delta試験)⁶⁾

ジドブジン治療経験の無いCD4リンパ球数 $50/\text{mm}^3$ 以上のエイズ患者並びに $350/\text{mm}^3$ 以下の症候性、無症候性HIV感染症患者2124例を対象とした比較試験において、ジドブジン1回200mg 1日3回を単独 (ジドブジン単独群700例)、ジドブジンにジダノシン1回200mg 1日2回を併用 (ジダノシン併用群718例)、または、ジドブジンにザルシタピン1回0.75mg 1日3回を併用 (ザルシタピン併用群706例)で、30ヵ月間 (中間値) 投与した。ジダノシン併用群およびザルシタピン併用群の死亡率はそれぞれ42%、32%でジドブジン単独群に比較して有意に低かった ($p < 0.0001$ 、 $p = 0.003$)。ジドブジン治療歴が少なくとも3ヵ月以上の患者1083例においては、ジドブジン単独群 (355例) とジダノシン併用群 (362例) 若しくはザルシタピン併用群 (366例) の死亡率には有意差は認められなかったが ($p = 0.14$)、ジドブジン治療歴の有無に関わらず、全症例を対象に解析した結果、ジダノシン併用群およびザルシタピン併用群の死亡率はそれぞれ33%、21%であり、ジドブジン単独群に比較して有意に低かった ($p < 0.001$ 、 $p = 0.008$)。

3) エイズ患者または進行したARC患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験⁷⁾

エイズ患者および進行性ARC患者320例を対象とした二重盲検比較試験において、ジドブジン1回300mgを1日2回12時間毎 (2回投与群162例) または1回100mgを1日6回4時間毎 (6回投与群158例) に48週間投与した。死亡症例数および日和見感染症発症例数等について、両群間に差は認められなかった。

死亡症例数および日和見感染症発症例数等

	2回投与群 (n = 162)	6回投与群 (n = 158)
死亡症例数	5	5
日和見感染症発症例数	33	29
平均体重増加量 (第20週) (kg)	1.9	3.2
悪性腫瘍発症例数	8	5
CD4リンパ球増加量 ($/\text{mm}^3$)	22 (最高値、第4週)*	29 (最高値、第8週)*

*両群共に16～24週の間ベースラインまで減少し、以降更に減少した。

4) エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験⁸⁾

エイズ患者524例を対象とした比較試験において、ジドブジン1回250mgを1日6回4時間毎 (高用量群262例) または1回200mgを1日6回4時間毎を4週間、その後1回100mgを1日6回4時間毎 (低用量群262例) 8.3ヵ月間 (中間値) 投与した。追跡調査を行った32.5ヵ月間における死亡症例数は高用量群188例、低用量群169例、また、推定生存率は高用量群52% (18ヵ月)、27% (24ヵ月)、低用量群63% (18ヵ月)、34% (24ヵ月) であり、低用量群においても有効性を認めた。

5) 無症候性HIV感染症における二重盲検比較試験⁹⁾

無症候性HIV感染患者（投与前CD4リンパ球数500/mm³以下）1338例を対象とした比較試験（ジドブジン500mg/日群453例、同1500mg/日群457例、プラセボ群428例）において、ジドブジン1回100mgまたは300mg、またはプラセボを1日5回4時間毎（夜間を除く）41～52週投与した。その結果、両ジドブジン群において重症ARCまたはエイズへの進行率（ジドブジン500mg/日群、同1500mg/日群、プラセボ群：3.8% vs 4.2% vs 8.9%）に有効性を認め、またCD4リンパ球数および血清中p24抗原量にも効果がみられた。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

承認事項変更のため現在の承認事項における該当資料なし

<参考 承認事項変更前の成績>¹⁰⁾

18歳以上のAIDS患者22例、ARC患者11例を対象に静脈内投与を原則として2週間投与を行い、さらに経口投与（本剤6.0～90mg/kg/日、2～4週間）を行った。この結果、長期経口投与試験において、おおむね血液学的異常の発現をみなかったジドブジンの最高投与量は250mg/回（約4mg/kgに相当）4時間毎であった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

承認事項変更のため現在の承認事項における該当資料なし

<参考 承認事項変更前の国内での成績>⁴⁾

HIV感染症患者28例を対象とし、本剤を2群（本剤400mg/日（15例）、800mg/日（13例））に無作為に分け12ヵ月以上投与した。その結果、CD4リンパ球数を指標とする有効性は両群とも同様であったが、効果持続期間は低用量群が有意に長かった。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

「上記(1) 臨床効果

3) エイズ患者または進行したARC患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験 (P. 7)

4) エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験 (P. 7)」の項参照

2) 比較試験

「上記(1) 臨床効果

1) ジドブジンとラミブジンの併用療法によるHIV感染症の進展に関する比較検討 (P. 6)

2) HIV感染症に対するジドブジンとジダノシンまたはザルシタピンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験 (Delta試験) (P. 7)

5) 無症候性HIV感染症における二重盲検比較試験 (P. 8)」の項参照

<参考 国内での成績>¹¹⁾

HIV感染症に対するラミブジンの第Ⅱ相臨床試験（多施設共同によるオープン試験）において、試験開始前のCD4リンパ球数が100～400/mm³の12歳以上の日本人患者42例（抗HIV薬による治療経験のない患者7例および本剤の治療経験を有する患者35例）を対象とし、本剤（300～600mg（標準投与量400mg）/日）およびラミブジン（300mg/日）を24週間経口投与した。その結果、CD4リンパ球数は、試験開始4週間後から24週間後まで4.6～34.0/mm³増加し、HIV RNA量は、試験開始4週間後には10^{1.6} copies/mL減少し、その後は10^{0.7}～10^{1.2} copies/mL減少したレベルで推移した。この結果は米国の臨床成績とほぼ同じであり、本剤とラミブジンとの併用療法の有効性が確認された。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別
調査・市販後臨床試験

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯 (2) 承認から再審査に至るまでの
経緯」の項 (P.2) 参照

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

核酸系逆転写酵素阻害薬：ジダノシン、ラミブジン、サニルブジン(スタブジン)、アバカビル硫酸塩、フマル酸 テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビン
非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン メシル酸塩、エトラビリン
プロテアーゼ阻害薬：インジナビル 硫酸塩 エタノール付加物、サキナビルメキル酸塩、リトナビル、メキル酸 ネルフィナビル、ロピナビル、アタザナビル 硫酸塩、ホスアンプレナビル カルシウム水和物、ダルナビル エタノール付加物
インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビル カリウム
侵入阻害薬 (CCR5 阻害薬)：マラビロク

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジドブジン (AZT) は HIV 感染細胞内で、細胞性酵素によりリン酸化され、活性型の三リン酸化体 (ジドブジン三リン酸：AZTTP) となる。AZTTP は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害し、またデオキシチミジン三リン酸(dTTP)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の増殖を阻害する。AZTTP の HIV 逆転写酵素に対する親和性は、正常細胞の DNA ポリメラーゼに比べて約 100 倍強いので、選択性の高い抗ウイルス作用を示す (ヒトリンパ球系 H9 細胞増殖に対する *in vitro* での ID₅₀ 値は 267 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1000 μM)¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

- ①ジドブジンの HIV に対する *in vitro* における ID₅₀ 値は、CD4 リンパ球系細胞を用いた系では 0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.49 μM) 以下であった¹³⁾。
- ②マウスにマウスレトロウイルス(Rauscher マウス白血病ウイルス)を接種し、接種4時間目よりジドブジンを 1.0mg/mL の割合で飲用水に混入して投与した実験では、平均脾臓重量、脾臓細胞感染率、および血中ウイルス力価が対照群に比し著しく低下した。また感染後生存日数も延長した¹⁴⁾。
- ③ジドブジンを、ラミブジン、ジダノシン等の抗 HIV 薬あるいはインターフェロン α と併用することで、*in vitro* の抗ウイルス作用は、相加的あるいは相乗的に増大した^{15), 16)}。

2) 薬剤耐性

ジドブジンを含むチミジンアナログに対する耐性は、HIV 逆転写酵素の 41、67、70、210、215 および 219 番目のアミノ酸の変異によって生じ、これらのうち 41 番目と 215 番目の変異あるいは 4 個以上の変異によってウイルスは表現型として耐性を示す^{17), 18)}。

なお、これらチミジンアナログの変異を有するウイルスは高度の交差耐性を示さない¹⁹⁾。

また、62、75、77、116 および 151 番目のアミノ酸の変異、並びに 69 番目のアミノ酸のスレオニンからセリンへの変異とそれに加えて同じ個所への 6 塩基対の挿入により、ウイルスはジドブジンを含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対し多剤耐性を示す^{20)~ 22)}。

なお、*in vitro* で、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジンおよびラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗 HIV 薬の治療経験のない患者にジドブジンとラミブジンを併用することによりジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する²³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

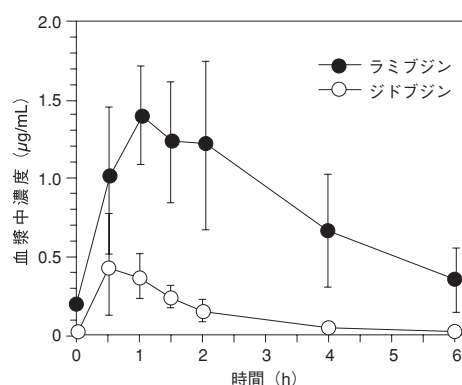
1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

<日本人における成績>¹¹⁾

HIV感染者6例に対し、ジドブジン100mg 1日4回^{注)}とラミブジン150mg 1日2回を25日間以上連続経口投与した時のジドブジン、ラミブジンの血漿中薬物濃度の推移を下図に、薬物動態パラメータを下表に示した。ジドブジンは投与後0.8時間で最高血漿中濃度(Cmax)が平均 $0.55 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$ に達し、半減期は平均1.1時間であった。



血漿中薬物濃度の推移 (6例の平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ (6例の平均値±標準偏差)

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
ジドブジン	0.549 ± 0.261	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.858 ± 0.266	—
ラミブジン	1.547 ± 0.302	1.3 ± 0.6	2.3 ± 0.6	5.089 ± 1.692	6.165 ± 2.312

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「ジドブジンとして1日量500～600mgを2～6回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

<外国人における成績>

成人HIV感染患者にジドブジンを反復経口投与後のCmaxおよびAUCは、2mg/kgを8時間毎～10mg/kgを4時間毎の投与量範囲で投与量に比例して増加し、0.5～1.5時間で最高濃度に達し、半減期約1時間(0.78～1.93時間)で消失した。また、ジドブジンを静脈内投与した場合、投与量1～5mg/kgの範囲で線形の薬物動態を示し、半減期は約1.1時間(0.48～2.86時間)であった。

<食事の影響>

(参考：海外データ)

8例のHIV感染患者に対し高脂肪食(脂肪50%、蛋白質28%、炭水化物22%；総カロリー945kcal)摂取直後にジドブジン100mg又は250mgを経口投与した場合、空腹時に比べCmaxが50%低下し、最高血中濃度到達時間(Tmax)が約3倍有意に遅延した²⁴⁾。11例のHIV感染患者において蛋白食(蛋白質25g)摂取直後にジドブジン200mgを経口投与した場合は、Cmaxが68%に低下し、平均滞留時間(MRT)が1.2倍遅延したが、AUC、Tmax、終末相における半減期及び腎クリアランスに有意な変化は認められなかった²⁵⁾。

<参考>活性体の細胞内濃度²⁶⁾

HIV陽性患者にジドブジン1回300mgを1日2回反復経口投与時の血漿中濃度は、投与1時間後に最高濃度 $2.59 \pm 0.52 \mu\text{mol/L}$ を示し、投与後12時間ではほぼ消失した。同時に測定した細胞内三リン酸化体(AZTTP)は、投与後2~4時間で最高濃度を示し、投与後12時間では最高濃度のおよそ1/2の濃度であった。

(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

<外国人における成績>

(1) 吸収速度定数²⁷⁾

$6.3 \pm 2.7/\text{h}$

(2) バイオアベイラビリティ²⁸⁾

$64 \pm 10\%$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁸⁾

全身クリアランスは $1.6 \pm 0.6\text{L/hr/kg}$ 、腎クリアランスは $0.34 \pm 0.05\text{L/hr/kg}$ であった。

(5) 分布容積²⁸⁾

みかけの分布容積は $1.6 \pm 0.6\text{L/kg}$ であった。

(6) 血漿蛋白結合率

*in vitro*におけるジドブジンの血漿蛋白結合率は34~38%であり、結合部位置換による薬物相互作用は予想されない²⁸⁾。また、結合蛋白はアルブミンと同定された²⁹⁾。

(7) 腎機能障害者における
薬物動態

腎機能障害を有する成人HIV感染患者(平均クレアチニンクリアランス $18 \pm 2\text{mL/min}$)に、ジドブジン200mgを単回経口投与した時、腎機能が正常な患者での半減期が1.0時間であったのに対し、腎機能障害患者では1.4時間であり、AUCは正常患者の約2倍であった。また、主代謝物3'-azido-3'-deoxy-5^β-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine(GZDV)の半減期は正常患者で0.9時間であったのに対して8.0時間に延長し、AUCは17倍であった。血液透析または腹膜透析で病状を維持している重度の腎疾患患者には1回100mgを6~8時間毎に投与することが望ましい。

(8) 小児等における薬物
動態²⁸⁾

小児における薬物動態値を以下にまとめる。

	~14日	14日~3ヵ月	3ヵ月~12歳
バイオアベイラビリティ(%)	89 ± 19 (n=15)	61 ± 19 (n=17)	65 ± 24 (n=18)
クリアランス(L/hr/kg)	0.65 ± 0.29 (n=18)	1.14 ± 0.24 (n=16)	1.85 ± 0.47 (n=20)
消失半減期(hr)	3.1 ± 1.2 (n=21)	1.9 ± 0.7 (n=18)	1.5 ± 0.7 (n=21)

3. 吸 収²⁷⁾

吸収部位：消化管
吸収率：高い

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性³⁰⁾

通過することが報告されている。

(2) 胎児への移行性

動物実験およびヒトでの移行が報告されている^{28), 30)}。受動輸送により胎盤を移行し、出生時の新生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中

(3) 乳汁中への移行性

濃度と等しかった⁵²⁾。

動物実験およびヒト²⁸⁾での移行が報告されている。

HIV感染者（授乳婦）13例にジドブジン200mgを単回投与した後の平均ジドブジン濃度は、ヒト乳汁中と血清中では同じであった。

U.S. Public Health Service Centers for Disease Control and Preventionは、HIVに感染した女性は、未感染小児への出生後のHIV感染をさけるため、授乳しないように助言している。

(4) 髄液への移行性

髄液中への移行が認められ、2mg/kg経口投与1.8時間後におけるジドブジンの髄液中/血漿中濃度比は0.15であり、2.5および5.0mg/kg静脈内投与2～4時間後の髄液中/血漿中濃度比はそれぞれ0.20および0.64であった。

(5) その他の組織への移行性³⁰⁾

精液への移行が報告されている。

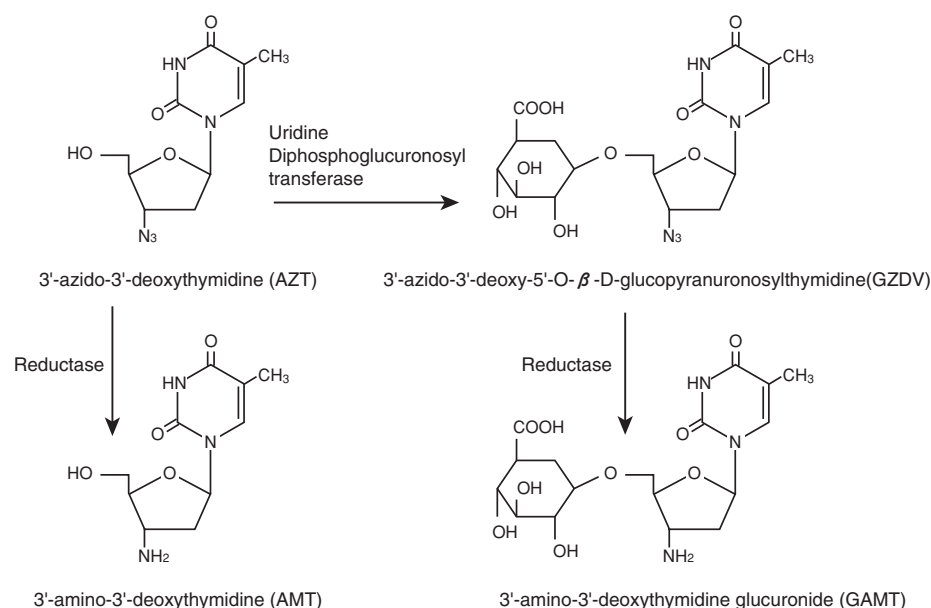
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考：海外データ)

ジドブジンは吸収後、主にUDP-glucuronosyl transferaseによってグルクロン酸抱合を受け、主代謝物3'-azido-3'-deoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) に速やかに代謝される。また、副代謝経路として3'-amino-3'-deoxy-thymidine (AMT) およびそのグルクロン酸抱合体 (GAMT) に代謝される経路も存在する²⁷⁾。

静脈内投与後のGZDVのAUCは未変化体のAUCの約3倍であり、AMTのAUCは未変化体のAUCの1/5であった。



ヒトでの代謝経路³¹⁾

(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³²⁾

有り：約40%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{30), 32)}

無し (GZDV)

(5) 活性代謝物の薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位²⁷⁾

腎から排泄され、糸球体濾過および能動的尿細管分泌による排泄機構が示唆される。

(2) 排泄率²⁷⁾

(参考：海外データ)

HIV感染患者にジドブジンを経口投与後の未変化体および代謝物の尿中排泄率はそれぞれ14～20%および60～75%である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁸⁾

ほとんど除去されない。

(2) 血液透析²⁸⁾

ほとんど除去されない。

GZDVの排泄を促進するが、腎機能正常者におけるGZDVのクリアランスと比較すると、透析でのクリアランスは小さい³⁰⁾。

(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】

本剤の投与により骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液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 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が 7.5g/dL 未満に減少した患者(ただし原疾患であるHIV感染症に起因し、本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無いものを除く)〔「重要な基本的注意(3)」の項参照〕[好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) イブプロフェン投与中の患者[出血傾向が増強したとの報告がある(「相互作用」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 1. 効能又は効果〕の項参照。

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 2. 用法及び用量〕の項参照。

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) 好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が 9.5g/dL 未満の患者[好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。]
- (2) 腎又は肝機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。〕
- (3) ビタミン B_{12} 欠乏患者〔貧血が発現するおそれがある。〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

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、日和見感染症を含む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) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
 - 3) 本剤は相互作用が多く知られていることから、他院で処方された薬剤又は市販薬を服用中の場合は、すべて担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。
- (2) 本剤の投与により骨髄抑制があらわれるので、投与開始後3ヵ月間は少なくとも2週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低1ヵ月毎の検査を行うこと。
- (3) 本剤又は他の抗HIV薬による治療経験が無く、かつ、原疾患であるHIV感染症により好中球数 $750/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が 7.5g/dL 未満に減少したと判断される患者に対しては、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、本剤の投与を考慮すること。
- (4) 本剤を含むヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス(全身倦怠、食欲不振、急

な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、**肝毒性** (脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む) が、女性に多く報告されているので、上記の**乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常**が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。

- (5) 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。
- (6) 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ので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (7) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による神経機能障害に対する有効性は確認されていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
イブプロフェン (ブルフェン等)	血友病患者において出血傾向が増強することがある。	機序は不明である。

(2) 併用注意とその理由

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、ピリメタミン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドキシソルビシン	本剤の毒性作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、ともに腎毒性又は骨髄毒性を有するためと考えられている。
プロベネシド	本剤の全身クリアランスが約1/3に減少し半減期が約1.5倍延長したとの報告があるので、投与間隔を適宜あけること。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害される。また、本剤のグルクロン酸抱合体の腎排泄が抑制されることが考えられている。
フルコナゾール、ホスフルコナゾール	本剤の最高血中濃度が84%上昇するとの報告がある ³³⁾ 。	本剤のグルクロン酸抱合が競合的に阻害されることが考えられている。
リトナビル	本剤の最高血中濃度が27%減少しAUCが25%減少するとの報告がある ³⁴⁾ 。	本剤のグルクロン酸抱合が促進されることが考えられている。
リファンピシン	本剤の全身クリアランスが約2.5倍増加し、AUCが約1/2減少するとの報告がある ³⁵⁾ 。	機序は不明である。
フェニトイン	血中フェニトイン濃度が約1/2に減少するとの報告がある ³⁶⁾ 。また、上昇するとも報告されているので、血中フェニトイン濃度を注意深く観察すること。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サニルブジン	細胞内におけるサニルブジン三リン酸化体が減少し、サニルブジンの効果が減弱するとの報告があるので、本剤とサニルブジンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤が細胞内におけるサニルブジンのリン酸化を抑制することが考えられている。
リバビリン	<i>in vitro</i> においてリバビリンとの併用により本剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とリバビリンの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。
atovaquone (国内未発売)	本剤のAUCが33%上昇し、グルクロン酸抱合体の最高血中濃度が19%低下した。ジドブジン500又は600mg/日を3週間投与した場合には、本剤の血中濃度の上昇により、副作用の発現頻度が上昇する可能性は低いと考えられるが、atovaquoneをより長期に投与する場合には、十分注意すること。	本剤のグルクロン酸抱合が阻害されることが考えられている。

(3) 食事の影響

(参考：海外データ)

8例のHIV感染患者に対し高脂肪食（脂肪50%、蛋白質28%、炭水化物22%：総カロリー945kcal）摂取直後にジドブジン100mg又は250mgを経口投与した場合、空腹時に比べCmaxが50%低下し、最高血中濃度到達時間(Tmax)が約3倍有意に遅延した²⁴⁾。11例のHIV感染患者において蛋白食（蛋白質25g）摂取直後にジドブジン200mgを経口投与した場合は、Cmaxが68%に低下し、平均滞留時間(MRT)が1.2倍遅延したが、AUC、Tmax、終末相における半減期及び腎クリアランスに有意な変化は認められなかった²⁵⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例157例中、76例（48.41%）に副作用が認められ、主な副作用は貧血、大球性貧血等の赤血球障害36例（22.93%）、白血球減少、顆粒球減少等の白血球・網内系障害29例（18.47%）、嘔気、食欲不振、腹痛等の消化管障害29例（18.47%）であった。（再審査終了時）

(解説)

本剤投与による副作用と、原疾患であるHIV感染症または合併症に起因するものを識別することが困難な場合がある。副作用の発現率は、HIV感染症の進行とともに高くなる傾向にあり、特にこれらの患者については慎重に観察すること。本剤に起因する副作用と考えられる場合には、投与中止または減量を行い、輸血等の適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

次のような症状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。

- 1) 重篤な血液障害：再生不良性貧血（頻度不明^{注)}）、赤芽球癆（頻度不明^{注)}）、汎血球減少（頻度不明^{注)}）、貧血（24.84 %）、白血球減少（17.83 %）、好中球減少（8.28 %）、血小板減少（5.10 %）
- 2) うっ血性心不全（頻度不明^{注)}）
- 3) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（いずれも頻度不明^{注)}）
- 4) てんかん様発作（頻度不明^{注)}）
- 5) 膵炎（頻度不明^{注)}）

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(解説) ³⁷⁾

1) 本剤の主な副作用は貧血や顆粒球減少が発現する骨髄抑制である。

血液毒性は通常、用量と投与期間に相関し、進行した症候性HIV感染患者や治療前ヘモグロビン濃度、好中球数またはCD4数の低い患者に高頻度に報告されている。血清葉酸、VB₁₂濃度低下患者では、骨髄毒性発現リスクが増す³⁸⁾。

ヘモグロビン濃度減少となる貧血は、ジドブジン治療開始後、早くも2～4週間後、多くは4～6週間後に発現する。顆粒球減少は通常治療開始6～8週間後に発現する。貧血と顆粒球減少は通常、本剤の中止または減量で回復する。好中球増加（顆粒球造血効果）刺激のため、フィルグラスチム、リコンビナントヒトG-CSF等を含む合成造血剤も使用されている。エポエチンアルファ、リコンビナントエリスロポエチン製剤が貧血治療に使用され、重度の貧血治療には多回の輸血が必要である。

本剤誘発性貧血は赤血球の成熟障害の結果起こり、MCVの増加は赤芽球変化としてあらわれ、薬剤による血液毒性の初期指標となる。本剤誘発性貧血は一般に大球性や巨赤芽球性である³⁹⁾。しかし、赤芽球低形成や形成不全（赤芽球癆）を伴う正球性貧血⁴⁰⁾もまた報告されている。

2) うっ血性心不全

国内において現在までに発現した症例は1例であり、投与開始約2.5ヵ月後に浮腫、心胸郭比拡大および心嚢液貯留を伴ううっ血性心不全が発現した。本剤の投与を中止し、ジキタリス製剤、利尿剤およびアルブミン製剤の投与を開始し、約40日で回復しており、因果関係は不明であった。なお、HIV感染症に伴う心筋炎や心不全等の報告もある⁴¹⁾。

3) 乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）

低酸素血症を伴わない致命的乳酸アシドーシスがまれに報告されている^{42), 43)}。乳酸アシドーシスの特徴は一般的に急速に進行し、頻呼吸や呼吸困難を伴い、全身性の低酸素血症や組織の低酸素症は伴わない。乳酸アシドーシスによる死亡例の中には、心臓血管虚脱による二次性の進行性乳酸アシドーシスが数例あった。乳酸アシドーシスの発現機序は不明であり、因果関係は十分に説明されていない。多くの報告では、患者は本剤を少なくとも6ヵ月間投与されている。本剤の活性代謝物や他のジデオキシ核酸系抗ウイルス剤は、ミトコンドリアDNA合成酵素である γ -ポリメラーゼ阻害作用を及ぼし、乳酸生合成を刺激することが乳酸アシドーシスの発現ファクターであることが示唆されている。

重度の脂肪肝が本剤投与患者にまれに報告されている⁴⁴⁾。肝毒性の特徴は発熱、倦怠感、脱力感、嘔気、嘔吐、下痢、心窩部痛や急速な血清トランスアミナーゼ濃度の上昇を含む。腫大した脂肪肝、重度でびまん性の巨大膿疱

状脂肪沈着を伴う重度の肝腫が認められる。多くの死亡例は女性で、その多くは軽度から中等度に肥満であった。本剤投与患者における重度の脂肪肝の発現機序は不明であり、因果関係は十分に説明されていない。脂肪肝の多くの報告では、患者は本剤を少なくとも6ヵ月間投与されている。乳酸アシドーシスを伴う肝不全を含む重度の肝毒性と同様の例が他のジデオキシ核酸系の抗ウイルス剤や他の核酸系抗ウイルス剤を投与された患者にまれに報告されている。しかし、肝腫や軽度から中等度の巨大膿疱性脂肪症を含む肝毒性の副作用は抗ウイルス剤療法を受けておらず、一見基礎疾患がないAIDS患者数例に報告されていることからこれらの毒性が核酸系抗ウイルス剤の直接的な結果によるものかどうかは明らかではない。

また、本剤投与患者に再投与で再発する胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎を含む本剤関連肝炎の報告がまれにある。

4) てんかん様発作

本剤200mgを4時間毎に投与中のAIDS患者で投与開始後48時間以内に頭痛、錯乱、失語症、攣縮、焦点発作からなる神経毒性が発現した。本剤投与中止48時間以内に神経毒性は回復したが、再投与で72時間以内に再発し、36時間後に死亡した報告がある。てんかん様発作が別の投与患者で報告され、投与開始約1ヵ月後に発現し、再投与で再発した。因果関係の断定はなされていないが、神経系の障害はHIV感染症の臨床症状のひとつで進行性のHIV感染症患者に高頻度であった。

5) 膵炎

海外における本剤とジダノシンの多施設無作為二重盲検比較試験で、ジドブジン群6例、ジダノシン750mg群31例、ジダノシン500mg群17例に膵炎が認められている⁴⁵⁾。なお、国内においては急性膵炎および膵炎の悪化例が報告されている。

2) その他の副作用

以下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。

	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液			リンパ節腫脹
消化器	食欲不振 (6.37%)、 腹痛(6.37%)、 嘔気(12.10%)	下痢、嘔吐、便秘、鼓腸	消化不良、嚥下困難、口唇浮腫、舌浮腫、暖気、歯肉出血、直腸出血、口内潰瘍、胃炎
全身症状	頭痛(5.73%)	発熱、倦怠感	無力症、悪寒、感冒症状、背痛、胸痛、疲労感、体脂肪の再分布／蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)
肝臓		肝機能検査値異常 (AST(GOT)、ALT(GPT) 等の上昇)	
腎臓		頻尿、排尿障害、腎不全	無尿、多尿
筋骨格			筋肉痛、ミオパシー、関節痛
精神神経系		眩暈、傾眠	不眠症、手足のしびれ感、不安感、感覚異常、錯乱、筋痙攣、振戦、攣縮、痛覚過敏、うつ状態、情緒不安、神経過敏症、失神、健忘症、見当識障害、嘔声、ストレス反応、空間の広がり感
循環器			血管拡張、心筋症
呼吸器			呼吸困難、咳、鼻出血、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎
過敏症		発疹、痒痒感、蕁麻疹	瘡瘡
皮膚			発汗、体臭変化、爪・皮膚・口腔粘膜の色素沈着
その他		羞明	味覚倒錯、弱視、難聴、霧視、女性化乳房、高乳酸塩血症

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(解説)

消化器：

嘔気が二重盲検比較試験でプラセボ群に比較して高頻度に発現した³⁸⁾ 唯一の消化器毒性であり、より進行したHIV患者や高用量投与患者に高頻度に発現した。本剤100mg×5回/日投与時における無症候性HIV患者の嘔気発現率は約3%であった。また、嚥下障害、舌浮腫、暖気、鼓腸放屁、歯肉出血、直腸出血と口腔潰瘍が本剤投与患者に報告されているが、プラセボ群と同様の頻度であり、因果関係は明確ではない。

全身症状：

頭痛、発熱、倦怠感、無力症、寒気、感冒症状、胸痛の報告があるが、因果関係および機序は不明である。

肝臓：

血清AST(GOT)、LDH、Al-Pを含む肝機能検査値の上昇が本剤投与患者に報告されている。数例では、本剤投与開始後2～3週間以内に血清酵素が上昇し、投与中止で治療前値に戻り、再投与しても上昇しなかった。

腎臓：

腎毒性では、排尿障害、多尿、頻尿等があらわれることがある。

筋骨格：

筋肉痛が本剤投与患者の8%にみられ、二重盲検比較試験でもプラセボ群に比較しより高頻度に発現した³⁸⁾。通常足におこる重度の壊死性ミオパシー、多発性筋炎様の症候群が本剤投与患者にみられることがある。多くの場合、ミオパシーや多発性筋炎はジドブジン療法開始6.5～12ヵ月後におこり、筋肉痛、筋圧痛、筋脱力、体重減少、血清筋酵素（クレアチンキナーゼ、LDH）の上昇が特徴的である。多くの報告では、ミオパシーは投与中止1～2週間後に回復し、発現症候は6～8週間までに回復する。しかし、筋繊維の微小胞性変性を伴い、正常血清筋酵素、無痛性である壊死性、非炎症性ミオパシーが本剤非投与AIDS患者にも報告され、HIV感染にも関連があると思われる。本剤がγ-DNAポリメラーゼを阻害し、ミトコンドリアのDNA複製を阻害することで、異常ミトコンドリアを産生し、その結果筋細胞内でのエネルギー不足を起こす可能性が示唆される。HIV感染患者での本剤関連ミオパシーはミトコンドリアにおける本剤の直接的な毒性と免疫を介した機序の両方に起因すると考えられる。

精神神経系：

傾眠、眩暈、情緒不安、不眠が高用量投与患者に高頻度に見られる。二重盲検比較試験において、重度の頭痛と不眠のみがプラセボ投与群に比較してより高頻度に発現した神経毒性であった³⁸⁾。

因果関係の断定はなされていないが、易刺激性、うつ状態、認知能の低下、幻覚、多幸症、思考奔逸、妄想状態からなるそう症候群が報告されている。不安、錯乱、うつ病、神経過敏、失神、振戦、痛覚過敏等も報告されているが、明確な因果関係は確定していない。

循環器：

血管拡張があらわれることがある。

呼吸器：

呼吸困難、咳、鼻出血、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、嘔声があられることがある。

過敏症：

アナフィラキシーが1例報告されている。発熱、発疹、痒痒、嘔気、嘔吐、食欲不振、脱力感、錯乱、血清肝酵素上昇からなる過敏反応が数人に発現した。内臓合併症を伴わない、血管周囲の炎症を特徴とする白血球破砕性血管炎の報告もある。血管炎は発熱を伴い、過敏反応であると考えられる。

皮膚：

発汗、発疹が本剤投与患者に報告されているが、プラセボ投与患者にも発現しており、因果関係は明確に確定していない。

手足の指の爪の色素沈着がジドブジン投与患者にまれに報告されている⁴⁶⁾。HIV感染黒人患者に対する本剤投与開始2～6週間後において、手の爪の基底部に暗く青っぽい変色が明白となり、同様の変色が足の爪では4週間以上後で発現した。同様に茶～グレイの変色が本剤投与中の他の患者（白人数人を含む）に報告されている。数例では変色は爪全体に及び、また、帯状変色の報告もあった。本剤関連爪変色は白人やヒスパニックよりは黒人により高頻度に報告されている。爪変色の原因は不明である。びまん性の色素過沈着性皮膚斑や口腔粘膜の過度の色素沈着もまた、本剤投与中爪の色素沈着をおこした数例に報告されている。

その他：

聴力喪失、羞明等があらわれることがある。

(2) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常
一覧

<国内使用成績調査における成績> (再審査終了時)

対 象	期 間	承認時迄の 調 査	使用成績の 調査の累計	計
調 査 施 設 数		7	53	58
調 査 症 例 数		12	145	157
副 作 用 発 現 症 例 数*		11	65	76
副 作 用 発 現 件 数		26	165	191
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)		91.67	44.83	48.41
皮膚・皮膚付属器障害		0	4 (2.76)	4 (2.55)
蕁麻疹		0	1 (0.69)	1 (0.64)
癢 痒		0	1 (0.69)	1 (0.64)
発 疹		0	2 (1.38)	2 (1.27)
中枢・末梢神経系障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
めまい		0	2 (1.38)	2 (1.27)
視覚障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
羞 明		0	1 (0.69)	1 (0.64)
感覚・前庭障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
耳 鳴		0	1 (0.69)	1 (0.64)
その他の特殊感覚障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
味覚喪失		0	1 (0.69)	1 (0.64)
精神障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
傾 眠		0	1 (0.69)	1 (0.64)
消化管障害		4 (33.33)	25 (17.24)	29 (18.47)
胃腸出血		0	1 (0.69)	1 (0.64)
嘔 気		3 (25.00)	16 (11.03)	19 (12.10)
嘔 吐		1 (8.33)	6 (4.14)	7 (4.46)
下 痢		0	1 (0.69)	1 (0.64)
食欲不振		2 (16.67)	8 (5.52)	10 (6.37)
腹 痛		2 (16.67)	8 (5.52)	10 (6.37)
便 秘		0	1 (0.69)	1 (0.64)
鼓腸放屁		0	1 (0.69)	1 (0.64)
消化管障害		0	4 (2.76)	4 (2.55)
肝臓・胆管系障害		0	9 (6.21)	9 (5.73)
肝 炎		0	1 (0.69)	1 (0.64)
肝機能異常		0	3 (2.07)	3 (1.91)
AST(GOT)上昇 (血清)		0	4 (2.76)	4 (2.55)
ALT(GPT)上昇 (血清)		0	3 (2.07)	3 (1.91)
肝酵素上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
代謝・栄養障害		0	3 (2.07)	3 (1.91)
アルカリフォスファターゼ上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
LDH 上昇		0	1 (0.69)	1 (0.64)
高蛋白血症		0	1 (0.69)	1 (0.64)
心・血管障害 (一般)		0	1 (0.69)	1 (0.64)
心不全		0	1 (0.69)	1 (0.64)
赤血球障害		6 (50.00)	30 (20.69)	36 (22.93)
大球性貧血		0	2 (1.38)	2 (1.27)
貧 血		9 (75.00)	30 (20.69)	39 (24.84)
白血球・網内系障害		5 (41.67)	24 (16.55)	29 (18.47)
顆粒球減少 (症)		5 (41.67)	8 (5.52)	13 (8.28)
白血球減少 (症)		1 (8.33)	27 (18.62)	28 (17.83)
血小板・出血凝血障害		1 (8.33)	8 (5.52)	9 (5.73)
血小板血症		0	1 (0.69)	1 (0.64)
血小板減少 (症)		1 (8.33)	7 (4.83)	8 (5.10)
泌尿器系障害		0	2 (1.38)	2 (1.27)
腎機能異常		0	1 (0.69)	1 (0.64)
排尿障害		0	1 (0.69)	1 (0.64)
排尿頻度		0	1 (0.69)	1 (0.64)
一般的全身障害		1 (8.33)	13 (8.97)	14 (8.92)
頭 痛		0	9 (6.21)	9 (5.73)
発 熱		2 (16.67)	1 (0.69)	3 (1.91)
倦 怠 (感)		0	5 (3.45)	5 (3.18)

* 同一症例で複数回発現した場合にはその都度カウント (1987年9月18日～1993年9月17日)

<海外において実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験>^{注)}

1) 海外において実施された4種類の二重盲検比較試験

成人972例における副作用および臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に下表に示した^{47)~51)}。

副作用の種類	試験薬剤投与群				
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日) (n=86)
消化器	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
嘔気	29	26	33	32	22
下痢	22	32	18	22	23
嘔吐	12	9	13	13	10
消化不良	5	11	5	7	6
食欲不振	7	5	10	10	7
腹痛	11	—	9	—	—
痔核	2	7	2	2	8
腹部痙直	3	—	6	—	—
鼓腸放屁	3	5	5	3	2
精神神経系					
ニューロパシー	10	20	12	8	22
睡眠障害	7	17	11	12	8
うつ病	4	15	9	11	12
めまい	4	6	10	6	9
不安感	6	9	4	6	8
感情障害	<1	5	2	2	0
血液					
平均赤血球容積(MCV)増加	53	52	30	40	8
赤血球減少	48	20	32	43	13
好中球減少	30	37	32	33	37
ヘマトクリット値減少	28	11	22	29	17
ヘモグロビン減少	25	14	19	27	17
白血球減少	32	26	22	24	20
血小板減少	7	20	7	9	17
リンパ節症	5	17	9	7	12
リンパ球減少	5	7	8	6	30
貧血	4	0	4	5	3
肝臓					
LDH上昇	24	27	25	24	48
AST (GOT) 上昇	24	24	20	19	33
ALT (GPT) 上昇	18	18	20	19	25
ビリルビン値上昇	9	5	8	8	5
Al-P上昇	6	7	7	5	15
腎臓					
血中尿酸上昇	9	5	7	8	8
血清クレアチニン上昇	4	7	3	2	1

— : データ無し

注) 外国人における成績

副作用の種類	試験薬剤投与群				
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日) (n=86)
全身症状	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
頭痛	27	40	35	29	34
倦怠感・疲労	23	33	27	23	35
体温調節障害	12	14	10	13	14
疼痛	2	7	3	4	7
呼吸器					
鼻炎	11	24	20	13	19
咳	13	16	18	17	26
咽頭痛	10	6	9	12	14
気管支炎	5	5	10	5	6
副鼻腔炎	7	9	7	7	5
耳管炎	<1	7	2	2	3
呼吸障害	3	5	6	4	3
上気道炎	2	5	5	4	3
筋骨格					
骨痛・筋肉痛	10	28	12	14	22
筋肉痛	6	8	8	3	12
筋痙直	3	5	2	3	8
関節痛	5	6	5	5	7
過敏症					
アレルギー反応	<1	5	1	2	8
皮膚					
皮疹	6	10	9	6	15
発汗	7	9	8	6	7
湿疹	<1	9	2	2	2
瘡瘡・毛嚢炎	4	7	7	3	12
痒痒	5	5	3	3	13
皮膚炎	2	5	3	2	0
その他					
CK(CPK)上昇	25	37	30	28	42
重炭酸塩低下	29	29	28	33	39
血糖値上昇	21	27	30	23	26
トリグリセライド上昇	23	27	24	23	25
血糖値低下	12	18	17	21	23
総蛋白低下	21	18	18	15	12
重炭酸塩上昇	6	17	12	10	8
血清コレステロール上昇	4	17	12	8	13
総蛋白上昇	14	16	12	13	30

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用および臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

2) HIV感染症に対するジドブジンとジダノシンまたはザルシタビンの併用療法とジドブジン単独投与の無作為二重盲検比較試験 (Delta 試験)⁶⁾

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果 2) の試験 (P. 7) の結果、ジドブジン単独群に比較して、ジダノシンの併用またはザルシタビンの併用による新たな副作用の発現は認められなかった。

3) エイズ患者または進行したARC患者におけるジドブジンの投与量変更に関する臨床試験⁷⁾

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果 3) の試験 (P. 7) の結果、副作用発現頻度について、両群間に差は認められなかった。

副作用発現頻度

		2回投与群 (n = 162)	6回投与群 (n = 158)
貧血	Hgb < 8.0g/dL	14%	16%
好中球減少	< 1000/mm ³	42%	42%
嘔気		15%	18%
頭痛		12%	11%
無力症		6%	5%
筋肉痛		1%	5%
嘔吐		4%	4%

4) エイズ患者に対するジドブジンの減量投与方法による無作為割り付け試験⁸⁾

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果 4) の試験 (P. 7) の結果、低用量群ではジドブジンによる副作用のため投与中止した症例は77例と少なかった。貧血および好中球減少の発現率は低用量群は29% (77/262)、37% (96/262) で高用量群の39% (101/262)、51% (134/262) に比べ低かったが、頭痛の発現率は高用量群の68% (177/262) に比べ低用量群78% (205/262) で高かった。その他の副作用発現率に両群間で差は認められなかった。

5) 無症候性HIV感染症における二重盲検比較試験⁹⁾

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (1) 臨床効果 5) の試験 (P. 8) の結果、貧血および好中球減少の発現率はそれぞれジドブジン500mg/日群1.1% (5/453)、1.8% (8/453)、同1500mg/日群6.4% (29/457)、6.4% (29/457)、プラセボ群0.2% (1/428)、1.6% (7/428) であった。ジドブジンを投与した群において、有意に発現率の高い副作用は無力症、頭痛、倦怠感、食欲不振、便秘、嘔気、嘔吐、めまいであった。

<国内の臨床試験での副作用発現状況>¹¹⁾

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 比較試験<参考 国内での成績> (P. 8) の結果、副作用は42例中30例 (71.4%) に発現した。発現した副作用の多くは赤血球数の減少等の軽度の臨床検査値異常であった。

(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

<国内使用成績調査における成績> (再審査終了時)

*同一症例で複数回発現した場合にはその都度カウント

要 因		調査症例数	副作用発現症例数*	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
性別	男性	140	63	163	45.00
	女性	5	2	2	40.00
年齢別	～20歳	50	15	43	30.00
	21～44歳	83	44	109	53.01
	45歳～	12	6	13	50.00
使用理由別	AIDS	36	21	64	58.33
	合併症なし	0	0	0	0.00
	合併症あり	36	21	64	58.33
	症候性HIV感染症	37	18	46	48.65
	合併症なし	2	1	1	50.00
	合併症あり	35	17	45	48.57
	無症候性HIV感染症	55	21	39	38.18
	合併症なし	9	6	18	66.67
	合併症あり	46	15	21	32.61
	その他	17	5	16	29.41
	合併症なし	2	1	1	50.00
	合併症あり	15	4	15	26.67
使用期間別(日)	≤30	144	23	48	15.97
	≤90	129	22	35	17.05
	≤180	118	8	30	6.78
	180<	98	6	33	6.12
	不明	1	6	19	600.00
年齢・一日平均投与量別(mg/日)	≤400	115	45	98	39.13
	～20歳	44	12	26	27.27
	21～44歳	61	29	63	47.54
	45歳～	10	4	9	40.00
	400< ≤800	25	15	53	60.00
	～20歳	5	2	16	40.00
	21～44歳	18	11	33	61.11
	45歳～	2	2	4	100.00
	800< ≤1200	5	5	14	100.00
	～20歳	1	1	1	100.00
	21～44歳	4	4	13	100.00
	45歳～	0	0	0	0.00
年齢・総投与量別(g/日)	≤10	144	23	46	15.97
	～20歳	49	3	6	6.12
	21～44歳	83	17	35	20.48
	45歳～	12	3	5	25.00
	≤50	132	26	47	19.70
	～20歳	49	7	9	14.29
	21～44歳	74	17	34	22.97
	45歳～	9	2	4	22.22
	≤100	104	6	22	5.77
	～20歳	44	3	7	6.82
	21～44歳	53	2	13	3.77
	45歳～	7	1	2	14.29
	100<	71	4	31	5.63
	～20歳	31	0	15	0.00
	21～44歳	38	4	15	10.53
	45歳～	2	0	1	0.00
	不明	1	6	19	600.00
	～20歳	1	2	6	200.00
21～44歳	0	4	12	0.00	
45歳～	0	0	1	0.00	

要 因		調査症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率 (%)
併 用 薬 剤 別	無	48	12	26	25.00
	有	95	51	132	53.68
	抗エイズ薬	3	0	0	0.00
	免疫調節薬	43	25	72	58.14
	化学療法剤	51	29	84	56.86
	抗生物質	33	22	68	66.67
	その他	59	35	102	59.32
不 明	2	2	7	100.00	
併 用 療 法 別	無	117	49	115	41.88
	有	27	15	46	55.56
	不明	1	1	4	100.00
合 併 症 別	無	75	27	55	36.00
	有	70	38	110	54.29
	日和見感染症	49	29	86	59.18
	悪性腫瘍	2	2	5	100.00
その他	44	22	64	50.00	
C D 4 数 別	<100	34	17	55	50.00
	100≤	67	28	58	41.79
	不明	44	20	52	45.45
特 異 体 質	無	129	58	141	44.96
	有	16	7	24	43.75
総 症 例		145	65	165	44.83

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」の項および「(1) 副作用の概要 2) その他の副作用 過敏症」の項参照

9. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝され腎臓から排泄されるが、高齢者では肝機能又は腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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。[本剤はヒト胎盤を通過する。出生児の血漿中ジドブジン濃度は、分娩時の母親の血漿中濃度と同じであることが報告されている⁵²⁾。また、本剤が胎児臍帯血白血球のDNAに取り込まれたという報告がある⁵³⁾。ラットの受胎能及び一般生殖能試験(50、150、450mg/kg/日、1日2回投与)では、中及び高用量群に胎児吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。また、サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害(心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー)が認められたとの報告がある⁵⁴⁾。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたジドブジン(200mg、単回投与)は、ヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じであることが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立されていないので、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。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ (8) 小児等における薬物動態」の項参照)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

小児と成人で50gまでの過量投与の報告があるが、いずれも致死的なものではなかった。これらに共通してみられたのは自発性または誘発性の嘔気・嘔吐であった。血液学的変動は一過性であり重度なものではなかった²⁸⁾。

[症状] 数例に頭痛、めまい、嗜眠、錯乱等の非特異的な中枢神経系症状が発現した。35歳の男性が36g服用し、その3時間後に本剤によると考えられる大発作が発現した報告があり、本剤以外の原因は同定できなかった。全例とも、永続する後遺症もなく回復した。

[処置] 本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はないため、処置は患者の症状に応じて一般的対症療法を行う。過量投与直後で嘔吐が発現していない場合には、薬剤の吸収を阻害する処置（胃洗浄、活性炭吸着等）を行う。輸液や呼吸管理等の処置も患者の状態により必要であれば行う。血液透析や腹膜透析では本剤はほとんど除去されず効果は期待できない。

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項目等）

運転行為または機械操作能に対する本剤の影響を検討した試験は実施されていない。さらに、そのような行動に対する有害な影響は、本剤の薬理作用からは予測できない。しかしながら、患者の運転能または機械操作能を考慮する場合には、患者の臨床状態および本剤の有害事象の特徴に留意すること⁵⁵⁾。

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）。

15. その他の注意

(1) *in vitro*の試験において、アスピリン、インドメタシン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が本剤のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある⁵⁶⁾。

(2) がん原性試験で試験末期に雌動物に腔腫瘍が発生したとの報告がある。[マウス（20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与）及びラット（80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与）におけるがん原性試験で、腔扁平上皮癌（マウス高用量群 5/60、ラット高用量群 2/60）が認められた⁵⁷⁾。]

(3) マウスにおける経胎盤曝露によるがん原性試験で次の報告がある。

1) 最大耐量（420mg/kg/周産期体重）を妊娠12～18日（妊娠中～末期）に投与された母動物からの出生児において、出生1年後、肺、肝及び雌性生殖器の腫瘍発生率の増加が認められた⁵⁸⁾。

2) 母動物に最高40mg/kgを妊娠10日から分娩を経て離乳まで投与した。引き続き離乳後は出生児に同量を生後24ヵ月まで投与したところ、投与期間末期に腔扁平上皮癌が認められた。この成績は上記（2）のがん原性試験で認められた腫瘍の発生率及び発生時期と同様であっ

た⁵⁹⁾。

(4) 本剤の変異原性について次の報告がある。

- 1) Ames 試験では変異原性は認められなかったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において弱い変異原性を示し、*in vitro*の細胞形質転換試験において陽性を示した⁵⁷⁾。
- 2) ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では染色体の損傷は認められなかったが、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で染色体異常誘発作用が認められた⁵⁷⁾。また、11人のAIDS患者の末梢血リンパ球において、本剤服用患者は非服用患者と比較して染色体異常頻度が高かったとの報告がある⁶⁰⁾。
- 3) 本剤が成人AIDS患者の白血球のDNA及びその胎児臍帯血白血球のDNAに取り込まれたとの報告がある⁵³⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、抗炎症、鎮痛、利尿、溶血性および蛋白凝固に対する作用をマウス、ラット、イヌ、ネコ、モルモットおよびウサギを用いて検討した結果、ジドブジンの薬理作用は軽微なものであった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路	静脈内		経口	
	♂	♀	♂	♀
マウス	>750	>750	3,568	3,062
ラット	>750	>750	3,084	3,683

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットにおける経口投与3ヵ月試験 (56、167、500mg/kg/日、1日2回投与) では異常は認められなかった。最大無影響量は167mg/kg/日と考えられる⁶¹⁾。
- 2) サルにおける経口投与3ヵ月試験 (35、100、300mg/kg/日、1日2回投与) では、全投与群に貧血 (赤血球数、ヘモグロビンの減少等) がみられたが、休薬により回復した。高用量でも死亡は認められず、最大無影響量は35mg/kg/日以下と考えられる⁶¹⁾。
- 3) ラットにおける経口投与6ヵ月試験 (50、150、500mg/kg/日、1日2回投与) の高用量および12ヵ月試験 (50、150、450mg/kg/日、1日2回投与) の中および高用量群に貧血が認められたが、休薬により回復した。最大無影響量は150mg/kg/日 (6ヵ月試験)、50mg/kg/日 (12ヵ月試験) と考えられる。
- 4) サルにおける経口投与6ヵ月および12ヵ月試験 (いずれも35、100、300mg/kg/日、1日2回投与) で全投与群に貧血がみられ、骨所見における変化および末梢赤血球の形態異常率の軽度増加が観察されたが、高用量でも死亡は認められなかった。最大無影響量は35mg/kg/日以下と考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットおよびウサギの器官形成期に投与を行った催奇形性試験 (ラット125、250、500mg/kg/日、ウサギ50、150、500mg/kg/日、1日2回投与) では催奇形作用は認められなかった⁶¹⁾。
- 2) ラットの受胎能および一般生殖能試験 (50、150、450mg/kg、1日2回投与) では、中および高用量群に胎児吸収率の増加、高用量群に胎児平均体重の減少がみられた。ラットの周産期および授乳期試験では、異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性試験

マウス (20、30、40mg/kg/日、1日1回経口投与) およびラット (80、220、300mg/kg/日、1日1回経口投与) における試験では、雌動物で試験末期に腔扁平上皮癌 (マウス高用量群 5/60、ラット高用量群 2/60) が認められた。

2) 変異原性試験

Ames 試験では陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では高濃度（4000および5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で弱い作用が認められた。染色体異常試験では、*in vitro*（ヒトリンパ球）試験では3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で作用が認められたが、*in vivo*（ラット静脈内）試験では300mg/kgまで陰性であった。マウス BALB/c-3T3細胞を用いた細胞形質転換試験においては0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で作用が認められた⁶¹⁾。

3) 組織障害性

各種細胞系で、各濃度のジドブジンと48～72時間培養し、細胞増殖抑制および細胞生存率を指標とした正常細胞に対するジドブジンの作用を調べた結果、ヒト線維芽細胞およびヒトリンパ球系細胞の各種細胞系では、細胞8402（ヒトTリンパ球）に対するジドブジンのID₅₀値がかなり低かった以外は、53.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （200 μM ）より高値を示した。すなわち、ジドブジンは高濃度でなければ、正常細胞に影響を及ぼさないことが示された。

4) 溶血性

*in vitro*でジドブジン溶液（2mg/mL、0.14mLおよび20mg/mL、0.06mL）に50%赤血球懸濁液4.0mLを添加して60分間インキュベートしたが無作用であった。

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	有効期間：5年（包装に使用期限を表示）
2. 貯法・保存条件	遮光した気密容器、室温保存
3. 薬剤取り扱い上の注意点	1. 注意－医師等の処方せんにより使用すること。 2. 本剤は劇薬である。
4. 承認条件	なし
5. 包装	レトロビルカプセル100mg100カプセル（10カプセル×10）PTP
6. 同一成分・同効薬	<p><同一成分> コンビビル配合錠（ただし、他成分（ラミブジン）との配合剤：HIV感染症治療薬）</p> <p><同効薬> 核酸系逆転写酵素阻害薬：ジダノシン、ラミブジン、 サニルブジン（スタブジン）、アバカビル硫酸塩、 テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビン 非核酸系逆転写酵素阻害薬：ネビラピン、エファビレンツ、 デラビルジン メシル酸塩、エトラビリン プロテアーゼ阻害薬：インジナビル硫酸塩エタノール付加物、 サキナビル メキル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、 ロピナビル、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、 ダルナビル エタノール付加物 インテグラーゼ阻害薬：ラルテグラビルカリウム 侵入阻害薬（CCR5阻害薬）：マラビロク</p>
7. 国際誕生年月日	1987年3月（米国・英国）
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	1987年9月18日[16200AMY0029700] 1999年1月20日[21100AMZ00044000]（製造承認取得） 2007年3月22日[21900AMX00752000]（販売名変更）
9. 薬価基準収載年月日	1987年10月19日 2007年6月15日（販売名変更）
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	1990年8月20日[効能・効果追加および用法・用量変更] 1998年8月24日[効能・効果および用法・用量変更]
11. 再審査結果、再評価結 果公表年月日及びその 内容	薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。 [再審査結果通知年月日：1994年12月7日]
12. 再審査期間	6年間 [調査期間：1987年9月18日～1993年9月17日（終了）]

- | | |
|---------------------------|---|
| 13. 長期投与の可否 | 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。 |
| 14. 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | 6250001M1020
(参考) HOT (9桁) 番号 111417102
レセプト電算コード 620005140 |
| 15. 保険給付上の注意 | HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。 |

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン(<http://www.acc.go.jp/kenkyu/guideline/guideline.htm>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) Kimura, T., et al. : *Intern. Med.*, **31** (7), 871-876 (1992)
- 5) Staszewski, S., et al. : *AIDS*, **11** (4), 477-483 (1997)
- 6) Delta Coordinating Committee : *Lancet*, **348** (9023), 283-291 (1996)
- 7) Shepp, D. H., et al. : *J. Acquired Immun Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*, **15** (4), 283-288 (1997)
- 8) Fischl, M. A., et al. : *N. Engl. J. Med.*, **323** (15), 1009-1014 (1990)
- 9) Volberding, P. A., et al. : *N. Engl. J. Med.*, **322** (14), 941-949 (1990)
- 10) Yarchoan, R., et al. : *Lancet*, 575-580 (1986)
- 11) 木村 哲 ほか : 化学療法領域, **14**, 1419-1432 (1998)
- 12) Furman, P. A., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83** (21), 8333-8337 (1986)
- 13) Nakashima, H., et al. : *Journal of Virological Methods*, **29** (2), 197-208 (1990)
- 14) Ruprecht, R. M., et al. : *Nature*, **323** (6087), 467-469 (1986)
- 15) Johnson, V. A., et al. : *J Infect Dis*, **164**, 646-655 (1991)
- 16) St Clair, M. H., et al. : *J Acquir Immune Divc Syndr Hum Retrovirol*, **10** (Suppl2), S83-S91 (1995)
- 17) Hooker, D. J., et al. : *J Virol*, **70**, 8010-8018 (1996)
- 18) Kellam, P., et al. : *J Gen Virol*, **75**, 341-351 (1994)
- 19) Schinazi, R. F., et al. : *International Antiviral News*, **8**, 65-91 (2000)
- 20) Iversen, A. K. N. et al. : *J Virol*, **70**, 1086-1090 (1996)
- 21) Winters, M. A. et al. : *J Clin Invest*, **102**, 1769-1775 (1998)
- 22) De Antoni, A. et al. : *J Infect Dis*, **176**, 899-903 (1997)
- 23) Larder, B. A. et al. : *Science*, **269**, 696-699 (1995)
- 24) Unadkat, J. D., et al. : *AIDS*, **4** (3), 229-232 (1990)
- 25) Sahai, J., et al. : *Br. J. Clin., Pharmacol.*, **33**, 657-660 (1992)
- 26) Barry, M. G., et al. : *AIDS*, **10** (12), 1361-1367 (1996)
- 27) Acosta, E. P., et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 251-262 (1996)
- 28) RETROVIR Tablets, Capsules, Syrup PDR 57 版 (2003)
- 29) Luzier, A., et al. : *Antiviral Res.*, **21**, 267-280 (1993)
- 30) ZIDOVUDINE USP DI 18 版 (1998)
- 31) Stagg, M. P., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51** (6), 668-676 (1992)
- 32) Wilde, M. I., et al. : *Drugs*, **46** (3), 515-578 (1993)
- 33) Sahai, J., et al. : *J. Infect. Dis.*, **169**, 1103-1107 (1994)
- 34) NORVIR PDR 52 版 (1998)
- 35) Burger, D. M., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37** (7), 1426-1431 (1993)
- 36) Burger, D. M., et al. : *Pharm. Weekbl.*, **126** (19), 454-461 (1991)
- 37) Zidovudine AHFS Drug Information (1998)
- 38) Richman, D. D., et al. : *N. Engl. J. Med.*, **317**, 192-197 (1987)
- 39) Snower, D. P., et al. : *Am. J. Clin. Pathol*, **99**, 57-60 (1993)
- 40) Cohen, H., et al. : *AIDS*, **3**, 177-178 (1989)
- 41) Calabrese, L. H., et al. : *Ann. Intern. Med.*, **107** (5), 691-692 (1987)
- 42) Maslo, C., et al. : *La Presse Medicale*, **23** (16), 717 (1994)
- 43) Chattha, M. D., et al. : *Ann. Intern. Med.*, **118** (1), 37-39 (1993)
- 44) Freiman, J. P., et al. : *AIDS*, **7**, 379-385 (1993)
- 45) Kahn, J. O., et al. : *N. Engl. J. Med.*, **327** (9), 581-587 (1992)
- 46) Rahav, G., et al. : *Scand. J. Infect. Dis.*, **24**, 557-561 (1992)
- 47) Eron, J. J., et al. : *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1662-1669 (1995)

- 48) Katlama, C., et al. : *JAMA*, **276** (2), 118-125 (1996)
- 49) Bartlett, J. A., et al. : *Ann. Intern. Med.*, **125**, 161-172 (1996)
- 50) Staszewski, S., et al. : *JAMA*, **276** (2), 111-117 (1996)
- 51) エピビル錠添付文書(2005年5月改訂)、グラクソ・スミスクライン株式会社
- 52) O'Sullivan, M. J., et al. : *Am J Obstet Gynecol*, **168**, 1510-1516 (1993)
- 53) Olivero, O. A., et al. : *AIDS*, **13**, 919-925 (1999)
- 54) Gerschenson, M., et al. : *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **16** (7), 635-644 (2000)
- 55) RETROVIR CAPSULES AND SYRUP ABPI COMPENDIUM DATA SHEET(1998-1999)
- 56) Sim, S. M., et al. : *Br. J. Clin. Pharmac.*, **32**, 17-21 (1991)
- 57) Ayers, K. M., et al. : *Fundam Appl. Toxicol*, **32**, 148-158 (1996)
- 58) Diwan B. A., et al. : *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **161** (1), 82-99 (1999)
- 59) Ayers, K. M., et al. : *Fundam. Appl. Toxicol*, **38**, 195-198 (1997)
- 60) Shafik, H. M., et al. : *Antiviral Res*, **16**, 205-212 (1991)
- 61) Ayers, K. M., et al. : *Am. J. Med.*, **85** (Suppl2A), 186-188 (1988)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	承認日	発売年月日
イギリス	1987年 3月 3日	1987年 4月 1日
アメリカ	1987年 3月 19日	1987年 4月 1日
ドイツ	1987年 4月 29日	1987年 5月 18日
フランス	1987年 3月 13日	1987年 5月 1日
ベルギー	1987年 4月 6日	1987年 5月 1日
デンマーク	1987年 4月 3日	1987年 6月 1日
イタリア	1987年 7月 13日	1987年 7月 17日
オランダ	1987年 4月 7日	1987年 4月 7日
スペイン	1987年 6月 8日	1987年 6月 8日
アイルランド	1987年 6月 8日	1987年 6月 8日
スウェーデン	1987年 5月 8日	1987年 6月 1日
カナダ	1990年 10月 17日	1990年 11月 1日

* 米国における承認状況

(剤形・規格) 100mg カプセル、300mg 錠、ジドブジン 50mg/5mL を含有するシロップ (240mL) (この他、ジドブジン 10mg/mL を含有する点滴静注用注射剤 (20mL))

(効能効果) 他の抗 HIV 薬との併用による HIV 感染症の治療、HIV 母子感染予防

(用法用量) 成人：他の抗 HIV 薬との併用により 600mg/日 を分割投与する。
 小児：6 週齢～12 歳の小児患者に対して、他の HIV 薬との併用により、 160 mg/m^2 を 8 時間毎に投与する。
 (480mg/m²/日投与。ただし、1 日用量として 200mg × 3 回を超えないこと。)

HIV 母子感染予防：妊婦 (>妊娠 14 週) およびその新生児

母 親：陣痛開始まで、100mg を 1 日 5 回、経口的に投与する。陣痛から分娩までは、レトロビル 2mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与し、臍帯をクランプするまで 1mg/kg/h を静脈内持続注入する。

新生児：出生後 12 時間以内に、2mg/kg の 6 時間毎の経口投与を開始し、生後 6 週間まで継続する。経口投与が不可能な新生児には、6 時間毎にレトロビル 1.5mg/kg を 30 分以上かけて静脈内投与する。

用量調節：重大な貧血 (ヘモグロビン 7.5g/dL 未満または投与前値の 25% 以上の減少) および/または重大な好中球減少 (顆粒球 750/mm³ 未満または投与前値からの 50% 以上の減少) が発現時には、骨髓回復を示す確証が得られるまで、休薬が必要ことがある。重篤でない貧血または好中球減少発現時には、減量が適切である。著明な貧血まで至った患者では、用量調節をしても輸血の必要がある場合がある。投与中止後に骨髓回復がみられた場合は、血液学的指標および患者の忍容性に応じて、エポエチン α 等の投

与を行いつつ、投与を再開することが適切であろう。

透析患者：血液透析患者または腹膜透析患者では、100mgを6～8時間毎の投与を推奨する。

肝機能障害者：軽度～中等度の肝機能障害および肝硬変患者における推奨投与量に関するデータは十分ではない。ジドブジンは主に肝で代謝を受けるため、肝機能障害者に対する投与時には、用量を下げる必要があるかもしれない。このような症例に対する投与時には、肝機能検査を頻回に行う必要がある。

(下線部は、本邦の承認事項とは異なる。)

<資料請求・問い合わせ先>

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525（9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く）

FAX：0120-128-525（24時間受付）

製造販売元

ヴィーブヘルスケア株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル