

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（2013年）に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗ウイルス化学療法剤
ジドブジンカプセル
別名：アジドチミジン， AZT

レトロビルカプセル100mg

Retrovir Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中日局ジドブジン100mg含有
一般名	和名：ジドブジン 洋名：Zidovudine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1987年11月 2日
開発・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-128-525（24時間受付） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/medical/medical.html

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	9
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	10
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	11
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	12
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	12
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	12
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	13
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	13
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	13
(2) 溶解性	5		
(3) 吸湿性	5	VII. 薬物動態に関する項目	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	1. 血中濃度の推移・測定法	14
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(6) 分配係数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	14
(7) その他の主な示性値	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 中毒域	15
3. 有効成分の確認試験法	6	(5) 食事・併用薬の影響	15
4. 有効成分の定量法	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	15
IV. 製剤に関する項目	7	2. 薬物速度論的パラメータ	16
1. 剤形	7	(1) 解析方法	16
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	16
(2) 製剤の物性	7	(3) バイオアベイラビリティ	16
(3) 識別コード	7	(4) 消失速度定数	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	7	(5) クリアランス	16
2. 製剤の組成	7	(6) 分布容積	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(7) 血漿蛋白結合率	16
(2) 添加物	7	3. 吸収	17
(3) その他	7	4. 分布	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(1) 血液-脳関門通過性	17
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(3) 乳汁への移行性	17
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(4) 髄液への移行性	17
7. 溶出性	8	(5) その他の組織への移行性	17
8. 生物学的試験法	8	5. 代謝	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	18
11. 力価	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18	X. 管理的事項に関する項目	38
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18	1. 規制区分	38
6. 排泄	18	2. 有効期間又は使用期限	38
(1) 排泄部位及び経路	18	3. 貯法・保存条件	38
(2) 排泄率	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
(3) 排泄速度	18	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	38
7. トランスポーターに関する情報	19	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	38
8. 透析等による除去率	19	(3) 調剤時の留意点について	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20	5. 承認条件等	38
1. 警告内容とその理由	20	6. 包装	38
2. 禁忌内容とその理由	20	7. 容器の材質	38
3. 効能又は効果に関連する注意 とその理由	20	8. 同一成分・同効薬	39
4. 用法及び用量に関連する注意 とその理由	20	9. 国際誕生年月日	39
5. 重要な基本的注意とその理由	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21	11. 薬価基準収載年月日	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	39
(2) 腎機能障害患者	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
(3) 肝機能障害患者	22	14. 再審査期間	39
(4) 生殖能を有する者	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
(5) 妊婦	22	16. 各種コード	40
(6) 授乳婦	22	17. 保険給付上の注意	40
(7) 小児等	23	X I. 文献	41
(8) 高齢者	23	1. 引用文献	41
7. 相互作用	23	2. その他の参考文献	42
(1) 併用禁忌とその理由	23	X II. 参考資料	43
(2) 併用注意とその理由	24	1. 主な外国での発売状況	43
8. 副作用	25	2. 海外における臨床支援情報	45
(1) 重大な副作用と初期症状	25	(1) 妊婦に関する海外情報	45
(2) その他の副作用	27	(2) 小児等に関する記載	46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	X III. 備考	48
10. 過量投与	34	その他の関連資料	48
11. 適用上の注意	34		
12. その他の注意	35		
(1) 臨床使用に基づく情報	35		
(2) 非臨床試験に基づく情報	35		
IX. 非臨床試験に関する項目	36		
1. 薬理試験	36		
(1) 薬効薬理試験	36		
(2) 副次的薬理試験	36		
(3) 安全性薬理試験	36		
(4) その他の薬理試験	36		
2. 毒性試験	36		
(1) 単回投与毒性試験	36		
(2) 反復投与毒性試験	36		
(3) 生殖発生毒性試験	36		
(4) その他の特殊毒性	37		

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及び毒性、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及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。静脈内投与及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250mg1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及び重症の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200mg1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、非臨床試験及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及び用法用量は、

[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及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 例及び臨床効果未記載 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 (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. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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。(「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) 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 (AZTTP) となる。AZTTP は HIV のウイルス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の代りにウイルス 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。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) *In vitro* において、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強く、選択性の高い抗ウイルス作用を示す。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (4) 成人 HIV 感染患者に経口投与後の半減期は約 1 時間である。ジドブジンは吸収後、主にグルクロン酸抱合体 (GZDV) に速やかに代謝される。また、排泄部位は腎であり、HIV 感染患者に経口投与後の未変化体及び GZDV の尿中排泄率はそれぞれ 14.3% 及び 75.2% である。(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄」の項参照)
- (5) 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)
重大な副作用として、重篤な血液障害 (再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少)、うっ血性心不全、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)、てんかん様発作、膵炎が報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照)

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”及びウイルスの“vir”から命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジドブジン（JAN）

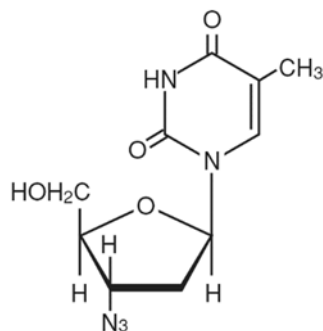
(2) 洋名（命名法）

Zidovudine（JAN、INN、USAN、BAN）

(3) ステム

-vudine：抗腫瘍薬；抗ウイルス薬

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）

Ⅱ. 名称に関する項目

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. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) 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：約 124℃

(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。

光によって分解する。

2. 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	含量の低下及び類縁物質 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ィー (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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

4. 有効成分の定量法


液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

白色（不透明）の硬カプセル剤

識別コード	外形	重量
GSYJU		280mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

GSYJU

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1 カプセル中に日局ジドブジン 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) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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 (°C)	湿度 (%RH)	光			
加速試験	40	75	暗所	6 カ月間	褐色ブリスター +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	褐色ブリスター	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		

5. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
該当資料なし
7. 溶出性
該当資料なし
8. 生物学的試験法
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
薄層クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー
11. 力価
該当しない
12. 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。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない
14. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 無症候性ヒト免疫不全ウイルス（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。
- 5.2 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。[7.1、9.1.2 参照]
- 5.3 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。
- 5.4 投与前 CD4 リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以上の HIV 感染症患者については、有効性及び安全性は確認されていない。

2. 用法及び用量

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 $500\sim 600\text{mg}$ 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[2.1、5.2、9.1.1-9.1.3 参照]
- 7.2 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。
- 7.3 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。
- 7.4 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。[18.3 参照]
- 7.5 血液透析又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。[9.2.1 参照]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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/mm³ 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>

<外国人における成績>

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 つの無作為化、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 日 3 回にラミブジン 1 回 150mg 又は 300mg 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 日 3 回の単独投与又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。

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（ $p = 0.003$ ）。

5) Staszewski S, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (4) : 477-483.

2) HIV 感染症に対するジドブジンとジダノシン又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/mm³ 以上のエイズ患者並びに 350/mm³ 以下の症候性、無症候性 HIV 感染症患者 2124 例を対象とした無作為化、二重盲検比較試験において、ジドブジン 1 回 200mg 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 日 2 回を併用（ジダノシン併用群 718 例）、又は、ジドブジンにザルシタピン 1 回 0.75mg 日 3 回を併用（ザルシタピン併用群 706 例）で、30 ヶ月間（中間値）投与した。ジダノシン併用群及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 ヶ月以上の患者 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、ジダノシン併用群及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（ $p < 0.001$ 、 $p = 0.008$ ）。

6) Delta Coordinating Committee : Lancet. 1996 ; 348 (9023) : 283-291.

3) エイズ患者又は進行した 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

エイズ患者及び進行性 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）又は 1 回 100mg を 1 日 6 回 4 時間毎（6 回投与群 158 例）で 48 週間投与した。死亡症例数及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。

死亡症例数及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
CD4 リンパ球増加量 (/mm ³)	22 (最高値、第 4 週) ^{注1)}	29 (最高値、第 8 週) ^{注1)}

注 1) 両群共に 16~24 週の間にはベースラインまで減少し、以降更に減少した。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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⁷⁾

エイズ患者 524 例を対象とした無作為化、非盲検比較試験において、ジドブジン 1 回 250mg を 1 日 6 回 4 時間毎（高用量群 262 例）又は 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 ヶ月間（中間値）投与した。追跡調査を行った 32.5 ヶ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 ヶ月）、27%（24 ヶ月）、低用量群 63%（18 ヶ月）、34%（24 ヶ月）であり、低用量群においても有効性を認めた。

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。貧血及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）が高かった。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。

7) Fischl M A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 323 (15) : 1009-1014.

5) 無症候性 HIV 感染症における二重盲検比較試験⁸⁾

無症候性 HIV 感染患者（投与前 CD4 リンパ球数 500/mm³以下）1338 例を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（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 又は 300mg、又はプラセボを 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 又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 リンパ球数及び血清中 p24 抗原量にも効果がみられた。

貧血及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。

8) Volberding P A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 322 (14) : 941-949.

(3) 臨床薬理試験

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>

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。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(4) 探索的試験

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 ヶ月以上投与した。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) Kimura T, et al. : Intern Med. 1992 ; 31 (7) : 871-876.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「上記 (2) 臨床効果

3) エイズ患者又は進行した 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

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」の項参照

2) 比較試験

「上記 (2) 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

2) HIV 感染症に対するジドブジンとジダノシン又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)

5) 無症候性 HIV 感染症における二重盲検比較試験」の項参照

<参考 国内での成績>⁹⁾

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 例及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) 及びラミブジン (300mg/日) を 24 週間経口投与した。有効性評価対象症例 37 例での臨床評価の概要は次のとおりである。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 1.6 log₁₀copies/mL 減少し、その後は 0.7~1.2 log₁₀copies/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。

9) 木村 哲 ほか : 化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1419-1432.

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (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

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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：ラミブジン、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、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジドブジンは HIV 感染細胞内でリン酸化され、活性型の三リン酸化体となる。ジドブジン三リン酸化体はデオキシチミジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 鎖に取り込まれて、DNA 鎖伸長を停止させることにより HIV の複製を阻害する。また、HIV 逆転写酵素を競合的に阻害する。ジドブジン三リン酸化体の 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 倍高く、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 IC₅₀ 値は 267µg/mL (1000µM))¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

- ジドブジンの HIV に対する *in vitro* における IC₅₀ 値は、CD4 リンパ球系細胞を用いた系では 0.13µg/mL (0.49µM) 以下であった¹¹⁾。
- In vitro* でジドブジンとアバカビル、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 との相加又は相乗作用が認められた。
- 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することにより、平均脾臓重量、脾臓細胞感染率、及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¹²⁾。

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 及び 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^{13)、14)}。

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¹⁵⁾。

また、62、75、77、116 及び 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剤に対し多剤耐性を示す^{16)~18)}。

なお、*in vitro* において、ジドブジン耐性臨床分離株にラミブジン耐性変異を導入すると、ジドブジンに対する感受性は回復することが確認されている。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¹⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

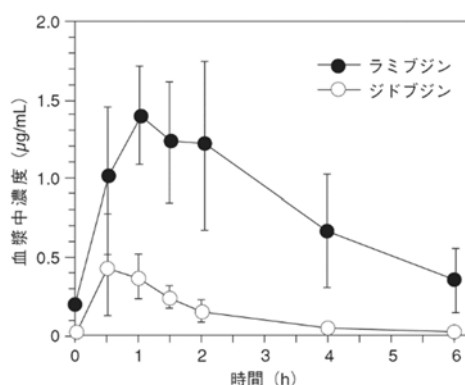
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<日本人における成績>⁹⁾

HIV 感染症患者 6 例に対し、ジドブジン 100mg 1 日 4 回とラミブジン 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 (平均値±標準偏差、6 例)

薬物動態パラメータ

	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

平均値±標準偏差、6 例

<外国人における成績>

成人 HIV 感染症患者にジドブジンを反復経口投与後の Cmax 及び 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。

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 時間でほぼ消失した。

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、半減期は平均 1.1 時間 (0.48～2.86 時間) であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

＜腎機能障害者における薬物動態＞²⁰⁾

腎機能障害を有する成人 HIV 感染症患者（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'-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（外国人データ）。血液透析又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。

＜小児等における薬物動態＞²⁰⁾

生後 6 ヶ月～12 歳の小児 HIV 感染症患者に $80 \sim 160 \text{ mg/m}^2$ を 6 時間毎に静脈内投与した時、ジドブジンは二相性に消失し、終末相の平均半減期及び全身クリアランスは 1.5 時間及び 30.9 mL/min/kg であった。これらは該当する成人での成績とほぼ同じであった（1.1 時間、 27.1 mL/min/kg ）。

＜参考＞活性体の細胞内濃度²¹⁾

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（外国人データ）。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

＜食事の影響＞

＜外国人における成績＞

HIV 感染症患者 8 例に対し高脂肪食（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 C_{max} が 50% 低下し、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）が約 3 倍有意に遅延した²²⁾。

HIV 感染症患者 11 例に対し蛋白食（蛋白質 25g）摂取直後にジドブジン 200mg を経口投与した場合、 C_{max} が 68% に低下し、平均滞留時間（MRT）が 1.2 倍遅延したが、AUC、 T_{max} 、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²³⁾。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

＜外国人における成績＞

(1) 解析方法

該当資料なし

＜参考＞

参考までに、総説にまとめられた薬物動態パラメータを下記に示す²⁴⁾。

ジドブジンの薬物動態パラメータ

CL (L/h/kg)	1.3±0.3
Vd/F (L/kg)	3.0±0.6
Vd _{ss} (L/kg)	1.6±0.6
t _{1/2z} (h)	1.1±0.2
F (%)	63±13
Ka (h ⁻¹)	6.3±2.7
Cmax ^a (μmol/L)	2.0
Cmin ^a (μmol/L)	0.2

平均値±標準偏差

Vd/F：見かけの分布容積

Vd_{ss}：定常状態での分布容積

t_{1/2z}：終末相における消失半減期

F：生物学的利用率

a：100mg 単回経口投与時

(2) 吸収速度定数²⁴⁾

6.3±2.7/h

(3) バイオアベイラビリティ²⁰⁾

成人 HIV 感染症患者にジドブジン 250～1250mg を 4 時間毎に経口投与した場合の生物学的利用率は平均 65% (52～75%) であった (外国人データ)。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス²⁰⁾

全身クリアランス (CL) は 1900mL/min/70kg であった。

(6) 分布容積²⁰⁾

みかけの分布容積 (Vd) は 1.6L/kg であった。

(7) 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²⁰⁾。また、結合蛋白はアルブミンと同定された²⁵⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

3. 吸収 ²⁴⁾

吸収部位：消化管

吸収率：高い

4. 分布**(1) 血液－脳関門通過性** ²⁶⁾

通過することが報告されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性

動物実験及びヒトでの移行が報告されている ²⁰⁾・²⁶⁾。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濃度と等しかった ²⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

動物実験及びヒト ²⁰⁾ 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

ヒトにジドブジンを投与したとき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 及び 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 及び 0.64 であった ²⁰⁾（外国人データ）。

(5) その他の組織への移行性

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**

代謝経路

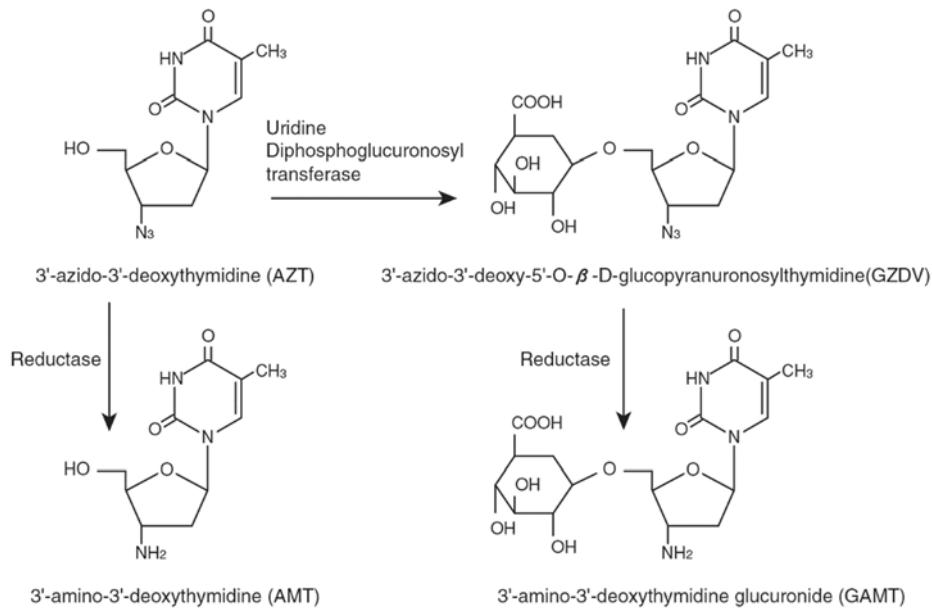
<外国人における成績>

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うけ、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) 及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 ²⁴⁾。

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。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目



ヒトでの代謝経路²⁸⁾

(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²⁹⁾

有り：約 40%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{26), 29)}

無し (GZDV)

(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) 排泄部位及び経路²⁰⁾

ジドブジンの腎クリアランスは 400mL/min/70kg と算出され、腎から排泄され、糸球体濾過及び能動的尿細管分泌による排泄機構が示唆される (外国人データ)。

(2) 排泄率²⁴⁾

<外国人における成績>

HIV 感染症患者にジドブジンを経口投与後の未変化体及び代謝物の尿中排泄率はそれぞれ 14.3%及び 75.2%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁰⁾

ほとんど除去されない。

(2) 血液透析²⁰⁾

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²⁶⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

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

1. 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。[8.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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）[7.1、9.1.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 イブプロフェン投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- ・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。
 - ・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。
 - ・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。
- 8.2 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 ヶ月間は少なくとも 2 週間毎に血液学的検査を行い、その後は最低 1 ヶ月毎の検査を行うこと。[1、11.1.1 参照]
- 8.3 重篤な血液障害、うっ血性心不全、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）、てんかん様発作、膵炎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うこと。[11.1.1-11.1.5 参照]
- 8.4 本剤の投与により、脂肪組織萎縮症があらわれることがあるので、脂肪組織萎縮症の徴候を判定するための検査を行うなど、脂肪組織萎縮症の徴候に十分注意するとともに、身体状態の変化について定期的に問診すること。
- 8.5 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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）
投与しないこと。好中球数、ヘモグロビン値が更に減少することがある。[2.1、7.1 参照]
- 9.1.2 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（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）
[5.2、7.1 参照]
- 9.1.3 好中球数 $750/\text{mm}^3$ 以上 $1000/\text{mm}^3$ 未満又はヘモグロビン値が 7.5g/dL 以上 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。[7.1 参照]
- 9.1.4 ビタミン B_{12} 欠乏患者
貧血が発現するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析又は腹膜透析で病状を維持している重度の腎疾患患者

[7.5 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（血液透析又は腹膜透析で病状を維持している重度の腎疾患患者を除く） 高い血中濃度が持続するおそれがある。 [16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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²⁷⁾（外国人データ）。

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³⁰⁾（外国人データ）。

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。

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³¹⁾。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（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。

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。

本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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（外国人データ）。

ジドブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.4～3.2 であることが報告されている（外国人データ）。

乳児の血清中のジドブジン濃度は 24ng/mL であったとの報告がある³²⁾（外国人データ）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として肝臓で代謝され腎臓から排泄されるが、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
イブプロフェン (ブルフェン) [2.3 参照]	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
ペンタミジンイセチオン酸塩、ピリメタミン（国内未発売）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、フルシトシン、ガンシクロビル、インターフェロン、ビンクリスチン硫酸塩、ビンプラスチン硫酸塩、ドキシゾルピシン塩酸塩	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。
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。
アトバコン	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、アトバコン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。

In vitro 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³⁷⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な血液障害

再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少（いずれも頻度不明）、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%） [1、8.2、8.3 参照]

11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.3 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）

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。本剤を含む NRTI 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）及び肝毒性（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。 [8.3 参照]

11.1.4 てんかん様発作（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.5 膵炎（頻度不明）

[8.3 参照]

(解説) ³⁸⁾

11.1.1 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、好中球数又は 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³⁹⁾。

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、早くは 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、本剤の中止又は減量で回復する。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⁴⁰⁾。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⁴¹⁾ もまた報告されている。

11.1.2 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 ヶ月後に浮腫、心胸郭比拡大及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、利尿剤及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⁴²⁾。

11.1.3 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^{43)、44)}。

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⁴⁵⁾。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。

11.1.4 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。

11.1.5 肺炎

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例に肺炎が認められている⁴⁶⁾。なお、国内においては急性肺炎及び肺炎の悪化例が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明
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、嘔気、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）、 全身痛、インフルエンザ様疾患
肝臓		肝機能検査値異常（AST、ALT 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、錯感覚、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、そう痒感、じん麻疹	痤瘡
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、高尿酸塩血症

注）発現頻度には使用成績調査の結果を含む

(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³⁹⁾ 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、嚥下困難、舌浮腫、嘔気、鼓腸、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、悪寒、感冒症状、胸痛の報告があるが、因果関係及び機序は不明である。

肝臓：

血清 AST、ALT 等の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てより高頻度に発現した³⁹⁾。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 ヶ月後におこり、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、不眠症が高用量投与患者に高頻度にみられる。二重盲検比較試験において、重度の頭痛と不眠症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³⁹⁾。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。不安感、錯乱、うつ病、神経過敏症、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、嗄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、そう痒感、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⁴⁷⁾。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：

難聴、羞明等があらわれることがある。

◆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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<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>

<外国人における成績>

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 例における副作用及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^{48) ~52)}。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
痤瘡・毛嚢炎	4	7	7	3	12
癢痒	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、副作用及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又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⁾

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) HIV 感染症に対するジドブジンとジダノシン又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)」の結果、ジドブジン単独群に比較して、ジダノシンの併用又はザルシタピ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) エイズ患者又は進行した 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

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 3) エイズ患者又は進行した 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」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⁷⁾

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 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」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。貧血及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⁸⁾

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 5) 無症候性 HIV 感染症における二重盲検比較試験」の結果、貧血及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>⁹⁾

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」<参考 国内での成績>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。

<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
～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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 数	< 100	34	17	55	50.00
D 別	100 ≤	67	28	58	41.79
	4	不明	44	20	45.45
特質別 特異体	無	129	58	141	44.96
	有	16	7	24	43.75
総 症 例		145	65	165	44.83

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

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又は誘発性の嘔気・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²⁰⁾。

[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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性試験で試験末期に雌動物（ラット及びマウス）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⁵³⁾。[15.2.2 参照]

15.2.2 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。

- ・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⁵⁴⁾。
- ・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 ヶ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⁵⁵⁾。[15.2.1 参照]

15.2.3 本剤の変異原性について次の報告がある。

- ・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⁵³⁾。
- ・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⁵³⁾。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⁵⁶⁾。
- ・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³⁰⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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、溶血性及び蛋白凝固に対する作用をマウス、ラット、イヌ、ネコ、モルモット及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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与経路 動物	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⁵⁷⁾。
- 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⁵⁷⁾。
- 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）の高用量及び12ヵ月試験（50、150、450mg/kg/日、1日2回投与）の中及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ヵ月及び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及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) ラット及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⁵⁷⁾。
- 2) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（50、150、450mg/kg、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。ラットの周産期及び授乳期試験では、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) 及びラット (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膣扁平上皮癌 (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 及び 5000 μ g/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 μ g/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 μ g/mL 以上で作用が認められた⁵⁷⁾。

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、細胞増殖抑制及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、ヒト線維芽細胞及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 μ g/mL (200 μ M) 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 及び 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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジドブジン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5年

アルミ包装開封後は包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

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）

同効薬：

ラミブジン、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、
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

1987年3月（米国・英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

1987年9月18日[16200AMY0029700]（輸入承認取得）

1999年1月20日[21100AMZ00044000]（製造販売承認取得）

2007年3月22日[21900AMX00752000]（販売名変更）

11. 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）

12. 効能又は効果追加、用法及び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・効果追加及び用法・用量変更]

1998年8月24日[効能・効果及び用法・用量変更]

13. 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]

14. 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）]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レトロビルカプセル 100mg	111417102	6250001M1038	620005140

17. 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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) DHHS : Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents .
<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 2) 抗HIV治療ガイドライン. <http://www.haart-support.jp/>
- 3) HIV感染症「治療の手引き」. <http://www.hivjp.org/>
- 4) Kimura S, et al. : Intern Med. 1992 ; 31 (7) : 871-876. (PMID : 1360277)
- 5) Staszewski S, et al. : AIDS. 1997 ; 11 (4) : 477-483. (PMID : 9084795)
- 6) Delta Coordinating Committee : Lancet. 1996 ; 348 (9023) : 283-291. (PMID : 8709686)
- 7) Fischl M A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 323 (15) : 1009-1014. (PMID : 1977079)
- 8) Volberding P A, et al. : N Engl J Med. 1990 ; 322 (14) : 941-949. (PMID : 1969115)
- 9) 木村 哲ほか : 化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1419-1432.
- 10) Furman P A, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 ; 83 (21) : 8333-8337. (PMID : 2430286)
- 11) Mitsuya H, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1985 ; 82 : 7096-7100. (PMID : 2413459)
- 12) Ruprecht R M, et al. : Nature. 1986 ; 323 (6087) : 467-469. (PMID : 3463867)
- 13) Hooker D J, et al. : J Virol. 1996 ; 70 : 8010-8018. (PMID : 8892925)
- 14) Kellam P, et al. : J Gen Virol. 1994 ; 75 : 341-351. (PMID : 7509370)
- 15) Schinazi R F, et al. : Int Antiviral News. 2000 ; 8 : 65-91.
- 16) Iversen A K N, et al. : J Virol. 1996 ; 70 : 1086-1090. (PMID : 8551567)
- 17) Winters M A, et al. : J Clin Invest. 1998 ; 102 : 1769-1775. (PMID : 9819361)
- 18) De Antoni A, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 : 899-903. (PMID : 9333147)
- 19) Larder B A, et al. : Science. 1995 ; 269 : 696-699. (PMID : 7542804)
- 20) Retrovir PDR 52版. 1998
- 21) Barry M G, et al. : AIDS. 1996 ; 10 (12) : 1361-1367. (PMID : 8902065)
- 22) Unadkat J D, et al. : AIDS. 1990 ; 4 (3) : 229-232. (PMID : 2350441)
- 23) Sahai J, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 33 : 657-660. (PMID : 1389940)
- 24) Acosta E P, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 30 : 251-262. (PMID : 8983858)
- 25) Luzier A, et al. : Antiviral Res. 1993 ; 21 : 267-280. (PMID : 8215300)
- 26) ZIDOVUDINE USP DI. 1998 : 18版
- 27) O'Sullivan M J, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1993 ; 168 : 1510-1516. (PMID : 8098905)
- 28) Stagg M P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 (6) : 668-676. (PMID : 1611806)
- 29) Wilde M I, et al. : Drugs. 1993 ; 46 (3) : 515-578. (PMID : 7693435)
- 30) Olivero O A, et al. : AIDS. 1999 ; 13 : 919-925. (PMID : 10371172)
- 31) Gerschenson M, et al. : AIDS Res Hum Retroviruses. 2000 ; 16 (7) : 635-644. (PMID : 10791874)
- 32) Mirochnick M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 (3) : 1170-1176. (PMID : 19114673)
- 33) Sahai J, et al. : J Infect Dis. 1994 ; 169 : 1103-1107. (PMID : 8169401)
- 34) Norvir PDR 52版. 1998
- 35) Burger D M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1993 ; 37 (7) : 1426-1431. (PMID : 8363370)
- 36) Burger D M, et al. : Pharm Weekbl. 1991 ; 126 (19) : 454-461.
- 37) Sim S M, et al. : Br J Clin Pharmac. 1991 ; 32 : 17-21. (PMID : 1909542)
- 38) Zidovudine AHFS Drug Information. 1998
- 39) Richman D D, et al. : N Engl J Med. 1987 ; 317 : 192-197. (PMID : 3299090)
- 40) Snower D P, et al. : Am J Clin Pathol. 1993 ; 99 : 57-60. (PMID : 8422018)
- 41) Cohen H, et al. : AIDS. 1989 ; 3 : 177-178. (PMID : 2496734)
- 42) Calabrese L H, et al. : Ann Intern Med. 1987 ; 107 (5) : 691-692. (PMID : 3662282)
- 43) Maslo C, et al. : La Presse Medicale. 1994 ; 23 (15) : 717. (PMID : 8072984)
- 44) Chattha M D, et al. : Ann Intern Med. 1993 ; 118 (1) : 37-39. (PMID : 8416156)

- 45) Freiman J P, et al. : AIDS. 1993 ; 7 : 379-385. (PMID : 8471200)
- 46) Kahn J O, et al. : N Engl J Med. 1992 ; 327 (9) : 581-587. (PMID : 1353607)
- 47) Rahav G, et al. : Scand J Infect Dis. 1992 ; 24 : 557-561. (PMID : 1465574)
- 48) Eron J J, et al. : N Engl J Med. 1995 ; 333 : 1662-1669. (PMID : 7477218)
- 49) Katlama C, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 118-125. (PMID : 8656503)
- 50) Bartlett J A, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 : 161-172. (PMID : 8686973)
- 51) Staszewski S, et al. : JAMA. 1996 ; 276 (2) : 111-117. (PMID : 8656502)
- 52) 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
- 53) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1996 ; 32 : 148-158. (PMID : 8921318)
- 54) Diwan B A, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1999 ; 161 (1) : 82-99. (PMID : 10558926)
- 55) Ayers K M, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1997 ; 38 : 195-198. (PMID : 9299194)
- 56) Shafik H M, et al. : Antiviral Res. 1991 ; 16 : 205-212. (PMID : 1799278)
- 57) Ayers K M, et al. : Am J Med. 1988 ; 85 (Suppl2A) : 186-188. (PMID : 3044084)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

HIV 感染症

【用法及び用量】

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。

[米国における承認状況]

(剤形・規格) 100mg カプセル、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：4 週齢～18 歳未満の小児患者における経口投与量を下表に示す。

小児患者の経口投与量

小児体重 (kg)	1 日合計投与量	用法・用量及び投与量	
		1 日 2 回	1 日 3 回
4～<9	24mg/kg/日	12mg/kg	8mg/kg
≥9～30	18mg/kg/日	9mg/kg	6mg/kg
≥30	600mg/日	300mg	200mg

又は、小児患者の体表面積に基づき投与量を決める。体表面積に基づく投与量は、分割投与量で 1 日 1m² 当たり 480mg である (1 日 2 回 240mg 又は 1 日 3 回 160mg)。

HIV 母子感染予防：妊婦 (>妊娠 14 週) 及びその新生児

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。

新生児におけるシロップ製剤の正確な投与を確実にするために、0.1mL 目盛付きの適切なサイズの注射器を使用すること。

用量調節：重大な貧血（ヘモグロビン 7.5g/dL 未満又は投与前値の 25%以上の減少）及び/又は重大な好中球減少（顆粒球 750/mm³ 未満又は投与前値からの 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、休薬が必要なことがある。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、血清エリスロポエチン濃度等の血液学的指標及び患者の忍容性に依りて、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：血液透析患者又は腹膜透析患者では、経口投与の場合は 100mg を 6～8 時間毎の投与、静脈内投与の場合は 1mg/kg を 6～8 時間毎に投与を推奨する。

肝機能障害者：肝機能障害及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。この様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。

[英国における承認状況]

(剤形・規格) Each capsule contains 100mg zidovudine

(効能・効果) anti-retroviral combination therapy for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and children

Retrovir chemoprophylaxis is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-foetal HIV transmission and for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

(用法・用量) Dosage in adults and adolescents weighing at least 30kg: The usual recommended dose of Retrovir in combination with other anti-retroviral agents is 250 or 300mg twice daily.

Children weighing more than 21kg and less than 30kg: The recommended dose of Retrovir is two 100mg capsules twice daily in combination with other antiretroviral agents.

Children weighing at least 14kg and less than or equal to 21kg: The recommended dose of Retrovir is one 100mg capsule taken in the morning and two 100mg capsules taken in the evening.

Children weighing at least 8kg and less than 14kg: The recommended dose of zidovudone is one 100mg capsule twice daily.

Available data are insufficient to propose specific dosage recommendations for children weighing less than 4kg.

Dosage in the prevention of maternal-foetal transmission: Pregnant women (over 14 weeks of gestation) should be given 500mg/day orally (100mg five times per day) until the beginning of labour. During labour and delivery Retrovir should be administered intravenously at 2mg/kg bodyweight given over one hour followed by a continuous intravenous infusion at 1mg/kg/h until the umbilical cord is clamped.

Neonates should be given 0.2mL/kg (2mg/kg) bodyweight orally every 6 hours starting within 12 hours after birth and continuing until 6 weeks old.

下線部は、本邦の承認事項とは異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA やオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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²⁷⁾ (外国人データ)。

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³⁰⁾ (外国人データ)。

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。

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³¹⁾。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (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。

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。

本剤を投与された妊婦より出生した児に貧血があらわれることがある。定期的に検査を行うなど児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9.6 授乳婦

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 (外国人データ)。

ジドブジンの母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.4~3.2 であることが報告されている (外国人データ)。乳児の血清中のジドブジン濃度は 24ng/mL であったとの報告がある³²⁾ (外国人データ)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年9月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from the APR show no difference in the overall risk of birth defects for zidovudine compared with the background rate for birth defects of 2.7% in the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) reference population. The APR uses the MACDP as the U.S. reference population for birth defects in the general population. The MACDP evaluates women and infants from a limited geographic area and does not include outcomes for births that occurred at less than 20 weeks' gestation. The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15% to 20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p>Hyperlactatemia, which may be due to mitochondrial dysfunction, has been reported in infants with in utero exposure to zidovudine-containing products. These events were transient and asymptomatic in most cases. There have been few reports of developmental delay, seizures, and other neurological disease. However, a causal relationship between</p>

	<p>these events and exposure to zidovudine-containing products in utero or peri-partum has not been established.</p> <p>In an animal reproduction study, administration of oral zidovudine to female rats prior to mating and throughout gestation resulted in embryotoxicity at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 33 times higher than exposure at the recommended clinical dose.</p> <p>However, no embryotoxicity was observed after oral administration of zidovudine to pregnant rats during organogenesis at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 117 times higher than exposures at the recommended clinical dose. Administration of oral zidovudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryotoxicity at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 108 times higher than exposure at the recommended clinical dose. However, no embryotoxicity was observed at doses that produced systemic exposure (AUC) approximately 23 times higher than exposures at the recommended clinical dose.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Zidovudine is present in human milk. There is no information on the effects of zidovudine on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant instruct mothers not to breastfeed if they are receiving RETROVIR.</p>
<p>オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2019年11月)</p>	<p>B3 :</p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年9月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>RETROVIR has been studied in HIV-1-infected pediatric subjects aged at least 6 weeks who had HIV-1-related symptoms or who were asymptomatic with abnormal laboratory values indicating significant HIV-1-related immunosuppression. RETROVIR has also been studied in neonates perinatally exposed to HIV-1.</p>

英国の添付文書 (2018年12月)	4.2 Posology and method of administration <i>Dosage in children:</i> <i>Children weighing more than 21kg and less than 30kg:</i> The recommended dose of Retrovir is two 100mg capsules twice daily in combination with other antiretroviral agents. <i>Children weighing at least 14kg and less than or equal to 21kg:</i> The recommended dose of Retrovir is one 100mg capsule taken in the morning and two 100mg capsules taken in the evening. <i>Children weighing at least 8kg and less than 14kg:</i> The recommended dose of zidovudone is one 100mg capsule twice daily. Available data are insufficient to propose specific dosage recommendations for children weighing less than 4kg.
-----------------------	---

XⅢ. 備考

その他の関連資料

<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（9:00～17:45/土日祝日及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

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1