

再審査報告書

平成 24 年 11 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ザイボックス注射液 600mg ②ザイボックス錠 600mg
有効成分名	リネゾリド
申請者名*	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	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
承認の 用法・用量	①通常、成人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。 ②通常、成人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。
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	1. 平成 13 年 4 月 4 日：バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> のうち本剤感 受性菌による感染症（菌血症の併発を含む） 2. 平成 17 年 2 月 14 日：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗菌薬再 評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及 び取り扱いについて」（平成 16 年 9 月 30 日付薬食審査第 0930006 号） に基づき、承認事項の一部変更申請を行い「効能・効果」（上記「効能・ 効果」欄 2.に記載の<適応菌種><適応症>）の読み替えを行った。 3. 平成 18 年 4 月 20 日：上記「承認の効能・効果」欄 1.に記載の<適応菌種> <適応症>の追加。
再審査期間	1. 「承認の効能・効果」欄 1.に記載の<適応菌種><適応症>：平成 18 年 4 月 20 日～平成 23 年 4 月 3 日（下記 2. の残余期間） 2. 「承認の効能・効果」欄 2.に記載の<適応菌種><適応症>：10 年（平成 13 年 4 月 4 日～平成 23 年 4 月 3 日）
備 考	* 平成 15 年 8 月 1 日付でファルマシア株式会社はファイザー製薬株式会社と合 併したことに伴い、ファイザー製薬株式会社へザイボックス注射液 600mg 及び ザイボックス錠 600mg の承認が承継された。なお、同日付で、ファイザー株式 会社に社名を変更した。

1. 製造販売後調査全般について

ザイボックス注射液 600mg、ザイボックス錠 600mg（以下、「本剤」という。）について、承認当初、承認条件**に基づき、平成 13 年 6 月より「バンコマイシン（以下、「VCM」という。）耐性 *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」に対する使用実態下での有効性、安全性に関する情報を収集することを目的として、可能な限り全例を調査する方式にて使用成績調査（以下、「旧使用成績調査」という。）が開始されたが、平成 18 年 4 月に本剤の MRSA に対する効能・効果追加承認をもってこの方式による調査は終了した。その後、新たに使用成績調査として、未知の副作用の把握、使用実態下での副作用発現状況の把握、安全性・有効性に影響を与えられとされる要因の分析を目的に平成 18 年 8 月～平成 22 年 3 月までに、予定症例数 1000 例として、連続調査方式により実施され、国内 127 施設から 978 例が収集された。なお、旧使用成績調査で収集された VCM 耐性 *E. faecium* 感染症症例 16 例は、平成 18 年 4 月～平成 22 年 12 月まで実施された特定使用成績調査 (5) の結果と併せて報告された。

特定使用成績調査として承認条件**に基づき、以下の 5 つの調査が実施された。

(1) 定点における経年的な本剤及びVCM等の感受性を確認するためのサーベイランス：VCM耐性腸球菌（以下、VREという。）を含むグラム陽性菌¹の臨床分離株を用いてリネゾリド（以下、「LZD」という。）及び対照薬の感受性の動向についてモニタリングを行うことを目的とし、平成14年2月～12月に第1回目の調査が実施された。(2) VRE患者における本剤及びVCM感受性（耐性）を確認するための感受性調査：VREを用いて、LZD及び対照薬のMIC測定を行うことを目的として、平成14年2月～平成23年3月に調査が実施された。(3) 臨床検査会社にて収集した臨床分離VCM耐性腸球菌における薬剤感受性：本剤の抗菌力に関する評価を行うことを目的に、平成13年4月～平成14年11月までに収集された菌株を用いて実施された。(4) 経年的な本剤及びVCM等の感受性調査：本剤の臨床分離VRE及びMRSAに対する抗菌力の経年変化の把握を目的に実施された。(5) VRE感染症患者に関する調査：日常診療下における「VCM耐性*E. faecium*のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」患者に対する本剤の有効性及び安全性についての適正使用情報の検出又は確認を目的に実施された。

**承認条件：

- (1) 国内で本薬が投与された可能な限り全例のVRE感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
- (2) 患者より検出されたVREのVCM及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。
- (3) 非げっ歯類を用いた非臨床生殖毒性試験を実施し、結果を報告すること。
- (4) 国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法・用量の妥当性を検討すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された978例のうち、再調査不能5例、契約違反3例を除外した970例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例970例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、16.8%（163/970例、226件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の副作用発現率55.0%（55/100例）と比較して、高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用は、臨床検査9.1%（88/970例）、血液およびリンパ系障害6.8%（66/970例）であり、主な副作用の種類は血小板数減少（78件）、貧血（31件）、血小板減少症（26件）、白血球数減少（12件）、骨髄機能不全（8件）、肝機能異常（6件）、重複感染及び下痢（各5件）であった。承認時と比較し、本調査において著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

重篤な副作用は50例63件（血小板数減少23件、血小板減少症10件、貧血7件、骨髄機能不全、汎血球減少症、ヘモグロビン減少及び白血球数減少の各3件、重複感染、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少の各2件、敗血症、乳酸アシドーシス、深部静脈血栓症、下痢及び高ビリルビン血症の各1件）であり、このうち転帰が未回復の症例は、8例（高ビリルビン血症及び血小板数減少の1例、汎血球減少症の1例、貧血、血小板数減少及び白血球数減少の1例、血小板減少症の3例、重複感染及び敗血症の1例、血小板数減少1例）あり、このうち死亡が2例（重複感染及び敗血症の1例、血小板減少症の1例）あった。申請者は未回復の症例については、いずれも原疾患や合併症による影響が大きく、死亡症例についても、2例とも原疾患の悪化による影響が考えられた旨説明した。

¹ VREを含むグラム陽性菌：*E. faecium*、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)、*E. faecalis*及び*E. faecium*以外のVCM耐性グラム陽性球菌、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pneumoniae*以外の α -hemolytic *Streptococcus*又は*Streptococcus pyogenes*

なお、安全性解析対象除外症例のうち、1例に汎血球減少症の副作用が認められた。転帰は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、対象疾患、対象疾患重症度、既往歴、合併症、造血器系の合併症、肝機能障害、腎機能障害、投与期間、平均1日投与量、投与経路、体重、併用薬剤、非薬物療法について検討され、その結果、年齢区分（65歳以上75歳未満）、投与期間（15日以上29日未満及び29日以上）、併用薬剤（その他の解熱鎮痛消炎剤）及び非薬物療法について有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢区分別の副作用発現率は、65歳以上75歳未満の患者19.7%（45/229例）であり、65歳未満の患者14.5%（41/282例）よりも有意に高かった。65歳以上75歳未満の患者において副作用発現率が高かった理由については、加齢と共に造血器系の機能が低下しているために、非高齢者に比べ、本剤に特徴的な造血器系の副作用が多く発現したためとも考えられるが、75歳以上の症例では高くなっていない。

投与期間別の副作用発現率は、投与期間15日未満14.3%（110/767例）、15日以上29日未満25.5%（36/141例）、29日以上27.4%（17/62例）であり、15日以上29日未満及び29日以上において有意に高かった。15日を超える投与期間の症例の副作用が増加することについては、既に添付文書で注意喚起している。なお、28日を超える長期投与に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「視神経障害があらわれることがある」旨を注意喚起しているが、視神経障害は認められなかった。投与期間の副作用発現への影響については、「2-2. 重点調査項目」において詳細に述べる。

併用薬剤では、その他の解熱鎮痛消炎剤を併用有の副作用発現率は34.4%（21/61例）であり、併用無の副作用発現率15.6%（142/909例）と比較して有意に高かった。併用有で認められた副作用の多くは血小板数減少又は血小板減少症であり、解熱鎮痛消炎剤は血小板凝集抑制作用を有することから、本剤との併用により血小板減少症が多く認められており、その他の解熱鎮痛消炎剤と本剤との併用が副作用発現率を増加させた可能性は否定できない。しかし、併用有の副作用の重篤度は併用無と比較しても非重篤症例が多く、転帰についてもほとんどが消失・回復、軽快であったこと、また、本剤は造血器系での副作用の発現頻度がそれ以外の副作用発現頻度よりも高いことから、今回の結果を以って相互作用との認識には至っていない。

非薬物療法の有無別の副作用発現率は、非薬物療法有21.1%（76/360例）、非薬物療法無14.3%（87/610例）であり、非薬物療法有の副作用発現率が有意に高かった。非薬物療法の主な内容は、機械的換気、酸素補充、中心静脈カテーテル留置、血液透析、持続的血液濾過等であった。非薬物療法の施行は、有害事象を発生しやすいリスクを有しており、本剤において生じた副作用について、非薬物療法によるものか、本剤によるものかの因果関係の判断が困難であることから、非薬物療法有の副作用発現率が高くなったと考えられた。

以上、安全性について、新たな対応が必要となるような問題点はないと考えた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 重点調査項目

臨床試験において、本剤による造血器への影響が示唆されたこと、また、本剤の薬物動態は、体重及び年齢の影響を受け、年齢が高くなるほど、また体重が低くなるほど本剤の有効成分のAUCは高くなる傾向が認められ、血小板減少症の発現は投与期間に依存することが確認されていることから、以下を重点調査項目とし、安全性の検討が行われた。

- ・造血器系の副作用（貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少など）の発現状況
- ・年齢、体重及び投与期間の影響について

申請者は各重点調査項目について以下のように説明した。

造血器系の副作用の発現状況

使用成績調査で認められた造血器系の副作用は、血小板数減少 78 件、貧血 31 件、血小板減少症 26 件、白血球数減少 12 件、骨髄機能不全 8 件、汎血球減少症 4 件、赤血球数減少 3 件、ヘマトクリット減少 2 件、網状赤血球数減少 1 件が報告された。重篤な副作用は血小板数減少 23 件、血小板減少症 10 件、貧血 7 件、骨髄機能不全、汎血球減少症及び白血球数減少の各 3 件、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少の各 2 件であった。血小板減少症 1 例（転帰：死亡、致命的な転帰であるため未知と判断された）を除いて、いずれも既知の副作用であった。転帰は、未回復が 7 例（うち 1 例が死亡、5 例が未回復のまま別の要因で死亡）であった。未回復症例のうち 1 例は、本剤投与後に汎血球減少症が発現していることから本剤との因果関係は否定できないものの、投与中止後 2 週間経っても血球数の増加が認められないことから、他の要因の可能性も考えられるが、未回復のまま追跡不能となった。死亡症例の 1 例は本剤による血小板減少症の転帰として死亡したとされる症例であるが、原疾患の悪化による死亡が疑われる症例であった。残りの 5 例はいずれも本剤以外の要因により死亡した症例で、死亡により追跡不能となり、未回復と評価された症例であった。これらは、原疾患の悪化による影響が大きく、本剤が死亡に直接関与した可能性は極めて低いものと考えられる。本剤の特徴的な副作用である造血器系の副作用は、ミトコンドリア生合成のエネルギー供給を抑制することに起因する^{2,3}とされており、用量依存的で可逆性の副作用であると考えられている。そのため既に「使用上の注意」に記載している定期的な血液検査により対応可能であり、新たな対応は必要ないと考えた。

年齢の影響

65 歳以上の高齢者の副作用発現率は 17.7% (122/688 例) であり、65 歳未満の非高齢者の副作用発現率 14.5% (41/282 例) と比較して有意差は認められなかった。発現した副作用について、高齢者と非高齢者とを比べて著しく副作用発現率の高いものは認められなかったが、血液およびリンパ系障害副作用が高齢者及び非高齢者でそれぞれ 7.9% (54/688 例) 及び 4.3% (12/282 例) であり、その内容は血小板減少症が重篤例を含め、それぞれ 3.2% (22/688 例) 及び 1.4% (4/282 例)、貧血がそれぞれ 3.3% (23/688 例) 及び 2.8% (8/282 例) であり、高齢者で高い傾向が認められた。高齢者は非高齢者と比べ、造血機能が低下しているために、本剤の特徴的な副作用である血液およびリンパ系障害の副作用が多く発現したと考えられた。しかしながら、高齢者と非高齢者において、副作用全体の発現率に有意差は認められず、現時点においては高齢者に対する特別な注意喚起は不要と考えるが、今後も高齢者症例の集積に留意し必要に応じて対応する。

体重の影響

体重が不明であった 223 例を除いた 747 例について副作用発現率に対する体重の影響を比較した。副作用発現率は 40kg 未満の患者 20.8% (20/96 例)、40kg 以上の患者 16.6% (108/651 例) であり、有意差は認められなかった。重篤な副作用の発現率では、40kg 未満の患者 4.2% (4/96 例) は、40kg 以上の患者 4.9% (32/651 例) と比較して高くなかった。貧血の副作用発現率は 40kg 未満の患者で 6.3% (6/96 例) であり、40kg 以上の患者 3.1% (20/651 例) と比較して高かった。40kg 未満の患者の貧血発現例において、1 例を除き、本剤投与前よりヘモグロビン値、ヘマトクリット値が基準値より低く、元々貧血状態またはそれに近い状態であったことが示唆された。また、低アルブミン血症が 2 例、摂食障害が 1 例に合併しており、栄養状態不良であることも示唆されていた。以上のことより、40kg 未満の患者においては、本剤投与前より貧血状態またはそれに近い状態が示唆されており、本剤の作用によりこれを悪化させ、副作用発現率が上昇したのと考えられた。

以上より、現在の添付文書においても体重 40kg 未満の患者は慎重投与とされており、新たな対応は必要ないと考えた。

² Nagiec EE, Wu L, Swaney SM, Chosay JG, Ross DE, Brieland JK, and Leach KL : Oxazolidinones Inhibit Cellular Proliferation via Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (9): 3896-3902.

³ McKee EE, Fergusson M, Bentley AT, and Marks TA : Inhibition of Mammalian Mitochondrial Protein Synthesis by Oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (6): 2042-2049.

投与期間の影響

14日を超えて発現する副作用について検討したところ、本剤を15日以上投与された症例における副作用発現率26.1%（53/203例）は、15日未満投与された症例における副作用発現率14.3%（110/767例）よりも高かった。投与期間15日以上の副作用発現症例53例のうち、本剤投与開始後15日目以降に発現した副作用は、39例50件であった。重篤な副作用は血小板減少6件、貧血4件、骨髄機能不全、下痢、ヘモグロビン減少、血小板減少症、敗血症及び白血球数減少の各1件であり、そのうち敗血症の1件は転帰死亡であったが、その他の転帰はいずれも消失・回復又は軽快であった。この死亡した敗血症症例は、原疾患の敗血症の悪化により死亡した可能性が高く、本剤との因果関係は否定的であると考えられた。また、未知の副作用は前述の敗血症の症例のみであった。副作用発現時期ごとに副作用発現率を比較したところ、副作用発現時期別の副作用発現率に差異は認められなかった（表1）。

表1 副作用発現時期の副作用発現症例率

背景因子		副作用発現率
副作用発現時期1	1～7日	59/355例（16.6%）
	8～14日	64/425例（15.1%）
	15～21日	26/100例（26.0%）
	22～28日	6/37例（16.2%）
	29日以上	8/53例（15.1%）
副作用発現時期2	15日未満	123/780例（15.8%）
	15日以上	40/190例（21.1%）
副作用発現時期3	29日未満	155/917例（16.9%）
	29日以上	8/53例（15.1%）

一般的には投与初期の副作用発現率が高くなりやすい。しかし本剤の場合、副作用発現率は短期でも長期でもほぼ同等であったことから、本剤の累積暴露量に伴い副作用発現率は高くなると考えられた。また、投与期間が長期にわたって発現した事象の転帰はいずれも軽快若しくは消失・回復していたことから、これら副作用は可逆的であることが確認された。

本件については従来より添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起している内容であり、本調査の結果より特記すべきことはないと判断した。

機構は、低体重の患者（40kg未満）及び高齢者において、貧血等の造血器系の副作用が多く発現しているものの、「使用上の注意」において、造血器系の副作用については既に注意喚起されていること、全体的な副作用発現率については低体重ではない患者（40kg以上）及び非高齢者との間に有意差は見られないことから、今後も慎重に投与することとし現時点で新たな対応は必要ないと判断した。投与期間の影響については、投与期間が長期になるに従って副作用発現率は高くなるものの、ほとんどの症例は予測可能な副作用であり、転帰は消失・回復又は軽快であること、「使用上の注意」において14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者については慎重に投与する旨既に注意喚起されていることから、今後も副作用の発現などに注意し投与することで対応が可能であると考えられる。また、その他の重点調査項目についても申請者の説明を了承した。

2-3. 有効性

臨床効果は、投与終了（中止）時に調査担当医師が臨床経過を総合的に判断して「有効」、「無効」、「判定不能」の2段階3区分で評価し、有効率は「臨床効果の有効症例数/有効性解析対象症例数」とされた。

安全性解析対象症例970例のうち、適応外使用473例と有効性評価が判定不能の66例を除いた431例が有効性解析対象症例とされた。

有効性解析対象症例 431 例における臨床効果の有効率は、90.5% (390/431 例) であり、承認時までの試験の MRSA 感染症患者に対する有効率 62.9% (39/62 例) を下回るものではなかった。申請者は、本調査における有効率が承認時までの試験の有効率よりも高かった理由として、治験では禁止されている合成抗菌薬を含む抗生物質の併用が可能であること、一般臨床では随伴症状改善のための併用療法が全般的に認められることを説明した。

有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子として、性別、年齢、対象疾患、対象疾患重症度、既往歴、合併症、造血器系の合併症、肝機能障害、腎機能障害、投与期間、平均 1 日投与量、投与経路、併用薬剤、非薬物療法について検討され、その結果、対象疾患（診断名）及び造血器系の合併症について有意差が認められた。対象疾患（診断名）の「複数感染」及び造血器系の合併症「有」の有効率は 80.9% (38/47 例) 及び 80.0% (36/45 例) と低い傾向が認められた。申請者は、複数感染及び造血器系の合併症有に関して、無効であった症例のうちそれぞれ 4/9 例及び 5/9 例では本剤の適応症以外の菌が同時に検出された又は合併症としてあったことが有効性を下げる原因になったと考えられる旨説明した。

起炎菌として検出された菌種は、*S. aureus* 439 例、*E. faecium* 2 例、*E. faecalis* 2 例及びその他の菌種 46 例であった。菌ごとの有効率は *S. aureus* 91.1% (400/439 例)、*E. faecium* 100% (2/2 例)、*E. faecalis* 0% (0/2 例)、その他 84.8% (39/46 例) であった。起炎菌として検出された菌種のうち、菌の消長が確認できたのは、*S. aureus* 213 例 (MRSA 208 株及び MSSA 5 株 (感受性測定なし 2 株を含む))、*E. faecium* 1 例、*E. faecalis* 1 例及びその他の菌種 29 例であった。*S. aureus* の菌の消失率は 77.0% (164/213 例) であった。

申請者は以上の結果から、有効性について特記すべき事項はないと考えられたと説明した。機構は、申請者の説明を了承した。

2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及び長期投与に関する情報については、使用成績調査の収集症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。妊産婦は該当症例がなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例は 6 例収集され、副作用発現率は 33.3% (2/6 例) であり、15 歳以上における副作用発現率 16.7% (161/964 例) と比較して有意差は認められなかった。小児で認められた副作用は血小板減少症及び白血球数減少の各 1 件であった。いずれも非重篤で転帰は消失・回復であった。有効性解析対象症例は 2 例収集され、有効率は 100.0% (2/2 例) であった。以上の検討結果から、申請者は、小児に投与した場合の安全性、有効性について特記すべき事項はない旨説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例は 688 例収集され、副作用発現率は 17.7% (122/688 例) であり、65 歳未満の非高齢者における副作用発現率 14.5% (41/282 例) と比較して有意差は認められなかった。高齢者に発現した副作用と非高齢者に発現した副作用を比べて、著しく副作用発現率の高いものは認められなかったが、血液およびリンパ系障害の副作用発現率が、高齢者 7.9% (54/688 例) と、非高齢者 4.3% (12/282 例) よりも高い傾向が認められた。申請者は、高齢者は非高齢者と比べ、造血機能が低下しているために、本剤の特徴的な副作用である血液およびリンパ系障害の副作用が多く発現したと考えられるものの、高齢者と非高齢者において、副作用全体の発現率に有意差は認められず、現時点において高齢者に対する特別な注意喚起は不要と考える旨説明した。有効性解析対象症例は 312 例収集され、有効率は 89.7% (280/312 例) であった。65 歳未満における有効率 92.4% (110/119 例) と比較して有意差は認められなかった。申請者は、高齢者における有効性についても特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 205 例収集され、副作用発現率は 18.5% (38/205 例) であり、腎機能障害を有していない症例における副作用発現率 16.3% (125/765 例) と比較して、有意差は認められず、個々の副作用の発現率が高くなる傾向も認められなかった。有効性解析対象症例は 88 例収集され、有効率は 86.4% (76/88 例) であった。腎機

能障害を有していない症例の有効率 91.5% (314/343 例) と比較して有意差は認められなかった。以上の検討結果から、申請者は、腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性、有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 114 例収集され、副作用発現率は 22.8% (26/114 例) であり、肝機能障害を有していない症例における副作用発現率 16.0% (137/856 例) と比較して有意差は認められず、個々の副作用の発現率が高くなる傾向も認められなかった。有効性解析対象症例は 46 例収集され、有効率は 84.8% (39/46 例) であった。肝機能障害を有していない症例の有効率 91.2% (351/385 例) と比較して有意差は認められなかった。

以上の検討結果から、申請者は肝機能障害を有する患者に投与した場合の安全性、有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

長期投与に関する情報 (29 日以上)：安全性解析対象症例は 62 例収集され、副作用発現率は 27.4% (17/62 例) であり、29 日未満投与された症例における副作用発現率 16.1% (146/908 例) と比較して高い傾向であった。主な副作用は貧血 5 件 (8.1%)、骨髄機能不全及び血小板数減少の 4 件 (6.5%) であった。

有効性解析対象症例は 24 例収集された。有効率は 95.8% (23/24 例) であった。29 日未満の症例の有効率 90.2% (367/407 例) と比較して有意差は認められなかった。

以上の検討結果から、申請者は、長期投与について、15 日を超える投与期間の副作用が増加することについては既に添付文書で注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えられる旨説明した。

機構は、特別な背景を有する患者及び長期投与について、現時点で新たな対応は必要ないとする申請者の判断を了承した。

2-5. 耐性の発現

投与開始前の検査でLZD耐性*S. aureus*は 5 例に確認された。3 例が肺炎、1 例は敗血症、1 例は外傷・熱傷及び手術創等の二次感染・肺炎であった。4 例は臨床効果は「有効」であった。「無効」の 1 例は肺炎の患者で、7 日後に評価された。また、LZD感性株が、本剤投与後に耐性を示したケースは 3 例で確認され、MSSA1 例、MRSA2 例であった。MSSA 1 例と MRSA 1 例の臨床効果は「有効」と評価され、総投与期間は 11 日と 4 日であった。もう 1 例の MRSA は「判定不能」と評価され、総投与期間は 23 日であった。3 例とも投与量は用法・用量の通りであった。申請者は以下のように説明した。LZD耐性菌については、LZDとの接触を避けることで変異箇所数が減少し、感受性が変化すると報告⁴があることから、現在既に各医療機関で行われている感染制御部門による本剤の処方制限や治療のコントロールを継続し、漫然とした長期投与や低感受性株に対する投与を避けることが重要と考えられる。機構は、耐性菌の発現等を防ぐための注意喚起（投与期間や感受性の測定等について）は、使用上の注意に既に記載されていることから、申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

承認条件に基づき、(1) 定点における経年的な本剤及び VCM 等の感受性を確認するためのサーベイランス、(2) VRE 感染症患者における本剤及び VCM 感受性（耐性）を確認するための感受性調査、(3) 臨床検査会社にて収集した臨床分離 VCM 耐性腸球菌における薬剤感受性、(4) 経年的な本剤及び VCM 等の感受性調査、(5) VRE 感染症患者に関する調査の計 5 つが実施された。

3-1. 定点における経年的な本剤及び VCM 等の感受性を確認するためのサーベイランス

⁴ Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. : Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2004 ; 54 (4) : 818-820.

LZD に対する臨床分離株の感受性調査の一部として、全国の研究施設にて分離された VRE を含むグラム陽性菌¹の臨床分離株を用いて LZD 及び対照薬の MIC 測定を行い、感受性の動向についてモニタリングを行うことを目的として、平成 14 年 2 月～12 月に第 1 回目の調査が実施された。第 1 回目の調査において VRE は収集できておらず、また、本調査の継続による今後の収集見込みも極めて低いことから、VRE に対する感受性の経年変化の検討は、新たに実施した「3-4.経年的な本剤および VCM 等の感受性調査」で行うこととし、本調査は第 1 回目の結果をもって中止とされた。

調査期間中に全国 26 施設より 1,769 検体が収集された。このうち、臨床検査会社にて菌の再培養ができなかった 9 検体、再培養できたものの、菌の発育が悪く薬剤感受性が測定できなかった 1 株、施設同定名に基づく区分と臨床検査会社における同定名に基づく区分が異なった 42 株、収集対象外であった 4 株、調査期間外に採取された 96 株を除いた 1617 株が評価対象とされた。

感受性測定の結果、VCM 感受性 *E. faecium* の 1 株に対する本剤の MIC が 8 μ g/mL であり、本剤に対する耐性株であったが、ミノサイクリン（以下、「MINO」という。）、VCM、テイコプラニン（以下、「TEIC」という。）に対しては感性であった。

3-2. VRE 感染症患者における本剤及び VCM 感受性（耐性）を確認するための感受性調査

本剤に対する臨床分離株の感受性調査の一部として全国の医療機関にて分離された VRE を用い LZD 及び対照薬の MIC 測定を行うことを目的として、平成 14 年 2 月～平成 23 年 3 月に調査が実施された。本調査は、「VRE 感染症」と診断され、本剤を使用した可能な限り全例の臨床分離株を対象とし、旧使用成績調査例から分離同定された VRE に対する本剤及び他剤の感受性試験として平成 14 年 2 月から開始した。平成 18 年に MRSA に対する効能・効果の追加承認をもって旧使用成績調査は終了したため、その後は特定使用成績調査例から分離同定された VRE を対象として調査が実施された。

分離株は合計 31 株（旧使用成績調査から VRE 10 株、特定使用成績調査から VRE 16 株、VCM 中等度耐性 5 株）収集され、本剤の MIC 値は 1～2 μ g/mL であり、いずれも本剤感性株であり、VRE の臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は良好であった。

3-3. 臨床検査会社にて収集した臨床分離 VRE における薬剤感受性

本剤の抗菌力に関する評価を行うことを目的に、委託した臨床検査会社にて収集された保存株を含む VRE の臨床分離株を対象とした薬剤感受性試験である。平成 13 年 4 月～平成 14 年 11 月までに収集された VCM の MIC が 8 μ g/mL 以上であった腸球菌合計 50 株を用いて実施された。VRE の臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は、MIC 値は 0.5～2 μ g/mL、MIC₉₀ は 2 μ g/mL であり、いずれも本剤の感性株であった。平成 15 年 3 月までに収集菌株に対する本剤の抗菌力の評価の終了に伴い、調査を終了した。

3-4. 経年的な本剤及び VCM 等の感受性調査

本剤の臨床分離 VRE 及び MRSA に対する抗菌力の経年変化の把握を目的に実施された。VRE は、調査開始以前にあたる平成 13 年 6 月～平成 16 年 5 月報告分はレトロスペクティブに、それ以降はプロスペクティブに菌株を収集し、538 株が収集された。MRSA は、調査開始～6 年目（平成 16 年 9 月～平成 22 年 5 月）までに収集された菌株から各年 100 株をアトランダムに選択し、合計 600 株を対象として調査を実施した。感受性測定には、使用薬剤として、本剤、VCM、TEIC、キヌプリスチン/ダルフォプリスチン（以下、「QPR/DPR」という。）、レボフロキサシン（以下、「LVFX」という。）、MINO 及びアンピシリン（以下、「ABPC」という。）、オキサシリン（以下、「MPIPC」という。）（MRSA の感受性のみ）を用いた。

3-4-1. VRE に対する各種抗菌薬の感受性

VCM 耐性 *E. faecium* : 25 株収集された。収集した株数が少なかったことから平成 13~15 年、平成 16~18 年及び平成 19~21 年の 3 区分で感受性の推移が集計された。本剤の MIC range は 0.5~2 μ g/mL、MIC₉₀ は 0.5~2 μ g/mL で、測定期間中の耐性化は認められなかった。VCM の MIC 値は 16 μ g/mL 以上であった。TEIC においては、すべての測定期間を通じた MIC range は 0.25~128 μ g/mL であった。平成 13~18 年までの株では MIC が 8 μ g/mL 以上の株も認められたが、平成 19 年以降は 0.5 μ g/mL 以下で感性感化しており、VCM との交叉耐性は認められなかった。抗 VRE 薬である QPR/DPR は MIC range は 0.25~1 μ g/mL、MIC₉₀ は 0.5~1 μ g/mL で感性感であった。LVFX の MIC range は 16~64 μ g/mL で耐性であった。*E. faecium* に対し自然耐性である ABPC の MIC は 32 μ g/mL 以上であった。MINO は平成 13~15 年では MIC range は 4-32 μ g/mL であったが、平成 16 年以降半数の株で \leq 0.06 で感性感化していた。

VCM 耐性 *E. faecalis* : 20 株収集された。収集した株数が少なかったことから平成 13~15 年、平成 16~18 年及び平成 21 年 (平成 19~20 年は収集できず) の 3 区分で感受性の推移が集計された。本剤の MIC range は 0.25~4 μ g/mL で感性感であった。VCM の MIC は 16 μ g/mL 以上であった。一方で TEIC の平成 13~15 年までの MIC range は 0.25~ \geq 256 μ g/mL であったが、それ以降は 0.25 μ g/mL 以下であった。QPR/DPR の MIC は 1~8 μ g/mL の狭い幅に分布した。LVFX の MIC は 1~64 μ g/mL に分布し、MIC₅₀ は 32 μ g/mL 以上の耐性であった。ABPC の MIC range は 0.25~4 μ g/mL で感性感であった。MINO の MIC range は \leq 0.06~16 μ g/mL であった。

VCM 耐性 *E. avium* : 平成 13 年と平成 14 年に合計 5 株が分離され、株数が少なかったことから、全てまとめて集計された。本剤の MIC range は 0.5~1 μ g/mL で、感性感であった。VCM の MIC は 32 μ g/mL 以上であった。一方で、TEIC の MIC range は、2~128 μ g/mL に分布した。QPR/DPR の MIC range も 0.5~4 μ g/mL で狭い幅であった。MINO の MIC は 4 μ g/mL 以下であり、ABPC の MIC range は 16~64 μ g/mL であった。LVFX の MIC range は 0.5~16 μ g/mL であった。

***vanA* 保有 Enterococci** : *vanA* 保有株は、平成 13 年に 12 株、平成 14 年に 1 株、平成 17 年に 3 株の計 16 株が分離された。株数が少なかったことから全てまとめて集計された。本剤の MIC は 1 μ g/mL 以下で感性感であった。VCM の MIC は 32 μ g/mL 以上であり、TEIC の MIC₅₀/MIC₉₀ はともに 128 μ g/mL で耐性であった。その他の薬剤の MIC₅₀/MIC₉₀ は、QPR/DPR 2/4 μ g/mL、LVFX 16/64 μ g/mL、MINO 4/16 μ g/mL、ABPC 16/128 μ g/mL であった。

***vanB* 保有 Enterococci** : *vanB* 保有株は、平成 13 年に 4 株、平成 14 年に 4 株、平成 15 年に 2 株、平成 16 年に 3 株、平成 17 年に 5 株、平成 18 年に 3 株、平成 19 年に 4 株、平成 20 年に 1 株及び平成 21 年に 8 株の 34 株が収集された。収集した株数が少なかったことから平成 13~15 年、平成 16~18 年及び平成 19~21 年の 3 区分で感受性の推移が集計された。本剤の MIC は 4 μ g/mL 以下の感性感で、耐性化傾向は認められなかった。VCM の MIC はいずれも 16 μ g/mL 以上の耐性を示した。TEIC の MIC₅₀/MIC₉₀ は平成 13~15 年は 1/4 μ g/mL であったが、平成 16~18 年及び平成 19~21 年には感性感化し、0.25/1 μ g/mL 及び 0.25/0.5 μ g/mL であった。QPR/DPR への耐性化は認められなかった。LVFX の MIC₅₀/MIC₉₀ は、平成 13~15 年、平成 16~18 年及び平成 19~21 年でそれぞれ 16/32 μ g/mL、32/32 μ g/mL 及び 32/64 μ g/mL と若干上昇した。MINO は LVFX とは対照的に、MIC₅₀/MIC₉₀ がそれぞれ 8/16 μ g/mL、8/16 μ g/mL 及び 4/8 μ g/mL と感性感化の傾向を示した。ABPC の MIC₅₀/MIC₉₀ にばらつきは認められたが、MIC range に変化はなかった。

VCM 耐性 *E. casseliflavus*/*E. flavescens* (*vanC*_{2/3}) : VCM 耐性 *E. casseliflavus*/*E. flavescens* は、すべての株が *vanC*_{2/3} 保有株であった。本剤の MIC₅₀/MIC₉₀ は 0.5~2/1~2 μ g/mL で感性感で

あり、経年的な耐性化の傾向は認められなかった。VCM の MIC₅₀/MIC₉₀ は 2~4/2~8µg/mL で、経年的に耐性化は進んでいなかった。TEIC の MIC₅₀/MIC₉₀ は 0.25~1/0.5~1µg/mL で感受性であった。QPR/DPR の MIC₅₀/MIC₉₀ は 1~2/1~4µg/mL で感受性であった。LVFX の MIC₅₀/MIC₉₀ は、1~2/1~8µg/mL で耐性の傾向は認められなかった。MINO は平成 13 年度のみ MIC₉₀ が 8µg/mL であったが、それ以降 MIC₉₀ は ≤0.06 であり、感受性を示した。ABPC の MIC range は、0.12~2µg/mL で感受性で、MIC の上昇傾向も認められなかった。

VCM 耐性 *E. gallinarum* (*vanC*₁) : VCM 耐性 *E. gallinarum* は、すべて *vanC*₁ 保有株であった。本剤の MIC₅₀/MIC₉₀ は 0.5~2/1~2µg/mL で感受性であり、経年的な耐性化の傾向は認められなかった。VCM の MIC₅₀/MIC₉₀ は 4~8/4~8µg/mL であった。TEIC の MIC₅₀/MIC₉₀ は、0.25~1/0.5~1µg/mL で感受性を示した。QPR/DPR の MIC₅₀/MIC₉₀ は 1~2/1~4µg/mL で、耐性化は認められなかった。LVFX の MIC₅₀/MIC₉₀ は平成 13~20 年は 1~2/1~2µg/mL であったが、平成 21 年の MIC₉₀ は 16µg/mL となっており、若干耐性株が増加している傾向が確認された。MINO の MIC range は ≤0.06~16µg/mL に各年入っており、MIC₉₀ は 2~16µg/mL と年度でばらついているものの耐性化の傾向は認められなかった。ABPC の MIC₅₀/MIC₉₀ は、1/1~4µg/mL と感受性で、MIC の上昇傾向は認められなかった。

3-4-2. MRSA に対する各種抗菌薬の感受性

本剤の MIC range は 0.25~2µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ は 0.5~1/1µg/mL で感受性であった。VCM、TEIC 及び QPR/DPR も感受性を維持し、MIC range はそれぞれ 0.25~2µg/mL、0.12~8µg/mL 及び ≤0.06~1µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ はそれぞれ 0.5~1/1µg/mL、0.5~1/1~2µg/mL 及び 0.25~0.5/0.25~0.5µg/mL であった。LVFX の MIC range は ≤0.06~≥256µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ は 8~32/≥256µg/mL であった。MINO では、MIC range が ≤0.06~32µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ は 4~8/8~16µg/mL であった。ABPC の MIC range は 4~128µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ は 16~32/32~64µg/mL であり、MPIPC では MIC range は 4~≥256µg/mL、MIC₅₀/MIC₉₀ は 128~≥256/≥256µg/mL であった。いずれも耐性化は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、調査期間において、VRE 臨床分離株及び MRSA に対する本剤の抗菌力に特記すべき変動は認められず、新たな対応は必要ないと考えられる旨説明した。

機構は申請者の説明について、本剤の薬剤感受性試験については現時点では特段問題はなまいと考えるものの、今後も耐性株の出現については注意が必要であると考えます。

3-5. VRE感染症患者に関する調査⁵

本調査は、日常診療下における「VCM 耐性 *E. faecium* のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」患者に対する本剤の有効性及び安全性についての適正使用情報の検出又は確認を目的として実施された。本剤の適応症は、当初「VCM 耐性 *E. faecium* のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」のみであったため、本調査を使用成績調査（全例調査）として開始していた。しかし、平成 18 年に MRSA 感染症の効能・効果の追加承認を取得したため、本来の目的である VCM 耐性 *E. faecium* 感染症患者を対象を絞った特定使用成績調査に変更した。本項目では、平成 13 年 6 月~平成 18 年 4 月の旧使用成績調査の結果と、平成 18 年 4 月~平成 22 年 12 月の特定使用成績調査の結果を併せて検討された。旧使用成績調査として 16 例、特定使用成績調査として 25 例の合計 41 例が収集された。

3-5-1. 安全性

⁵ 旧使用成績調査は本剤が納入された施設に対して全例調査依頼を実施し、契約締結した施設において調査を実施した。MRSA に対する効能・効果の追加承認後に開始した特定使用成績調査では、承認条件に基づく全例調査であることから、施設への協力依頼を徹底し、合意が得られた症例及び安全管理情報等から得られた症例を対象として、レトロスペクティブに調査を実施した。

41 例中、安全性解析対象除外症例はなく、41 例における副作用発現率は、51.2% (21/41 例、31 件) であり、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、追加適応の MRSA 感染症患者を対象とした試験の副作用発現率 55.0% (55/100 例) と比較して、高くなかった。主な副作用は、血小板数減少 10 件、貧血及び白血球数減少の各 3 件であった。重篤な副作用は 9 例 15 件に認められ、血小板数減少 5 件、白血球数減少 2 件、敗血症、貪食細胞性組織球症、汎血球減少症、貧血、末梢性ニューロパチー、肝障害、腎障害及び多臓器不全の各 1 件であった。これらのうち、転帰が死亡の症例は 2 例で、敗血症、肝障害、腎障害及び多臓器不全の各 1 件を認めた 1 例、貪食細胞性組織球症を認めた 1 例であり、未回復は血小板数減少の 1 例であった。その他の事象は軽快又は回復が確認された。死亡の症例はいずれも原疾患の悪化による死亡であり、未回復 1 例についても、本剤以外の要因により死亡し、追跡が不能のため未回復とされた症例であった。

副作用発現に影響を及ぼす要因が患者背景因子別に検討されたが、副作用発現率に有意差が認められた因子はなかった。

併用薬について、本剤は非選択的で可逆的なモノアミン酸化酵素阻害作用を有することから、アドレナリン作動薬とセロトニン作動薬との併用は「併用注意」となっている。

アドレナリン作動薬併用例：該当症例は 2 例収集された。副作用発現率は 50.0% (1/2 例、4 件) であり、内訳は、貧血、末梢性ニューロパチー、血小板数減少及び白血球数減少の各 1 件であった。血圧上昇あるいは動悸などの副作用は認められなかった。

セロトニン作動薬併用例：該当症例は 3 例収集された。副作用発現率は 100.0% (3/3 例、6 件) であり、内訳は、汎血球減少症、貧血、末梢性ニューロパチー、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加及び白血球数減少の各 1 件であった。セロトニン症候群の徴候及び症状 (錯乱、せん妄など) などの副作用は認められなかった。

申請者は、本剤の安全性について、既に添付文書の「使用上の注意」に記載されている内容に加えて更なる注意喚起を行う必要はないと考えられる旨説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

3-5-2. 重点調査項目

臨床試験において、本剤による造血器系への影響が示唆されており、本剤の副作用として、「可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制」が報告されていることから、重点調査項目として設定した。

骨髄抑制の副作用については、MedDRA 標準検索式 (SMQ) 2.33 「造血障害による血球減少症」にある事象を抽出した。骨髄抑制の副作用に該当する症例として、汎血球減少症 1 件 (2.4%)、貧血 3 件 (7.3%)、血小板数減少 10 件 (24.4%)、赤血球数減少 1 件 (2.4%)、白血球数減少 3 件 (7.3%) が報告された。これらのうち、血小板数減少 5 件、白血球数減少 2 件、汎血球減少症及び貧血の各 1 件が重篤な副作用であった。転帰は血小板数減少 1 例が未回復であり、その他重篤な症例は回復又は軽快に至っている。

3-5-3. 有効性

臨床効果は、投与終了 (中止) 時に調査担当医師が VCM 耐性 *E. faecium* 感染症の臨床症状及び感染症に関連する検査結果から判断し、「治癒」、「改善」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階 4 区分にて評価し、有効率は (「治癒症例数」+「改善症例数」) / 「有効性解析対象症例数」とされた。また、細菌学的効果は、細菌学的検査結果から判断し、「消失 (推定消失を含む)」、「減少」、「存続/再出現」、「菌交代」、「判定不能」の 4 段階 5 区分で評価し、「消失」、「菌交代」を消失判定とし、症例数に占める消失率が算出された。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 41 例より、対象疾患外 19 例、有効性評価判定条件満たさず 20 例、有効性評価「判定不能」8 例 (重複あり) の 24 例を除外した 17 例と

された。なお、対象疾患外 19 例は VRE 疑い例にて投与開始された症例であるが、VCM 耐性 *E. faecium* が検出されなかった症例であった。

有効性解析対象症例 17 例に対する臨床効果は治癒 9 例、改善 7 例、無効 1 例で有効率は 94.1% (16/17 例) であり、承認時までの試験の VRE 症例に対する有効率 67.2% (39/58 例) に比較して低くはなかった。また、細菌学的効果は判定不能 3 例と存続/再出現 1 例を除いていずれも消失 (菌交代を含む) 又は減少であり、菌消失率は 85.7% (12/14 例) であった。

有効性に影響を及ぼす要因については、本調査における有効性解析対象症例が 17 例と少ないため、検討されなかった。

申請者は、本剤の有効性について特記すべき事項は認められなかった旨説明した。機構は申請者の説明を了承した。

3-5-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)、長期投与及び過量投与 (1 日投与量 1,200mg 超) に関する情報について、それぞれ安全性及び有効性について検討された。小児 (15 歳未満)、妊産婦及び過量投与は該当症例がなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例は 29 例収集され、副作用発現率 48.3% (14/29 例、19 件) であった。副作用の内訳は、血小板数減少 5 件、白血球数減少 2 件、敗血症、貪食細胞性組織球症、貧血、汎血球減少症、下痢、肝障害、腎障害、多臓器不全、ヘモグロビン減少、肝機能検査異常、赤血球数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加の各 1 件であった。申請者は、非高齢者の副作用発現率 58.3% (7/12 例) と比較して、高齢者に特記すべき問題点は認められなかった旨説明した。

有効性解析対象症例は 12 例収集され、有効率は 91.7% (11/12 例) であった。承認時までの試験の全体の有効率 67.2% (39/58 例) を下回るものではなかったことから、申請者は、高齢者に投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例は 16 例収集され、副作用発現率は 56.3% (9/16 例、14 件) であった。副作用の内訳は、血小板数減少 6 件、貧血 2 件、重複感染、貪食細胞性組織球症、末梢性ニューロパチー、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少の各 1 件であった。申請者は、腎機能障害「無」の副作用発現率 48.0% (12/25 例) と比較して、特に安全性において特記すべき問題点は認められなかった旨説明した。

有効性解析対象症例は 5 例収集され、有効率は 80.0% (4/5 例) であり、承認時までの試験の全体の有効率 67.2% (39/58 例) を下回るものではなかった。申請者は、腎機能障害を有する患者に投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例は 11 例収集され、副作用発現率は 45.5% (5/11 例、11 件) であった。副作用の内訳は、血小板数減少 4 件、敗血症、貧血、末梢性ニューロパチー、肝障害、腎障害、多臓器不全及び白血球数減少の各 1 件であった。申請者は、肝機能障害「無」の副作用発現率 53.3% (16/30 例) と比較して、特に安全性において特記すべき問題点は認められなかった旨説明した。

有効性解析対象症例は 5 例収集され、有効率は 80.0% (4/5 例) であり、承認時までの試験の全体の有効率 67.2% (39/58 例) を下回るものではなかった。申請者は、肝機能を有する患者に投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

長期投与 (29 日以上) : 安全性解析対象症例は 2 例収集され、副作用発現率は 100.0% (2/2 例、5 件) であった。副作用の内訳は、血小板数減少 2 件、貧血、末梢性ニューロパチー及び白血球数減少の各 1 件であった。本剤を 29 日以上投与した後に発現した副作用は、末梢性ニューロパチーのみであった。28 日を超える長期投与に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「本剤を 28 日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがある」旨を注意喚起しているが、視神経障害の副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例は2例収集され、有効率は100.0% (2/2例)であり、承認時までの試験の全体の有効率67.2% (39/58例)を下回るものではなかった。

以上の検討結果から、申請者は、長期投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられる旨説明した。

機構は以上の申請者の説明について了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、760例1,044件(使用成績調査、特定使用成績調査が100例153件、自発報告が660例891件)であった。主な器官別大分類は、臨床検査429件、血液およびリンパ系障害315件、代謝および栄養障害57件、神経系障害38件等であった。重篤な副作用は759例1,042件であり、そのうち「使用上の注意」から予測できない(未知)(重篤により未知と判断された副作用を含む)重篤な副作用は240例343件であった。また、未知非重篤な副作用は91例104件であった。

主な未知の副作用は、低ナトリウム血症24例24件、血小板数減少13例13件、播種性血管内凝固及び肝機能異常が各11例11件、脱毛症10例10件、悪心9例9件、痙攣8例9件、食欲減退、腹部不快感、嘔吐、多臓器不全が各7例7件、敗血症6例6件、代謝性アシドーシス、乳酸アシドーシス、末梢性ニューロパチー及び肝障害が各6例6件、低血糖症5例6件、貧血、譫妄、急性腎不全及び薬物相互作用が各5例5件であった。

申請者は、主な未知の副作用について以下のように説明した。

低ナトリウム血症については、当初、「その他の副作用」に既に記載されていたが、重篤な症例の発現は予測できないため、未知と評価したものである。平成23年5月に「重大な副作用」に追記を行った。

貧血、血小板数減少、急性腎不全は「重大な副作用」にて既に注意喚起を行っているが、血小板数減少、急性腎不全については、いずれも死亡症例のため、未知と判断した症例である。いずれも既に注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

食欲減退、代謝性アシドーシス、乳酸アシドーシス、末梢性ニューロパチー、悪心、肝機能異常、肝障害、痙攣は、「その他の副作用」にて既に注意喚起を行っているが、重篤な事象の発現は予測できないため、未知と判断した症例である。いずれも基礎疾患や併用薬の影響等が考えられ、本剤との因果関係を特定できる十分な症例の集積がないことから、現時点で「重大な副作用」への追加記載を行う必要はないと考えた。今後も発現状況等を十分に留意し、必要に応じて対応を検討する。

播種性血管内凝固、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、播種性血管内凝固、低血糖症、脱毛症、多臓器不全については、基礎疾患や併用薬の影響等が考えられ、いずれも本剤との因果関係を特定しうる十分な症例の集積がないため、現時点では「使用上の注意」に追記する必要はないと考える。

再審査期間終了後(平成23年4月4日から平成24年9月13日まで)において、機構に報告した重篤な副作用は152例198件であり、その内訳は既知の副作用132件、未知の副作用66件であった。主な副作用は、血小板数減少50件、汎血球減少症25件、低ナトリウム血症10件、貧血9件、血小板減少症、骨髄機能不全が各7件、腎機能障害、白血球数減少が各6件、INR増加5件であった。未知の副作用のうち、「重大な副作用」にて既に注意喚起を行っているが死亡症例のため未知と判断した血小板減少4件、汎血球減少症、白血球数減少各2件、血中クレアチニン増加1件の計9件については、いずれも本剤との因果関係は否定できないが、死亡との因果関係が強く疑われる症例ではなかったことから、新たな対応は不要と考える。その他、未知の副作用については非重篤症例も含め、いずれも本剤との因果関係を特定しうる十分な症例の集積が無いため、新たな対応は不要と考える。今後も発現状況等を十分に留意し、必要に応じて新たな対応を検討する。再審査期間中及び再審査期間終了後(平成23年4月4日から平成24年9月13日まで)において、感染症発現症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に他剤との相互作用が疑われたものは、9例10件であった。相手薬剤の内訳は、バルプロ酸ナトリウム3件、ワルファリンカリウム3件、マプロチリン塩酸塩1件、タンドスピロンクエン酸塩1件、パロキセチン塩酸塩水和物1件、トピラマート、クロバザム、ラモトリギン1件であった。各薬剤と発現した副作用について以下に一覧表で示した。

相互作用が疑われた薬剤と発現した副作用一覧表

薬剤名	No	性別	年齢	発現した副作用名※
ワルファリンカリウム	1	男	74	INR 増加
ワルファリンカリウム	2	女	33	INR 増加
ワルファリンカリウム	3	男	56	凝固時間延長
マプロチリン塩酸塩	4	男	83	振戦
タンドスピロンクエン酸塩	5	女	57	譫妄
パロキセチン塩酸塩水和物	6	女	60	セロトニン症候群
バルプロ酸ナトリウム	7	男	17	痙攣(再投与にて再発)
バルプロ酸ナトリウム	8	女	84	痙攣
トピラマート、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン	9	男	30	興奮、幻視

※MedDRA/J Ver.13.1 の PT 用語

相互作用が疑われた10件のうち、血中濃度が測定されたものは、バルプロ酸ナトリウムの3件のみであり、その他の7件は血中濃度等の客観的データはなく相互作用の特定はできなかった。申請者は、以下のように説明した。

マプロチリン塩酸塩については、現在「使用上の注意」の「相互作用」の項においてモノアミン酸化酵素阻害剤を記載し注意喚起を行っている。また、タンドスピロンクエン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物についても同様に、セロトニン作動薬として注意喚起済みであり、更なる注意喚起は不要と考える。

バルプロ酸ナトリウムの2件のうち、<No.7>は、バルプロ酸ナトリウム使用中に本剤を併用したところ痙攣が発現し中止後回復した。本剤を再投与したところ痙攣が再発し、バルプロ酸ナトリウムの血中濃度が低下していることが確認され、本剤中止後の血中濃度は増加傾向となった。<No.8>は、同様にバルプロ酸ナトリウム使用中に本剤を併用したところ痙攣が発現し、バルプロ酸ナトリウムの血中濃度が低下していることが確認された。本剤中止後に痙攣は回復したが、その後の血中濃度を測定しておらず、本剤の影響を特定することはできなかった。

トピラマート、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギンの1件<No.9>は、これらの薬剤を服用中に本剤の投与を開始し興奮が発現した。本剤中止後に回復したが、本剤の再投与後に興奮、幻視が認められ中止後に回復した。事象発現時の抗てんかん薬の血中濃度が測定されておらず、原因を特定することは困難であった。

バルプロ酸ナトリウムについては、本剤との関連性は否定できないと考えられるが、現時点で十分な症例集積がないため、現時点では特別な注意喚起は必要ないと考えるが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

トピラマート、クロバザム、ラモトリギンは本剤との関連性を特定できず、現時点で特別な注意喚起は必要ないと考えるが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

再審査期間終了後（平成23年4月4日から平成24年9月13日まで）において、相互作用の疑われた症例は2例2件であった。内訳はTEIC1件、ワルファリンカリウム1件であった。TEICの1件は本剤との併用後に汎血球減少症を発現した症例であるが、汎血球減少症発現時

には既に両剤とも投与を終了しており、加療により発現 13 日目に回復した。本剤との相互作用も否定できないが、前治療薬である VCM も含め、使用薬単剤での発現も考えられ、原因を特定することは困難であった。TEIC については、相互作用が疑われる症例の集積が本報告のみであり、因果関係を特定しうる十分な症例の集積が無いため、新たな対応は不要と考える。

ワルファリンカリウムの 1 件は、ワルファリンカリウム使用中に本剤の投与が開始され、本剤投与 6 日目に INR 増加を認めたものである。本剤との相互作用も否定できないが詳細情報が得られず、原因の特定は困難であった。再審査期間中に集積した凝固能異常の症例と併せて検討を行ったところ、いずれも重症感染症の基礎疾患があり、本剤の前治療薬として VCM を含む抗生剤が使用されていたこと、その他、原疾患や合併症など本剤以外の要因も考えられた。また、現行の「使用上の注意」に記載されている通り、本剤はチトクローム P450 により代謝されないと考えられており、米国において実施されたワルファリンカリウムとの相互作用を確認した試験においても、ワルファリンカリウムの薬物動態をほとんど変化させなかったという結果が得られている。以上のことより、本剤とワルファリンカリウムとの相互作用の可能性については低いものと考え、使用上の注意の改訂等の新たな注意喚起は不要と考える。今後も発現状況などを十分に留意し、必要に応じて新たな対応を検討する。

機構は、以上の相互作用についての申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

平成 24 年 9 月 13 日現在、米国、欧州を含む海外 80 カ国で発売されている。

再審査期間中、国内外において安全性に関する重大な措置はなかった。

その他の外国での措置報告として 10 件が報告されており、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、CCDS の改訂であり、「Warnings and precautions」の「可逆的貧血と血小板減少」が「可逆的骨髄抑制（貧血、血小板減少、白血球減少と汎血球減少）」に変更され、また、「Adverse Events」の Post Marketing Surveillance の項に可逆性の白血球減少、汎血球減少とニューロパシーが追記された。既に「使用上の注意」に記載済みの内容であったことから、新たな注意喚起は不要と考えた。

2 報目は、英国において、本剤の長期投与時に視神経症等が発現する可能性についての Dear Dr. Letter が発出されたものである。既に CCDS に記載済みの内容であり、平成 18 年 4 月の MRSA の効能・効果の追加承認時における「使用上の注意」改訂にて、注意喚起を行った。

3 報目は、CCDS の改訂であり、「Special Warnings and Precautions for Use」に痙攣に関する注意事項が追記され、従来記載されていた視神経障害、セロトニン作動薬との併用に関し補足されたものである。平成 18 年 4 月に MRSA の効能・効果の追加承認時の「使用上の注意」改訂において注意喚起を行った。

4、5、6 報目は、海外臨床試験において本剤群の死亡率が対照薬群よりも高かったことに関し、実施中の第 III 相臨床試験への登録を一時中断する旨の Dear Dr. Letter の発出及び最終的に試験の中止の報告（4 報目）、CCDS に研究報告に関する記載の改訂がなされたとの報告（5 報目）、研究報告に関し、FDA Alert 及び Healthcare Professional Sheet が発行されたとの報告（6 報目）であった。本報告に関連し平成 19 年 6 月に「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を改訂し、本剤がグラム陽性菌にのみ抗菌活性を示すことを明記し、グラム陰性菌を含む混合感染と診断若しくは疑われる場合には適切な治療薬を併用する旨について記載整備した。

7 報目は、FDA の抗菌薬のクラスラベリングによりクロストリジウム・デフィシレ関連下痢に関する記載が USPI に追記されたとの報告であった。国内では既に偽膜性大腸炎として「使用上の注意」にて注意喚起済みの内容であり、特別な対応は行わなかった。

8 報目は、CCDS 改訂に関する報告であり、高齢者、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者への本剤の投与量調節が不要である旨、重度の腎機能障害患者へ投与する場合は慎重に投与する旨等が追記されたものである。国内の「使用上の注意」には既に記載済みであったことか

ら、特別な対応は行わなかった。また、偽膜性大腸炎に関する記載がクロストリジウム関連下痢に変更、及び「Undesirable effects」に舌変色、変色歯が追記された。国内の「使用上の注意」には、既に記載済みの内容であり、対応不要と考えた。

9 報目は、USPI の改訂に関する報告であり、「禁忌」にモノアミン酸化酵素阻害剤を併用する患者、コントロールされていない高血圧等を有する患者や交感神経作動薬等を併用する患者、セロトニン症候群の症状等の観察をしていない場合のカルチノイド症候群患者やセロトニン作動系の薬剤等を使用する患者に LZD を使用すべきでない旨が追記された。また、1 ヶ月後に CCDS も改訂され、USPI 改訂の内容に加えリファンピシンの相互作用が追記された。交感神経作動薬及びセロトニン作動薬については既に「併用注意」の項にて注意喚起済みである。モノアミン酸化酵素阻害剤とリファンピシンの併用については、国内において、これらの薬剤との相互作用による有害事象の報告はなかったが、平成 21 年 6 月に「使用上の注意」の「併用注意」の項に追記し注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

10 報目は、米国の Advantage Dose LLC 社の製品が cGMP 不適合のため回収され、その製品の中に LZD 等が含まれていたものであり、多くの製品が同時に回収されたことから、製造工程に関する不適合と考えられた。回収の該当製品は国内に流通することはないことから、特別な対応は行わなかった。

再審査期間終了後（平成 23 年 4 月 4 日から平成 24 年 9 月 13 日まで）において、海外措置報告として 2 件報告された。

1 件目はセロトニン作動性精神病治療薬を服用している患者における本剤使用時の重篤な中枢神経系反応の可能性について、FDA の Drug Safety Communication が発出されたもので相互作用の可能性に関する安全性情報、緊急時及び非緊急時における重篤な使用法の推奨事項が追記された。その後、FDA より本件について、本剤との併用によりセロトニン症候群を引き起こす可能性は、セロトニン作動性精神病治療薬の種類により異なる旨の追加情報を入手した。本剤の「使用上の注意」では既に全てのセロトニン作動薬との併用について注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

2 件目はUSPIの改訂に関する報告で、WARNINGS及びADVERSE REACTIONSのPostmarketing Experienceの項に症候性エピソードを含む低血糖症が追記された。WARNINGSには、本剤と低血糖症との因果関係は確立していないものの、糖尿病患者においては本剤使用時における低血糖性反応の可能性について警告すべきである旨が記載された。本件については、国内において低血糖症は5例の集積があるが、いずれの症例も本剤との低血糖発現の関連性は特定できなかった。現時点において新たな対応は行わないが、今後も国内集積状況、海外情報に留意し、必要に応じ対応を検討する。

機構は、措置報告の 9 報目に関して、モノアミン酸化酵素阻害剤、交感神経作動薬及びセロトニン作動薬は薬理的にも併用により副作用発現率の上昇が懸念されるものの、併用禁忌とするにあたっての明確な症例が国内外においてなく、VRE 感染症に対して十分な治療効果をもつ抗菌薬が数少ない現状を踏まえると、現時点で禁忌とし必要とされる患者への治療の選択肢を妨げることは適切ではないと考えたことから、現時点で新たな対応は不要とする申請者の説明を了承する。ただし、今後も引き続き情報収集し、必要に応じて対応を検討する必要があると考えた。また、再審査期間終了後の措置報告の 2 件目に関して、国内において集積された低血糖症 5 例については、因果関係が否定できない症例も認められており、症例の転帰等から直ちに対応が必要なものではないと考えるものの、引き続き情報収集し、対応を検討する必要があると考える。その他の措置報告に関しては、申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 5 報及び有効性に関する報告 2 報の計 7 報の研究報告が、厚生労働省又は機構に報告された。

安全性に関する研究報告 5 報は以下の内容であり、申請者は以下のように説明した。

1 報目及び3 報目は、ラットにおける毒性試験の結果報告であり、本剤の高用量を曝露した場合に心内膜血栓等の発現が認められたものであった。いずれも幼若ラットにおける報告であり、ヒトへの影響が確認されたものではないこと、市販後における小児投与症例において心疾患は認められていないことより、現時点では特別な対応は不要と考える。

2 報目は、生体部分肝移植患者に本剤を投与したところ、LZD の消失速度の遅延が認められた報告である。LZD の半減期の遅延等による血中濃度増加による影響が考えられたが、本剤の製造販売後調査において基礎疾患の肝機能障害の有無別の副作用発現率に有意差は認められておらず、副作用及び LZD の蓄積性は認められていないことから、現時点では特別な対応は不要と考えた。

4 報目は、高度腎機能障害患者に本剤を投与した際に LZD の薬物消失半減期が延長したとの報告であった。腎機能障害患者への本剤投与時の消失半減期の延長が認められたが、いずれの症例も有害事象を伴っていないこと、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にて高度な腎機能障害のある患者への投与については既に注意喚起済みであることから、現時点では更なる安全対策は不要と考えるが、今後も同様の情報の収集に努め必要に応じて適切な対応を行う。

5 報目は、海外臨床試験結果及び分析に関する報告で、本剤投与群の死亡率が対照薬投与群よりも高かったとの結果である。（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照（4、5、6 報目））。

有効性に関する研究報告 2 報は以下の内容であり、申請者は以下のように説明した。

6 報目は、VRE の治療に本剤を用いた 5 症例で耐性が認められた報告であった。本剤投与前に感受性を示していたが投与後に耐性を示した症例は 1 例であり、他の 4 例は本剤投与前の感受性の結果が不明であり、本剤使用により感性から耐性に変化したものであるか確認できていない。また 4 例が移植例であるなど、重症度が高く本剤を含む抗菌薬の長期使用が耐性化につながった可能性がある。本剤の国内の有害事象症例にて本剤耐性 VRE に関する報告はなく、国内文献においても耐性化の報告はなかった。特定使用成績調査における感受性試験結果も耐性化は認められていないことから、現時点では更なる対策は不要であると考えた。

7 報目は、LZD 感受性の MRSA による腹膜炎の治療に本剤を用い、1 ヶ月後に腹水より分離された MRSA が LZD 耐性を示した症例である。国内の有害事象症例において、LZD 耐性 MRSA に関する報告は 1 件報告されているが、本剤の長期投与及び休薬後の再投与にて耐性化した可能性が考えられた。また、特定使用成績調査における感受性試験結果については LZD の MRSA に対する耐性化の傾向はなく、文献報告においても全国的に本剤の耐性化が進行しているとの報告はないことから、現時点では更なる対策は不要であると考えた。

再審査期間終了後（平成 23 年 4 月 4 日から平成 24 年 9 月 13 日まで）において、新たな研究報告はなかった。

機構は安全性に関する研究報告については、申請者の説明を了承した。有効性に関する研究報告について、耐性菌の発現については、既に「用法・用量に関連する使用上の注意」にて注意喚起しており、現時点では新たな対応は不要であると判断した。

8. 承認条件

本剤の初回承認時に 4 つの承認条件が付された。

承認条件

1. 国内で本薬が投与された可能な限り全例の VRE 感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
2. 患者より検出された VRE の VCM 及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。
3. 非げっ歯類を用いた非臨床生殖毒性試験を実施し、結果を報告すること。
4. 国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法・用量の妥当性を検討すること。

承認条件 3 については、非げっ歯類を用いた胚・胎児毒性試験が実施され、承認申請時に提

出されたげっ菌類を用いた試験の結果と合わせて考えると、LZD が催奇形性を示す可能性は低いものと判断され、平成 15 年 7 月医薬品第二部会に報告され、承認条件解除となっている。

その他の承認条件について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1 への対応については、平成 13 年 6 月より「VCM 耐性 *E. faecium* のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」に対する使用実態下での有効性、安全性に関する問題を把握することを目的として、可能な限り全例を調査する方式にて使用成績調査を開始したが、平成 18 年 4 月に本剤の MRSA に対する効能・効果追加承認をもって終了した。その後、可能な限り全例の VCM 耐性 *E. faecium* 感染症患者における有効性、安全性を検討することを目的としたレトロスペクティブな調査を特定使用成績調査として実施した（「3-5. VRE 感染症患者に関する調査」の項参照）。

承認条件 2 への対応については、特定使用成績調査において、本剤発売後における各適応起炎細菌に対する薬剤感受性を測定し、検討を行った（「3-2. VRE 感染症患者における本剤及び VCM 感受性（耐性）を確認するための感受性調査」、「3-3. 臨床検査会社にて収集した臨床分離 VRE における薬剤感受性」及び「3-4. 経年的な本剤及び VCM 等の感受性調査」の項参照）。

承認条件 4 への対応については、VRE 感染症治療薬としての承認後、MRSA 感染症の効能・効果追加のための国内第Ⅲ相試験を実施する際に、当該承認条件についても検討するために、母集団薬物動態解析を実施した。得られたデータから、投与量と体重・年齢、暴露量の一定関係が認められないことから用量調節は行わないことが了承されたが、「体重 40kg 未満の患者」は「慎重投与」として継続された。MRSA 感染症の効能追加承認後、その一部変更承認時まで継続した国内第Ⅲ相試験の結果及び最新の国内安全性定期報告データを合わせて検討し、平成 19 年 1 月に提出したが、低体重患者の安全性を評価するには症例が少ないと判断された。今回、平成 13 年 6 月から実施した使用成績調査の安全性データを合わせて検討した（「2-2. 重点調査項目、体重の影響」の項参照）。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上