

審査報告書

平成 24 年 10 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ザイボックス注射液 600mg、②同錠 600mg
[一 般 名]	リネゾリド
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	① 1 バッグ中にリネゾリド 600mg を含有する注射剤 ② 1 錠中にリネゾリド 600mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 4 月 19 日付 薬食審査発 0419 第 4 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 10 月 12 日

[販 売 名] ①ザイボックス注射液 600mg、②同錠 600mg
[一 般 名] リネゾリド
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 5 月 18 日
[審査結果]

平成 24 年 4 月 19 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リネゾリド（小児用法・用量の追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の小児の用法・用量について、有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①②

1. <適応菌種>
本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）
<適応症>
敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎
2. <適応菌種>
本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム
<適応症>
各種感染症

[用法・用量]

①

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネズリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。

通常、12歳未満の小児にはリネズリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

②

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネズリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネズリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

(下線部追加)

審査報告

平成 24 年 10 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ザイボックス注射液 600mg、②同錠 600mg
- [一 般 名] リネゾリド
- [申 請 者 名] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 5 月 18 日
- [剤形・含量] ① 1 バック中にリネゾリド 600mg を含有する注射剤
② 1 錠中にリネゾリド 600mg を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ①②
1. <適応菌種>
本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
<適応症>
敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎
 2. <適応菌種>
本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム
<適応症>
各種感染症
- [申請時用法・用量] ①
- 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。
通常、12 歳未満の小児にはリネゾリドとして 1 回 10mg/kg を 8 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。
- ②
- 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに経口投与する。
通常、12 歳未満の小児にはリネゾリドとして 1 回 10mg/kg を 8 時間ごとに経口投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リネゾリド（以下、「本薬」）は、米国ファイザー社（旧 米国ファルマシア・アップジョン社）Kalamazoo 研究所で創出されたオキサゾリジノン骨格を有する合成抗菌薬である。本薬は、唯一のオキサゾリジノン系抗菌薬であり、構造及び作用機序が類薬と異なることから、他の抗菌薬とは交叉耐性を示すことなくグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を示すとされ、国内では、成人を対象に注射剤及び錠剤の 2 剤型が、2001 年 4 月にバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム（VRE）による各種感染症に対し承認され、2006 年 4 月にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎に対し追加承認されている。

2012 年 9 月現在、海外では、米国を含む 80 の国又は地域で本薬が承認されており、小児の用法・用量についても、2000 年 4 月に米国において最初に承認され、15 以上の国又は地域で承認されている。このような状況の中、本薬は成人・小児ともに MRSA 及び VRE による感染症に対する標準的な治療法の一つとして推奨されている。

MRSA は外科手術後や免疫不全者、長期抗菌薬投与患者等に日和見感染し、腸炎、敗血症及び肺炎等の感染症を起こすことが知られている。MRSA による感染症は、突然の高熱、血圧低下、腹部膨満、下痢、意識障害、白血球数減少、血小板数減少、腎機能障害及び肝機能障害等の症状を示し、予後不良なことが多い。MRSA による感染症の中でも最も発現頻度の高い MRSA による肺炎では、死亡率は 50%以上であり、特に感染発症 48 時間の死亡率は 25%に達することが報告されている¹⁾。

本邦で上市されている MRSA に対する治療薬（抗 MRSA 薬）は、バンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）、本薬及びダプトマイシン（DAP）の 5 剤であり、VCM、TEIC 及び ABK については、小児適応も有している。しかしながら、抗 MRSA 薬として最も使用経験が多く、第一選択薬として使用されている VCM は、副作用の発現を避けつつ十分な治療濃度を得るために、頻回の血液検査を必要とする治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring : TDM）が必須であり、体重及びクリアランスが患者間で大きく異なる小児では、成人患者以上に慎重な用法・用量の調整が必要となる。

近年、VCM に耐性を示す MRSA の出現が問題となっており、VCM 以外の抗 MRSA 薬の必要性が増加しているが、TEIC 及び ABK についても、VCM 同様に腎機能障害を有する患者への投与時には、用法・用量の調整又は TDM を行う等の対応が必要である。一方で本薬は、TDM が不要であり、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者への投与量の調節も不要と考えられている。

¹⁾ Gonzalez CG et al, *Clin Infect Dis*, 29: 1171-1177, 1999

また、VRE は多くの場合、腸管等に無症候性保菌者として保持されている。しかし、VRE による感染症は術後患者や感染防御機能の低下した患者では腹膜炎、術創感染症、肺炎及び敗血症等の感染症を引き起こす場合がある。VRE による感染症は有効性が期待できる抗菌薬が限られているため、菌血症に発展し、生命に危険が及ぶ可能性があり、感染症を発症した場合の死亡率は 50%以上と高い²⁾。

本邦で上市されている VRE に対する治療薬は、本薬及びキヌプリスチン・ダルホプリスチンであるが、小児の適応は有していない。

このような状況を踏まえ、日本小児感染症学会、社団法人 日本感染症学会の 2 団体から提出された小児の用法・用量の追加の要望を基に、厚生労働省にて第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）が行われ、本薬の小児用法・用量の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）により開発要請がなされた。なお、国内の使用実態に関する情報が十分ではないと考えられたことから、平成 23 年 8 月より使用実態調査が実施された。

その後、平成 24 年 3 月 23 日開催の第 11 回検討会議にて、国内外の文献情報と使用実態調査結果が評価され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リネゾリド（小児用法・用量の追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 24 年 4 月 19 日に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、本剤に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 4 月 19 日付 薬食審査発 0419 第 4 号）、「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

²⁾ 平松啓一編、*耐性菌感染症の理論と実際 改訂第2版*, 医薬ジャーナル社, 64-68, 2002

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) 小児用法・用量の上限について

機構は、添付文書（案）における【用法・用量に関連する使用上の注意】として、「12歳未満の小児での臨床試験において、1回投与量600mgを超える投与経験はない。」と記載することについて、本剤の用法・用量として、投与量の上限を設定する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外の小児に対する本剤の高用量（1回投与量600mgを超える）投与について調査した結果、日本未熟児新生児学会によって実施された国内使用実態調査（2011年7月29日～2011年9月30日）並びに日本感染症学会及び日本小児感染症学会によって実施された国内使用実態調査（2011年8月29日～2011年10月31日）において、10例（10歳2ヶ月～15歳7ヶ月、600.3～1248.0mg）で高用量投与の報告があった。これらの症例において、本剤との因果関係が否定できない有害事象として紅斑、汎血球減少症及び血小板減少症各1件が報告されていたが、いずれも軽度であった。

なお、国内外市販後安全性情報では、本剤の投与量が不明であり、高用量が投与された症例は抽出されなかった。また海外臨床試験では、1回投与量の上限として600mgが設定されており、1回投与量として600mgを超える症例に関する情報は認められなかった。

本剤の12歳未満の小児における用法・用量は本剤10mg/kgを8時間ごとに投与することとされており、12歳未満で体重40kg以上の小児では成人の1日量である1200mgを超えることが想定されるが、12歳未満で体重40kg以上の小児において10mg/kgを8時間ごとに投与した場合の薬物動態パラメータの上限値は、12～17歳の被験者又は成人の被験者の上限値を超えておらず³⁾、安全性についても特に問題となる事象は報告されていないことから、12歳未満の小児患者に対して成人の1日量を超えないための上限を設定する必要性は低いと考えた。

しかしながら、外国臨床試験及び国内外市販後安全性情報において、1回600mgを超えた投与量における有効性及び安全性は十分に示されていないと考えられたことから、本剤の用法・用量に1回投与量の上限を600mgとする旨を記載することが適切と考える。

³⁾ 12歳未満で体重40kg以上の小児に10mg/kgを1日3回(1回上限600mg)投与したときのAUC₀₋₂₄は207～425µg·h/mLであり、投与間隔ごとのAUC_t(AUC_{0-s})は69.0～142µg·h/mLであった。また、C_{max}の実測値の範囲は15.7～25.3µg/mLであった。一方、12～17歳被験者又は成人被験者に10mg/kg又は600mgを単回投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}は、32～178µg·h/mL及び8.2～28.9µg/mLであった。

機構は、1回投与量 600mg を超える用量での有効性及び安全性が十分確認されていないことから、本剤の 12 歳未満の小児における用法・用量として 1 回投与量の上限を 600mg とすることは適切と考える。

2) 早産新生児での使用について

機構は、添付文書（案）における【用法・用量に関連する使用上の注意】として、「早産新生児での使用」に関する注意喚起を行うことの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験（M/1260/0064 試験）において、出生後 7 日未満と出生後 7 日以降 12 週以内の小児で、在胎齢 34 週未満と在胎齢 34 週以上別の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、在胎齢 34 週未満、出生後 7 日未満の新生児では、在胎齢 34 週以上、出生後 7 日未満の新生児と比較してクリアランス（CL）が約 1/2、 $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍であったことから、米国添付文書では在胎齢 34 週未満、出生後 7 日未満の新生児では投与回数を 2 回から開始することが設定されている。また、その他の小児では、CL 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差異は認められなかったことから、投与回数を 1 日 3 回とすることとされている。なお、臨床試験において在胎 34 週未満の新生児に 1 日 2 回で反復投与した経験は確認されていない。

表 本薬 10mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	出生後 7 日未満		出生後 7 日以降 12 週以内	
	在胎齢 34 週未満	在胎齢 34 週以上	在胎齢 34 週未満	在胎齢 34 週以上
例数	9	10	7	16
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	108 ± 51	55.1 ± 25.9	41.7 ± 23.0	34.0 ± 8.3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	12.7 ± 3.9	11.5 ± 2.7	10.1 ± 1.6	12.7 ± 3.5
CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	2.00 ± 1.05	3.76 ± 2.08	4.73 ± 1.64	5.22 ± 1.59
$t_{1/2}$ (h)	5.6 ± 2.5	3.0 ± 1.6	2.3 ± 0.9	1.5 ± 0.3

平均値 ± 標準偏差

機構は、その他の小児と同様の暴露が得られるように、在胎 34 週未満の新生児における用法を 1 日 2 回から開始するよう注意喚起すると申請者の考えは理解できるものの、国内外臨床試験において、在胎 34 週未満の新生児で 1 日 2 回投与による有効性及び安全性が確認されていないことを踏まえると、【用法・用量に関連する使用上の注意】の項ではなく、【使用上の注意】の「小児等への投与」の項で情報提供することが適切と考えるため、申請者に修正するよう指示した。

申請者は、以上について了解し、【使用上の注意】の「小児等への投与」の項で当該内容を情報提供することとした。

3) 経口懸濁剤の必要性について

機構は、今般申請された本剤の小児における用法・用量は、体重あたりの用量となっており、本剤の経口剤は錠剤のみであることから、錠剤を服用できない乳幼児等に

対して経口投与を行う場合、用量を調節可能な製剤が必要と考えられることから、小児用経口製剤の開発について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般に本薬の投与が必要となる小児の MRSA 及び VRE による感染症患者は、入院治療を行っており、治療中は静脈内に輸液路が確保されていることから、本剤による治療は注射剤が中心となると考える。実際に、日本未熟児新生児学会によって実施された国内使用実態調査（2011年7月29日～2011年9月30日）並びに日本感染症学会及び日本小児感染症学会によって実施された国内使用実態調査（2011年8月29日～2011年10月31日）においても、本薬が投与された138症例144件の小児患者のうち137件（95.1%）で入院治療が行われ、治療内容は、注射剤のみ117件（81.3%）、経口剤のみ21件（14.6%）及び注射剤と経口剤6件（4.2%）であり、経口懸濁剤の必要性は低いと考える。

しかしながら、治療の選択肢の提供の観点から小児に対して経口懸濁剤が必要となる場合も考えられることから、海外で製造販売されている経口懸濁剤の導入も含め、用量調節可能な小児用経口製剤の開発の可能性を、引き続き検討する。

機構は、以上の説明を了承するが、小児用経口製剤についてはなるべく早期の導入が望ましいと考える。

4) その他

申請者は、本申請に際し、小児に関連する事項として新たに以下の情報を追記する旨を説明し、機構はこれを了承した。

- ・ 幼若雄ラットにおける反復投与試験において、精子運動性の低下及び精子の形態変化がいずれも可逆的な変化として認められたこと、並びに、授胎能の軽度低下が認められたことを【使用上の注意】の「その他の注意」の項で情報提供する。
- ・ 妊娠及び授乳期の母動物投与による出生児の雄ラットにおける成熟及び授胎能を検討した試験において、生後1～4日における新生児の生存率が低下したことを【使用上の注意】の「その他の注意」の項で情報提供する。
- ・ 早産新生児から17歳までの小児患者の薬物動態について、【薬物動態】の項で情報提供する。
- ・ 脳室腹腔短絡術を施行した小児患者の脳脊髄液中本薬濃度を記載し、個体間変動が大きいことを【薬物動態】の項で情報提供する。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年4

月 19 日付 薬食審査発 0419 第 4 号) に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 24 年 4 月 19 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①②

1. <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2. <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

[用法・用量]

①

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

②

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

(下線部追加)