

In vivo 試験

全身感染モデルにおいて、*E.faecalis* 及びバンコマイシン耐性 *E.faecium* をマウスの腹腔内に、それぞれ 50%致死菌量 (LD₅₀) の 100 倍の菌量を接種し、1 及び 5 時間後に、本薬を経口投与し、6 日目のマウスの生存数から求めた本薬の ED₅₀ はそれぞれ 10.0 及び 24.0mg/kg であった。ただし、*E.faecium* 感染モデル作製の際には、シクロホスファミドを投与し、好中球を減少させている。

軟組織感染症モデルにおいて、*E.faecalis* 及びバンコマイシン耐性 *E.faecium* をそれぞれ 4.8 及び 7.4×10^7 CFU マウスの鼠径部皮下にマイクロキャリアビーズとともに接種し、その直後及び 1 日 2 回をそれぞれ 6 日及び 5 日経口投与した時の本薬の ED₅₀ はそれぞれ 11.0 及び 12.5mg/kg であった。しかし、*E.faecium* を 7×10^7 CFU マウスの鼠径部皮下に接種し、8 時間以降に投薬した場合は効果が認められず、軟組織感染症が進行し膿瘍形成に至ったマウスに対する有効性は認められなかった。また、*B.fragilis* UC12199、*E.coli* UC9855 及び *E.faecalis* UC15060 をキャリアビーズとともに接種した多重感染モデルでは、接種直後から投薬を開始しても本薬単独では治療効果は認められず、その理由として *E.coli* に対する抗菌活性が低いと認められている。

その他、局在性 A 型レンサ球菌筋壊死モデル、マウス肺炎感染モデル、抗菌薬併用モデル、マウス結核モデル、チンチラ中耳炎モデル、ウサギ肺炎球菌髄膜炎モデルでの検討もなされており、各組織及び中耳液や脳脊髄液への本薬の移行が確認されている。

薬力学的薬物相互作用

チェッカーボード法により、種々の薬物との併用効果を検討したところ、概ね作用は相加的、中立的とされ、相乗作用または拮抗作用の頻度は低いと考えられている。しかし、シプロフロキサシンとの併用では拮抗作用が認められている。

耐性獲得機構

本薬の濃度が MIC の 2、4 及び 8 倍となる培地中で、*S.aureus* UC9218 を 35℃、48 時間培養した実験で、耐性コロニーは認められず、自然発生変異頻度は 8×10^{-11} 未満であった。同様の実験で、メチシリン感受性、耐性 *S.aureus* 及びメチシリン耐性 *S.epidermidis* を本薬を含む培地で培養した際も、耐性コロニーは認められず、自然発生変異頻度は $10^{-8} \sim 10^{-9}$ 未満であった。また、spiral gradient plate 法を用いて、*S.aureus* UC9218 及び *E.faecalis* UC9217 の *in vitro* でのリネゾリド、eperezolid (本薬の類縁化合物) 耐性獲得を検討したところ、リネゾリド耐性 *S.aureus* では 50S サブユニット構成成分 23S rRNA の第 2447 塩基の G から U へ、リネゾリド耐性 *E.faecalis* 及び eperezolid 耐性 *S.aureus* で 23S rRNA の第 2576 塩基の G から U へのポイントミューテーションが認められた。なお、30S 構成成分の 16S rRNA に変異は認められなかった。これらの変異は今まで報告されていないが、本試験で得られた eperezolid 耐性 *S.aureus* では CP 及び LCM との交差耐性が認められている。

50S リボソームを標的として蛋白合成を阻害する他の抗菌剤に対する耐性遺伝子を含む菌株を用いた検討において、マクロライド、リンコサマイド、A 型ストレプトグラミン、テトラサイク

リン、クロラムフェニコール及びフシジン酸に耐性の菌において交差耐性は認められず、薬剤排出による耐性機序も本薬の効力には影響していない。また、メチシリン耐性 *S.aureus*、グリコペプチド中等度耐性 *S.aureus*、シプロフロキサシン耐性 *S.aureus*、バンコマイシン耐性腸球菌 (vanA, vanB, vanC 表現型)、ペニシリン耐性 *S.pneumoniae* での *in vitro* の実験で、既存の抗菌薬と交差耐性を示さないことが示唆された。

代謝物の *in vitro* 抗菌作用は、血漿及び尿糞中の主要代謝物 PNU-142586E、PNU-142300E 及び はリネゾリドの 4～
で検討された。
16 分の 1 の抗菌力を示したが、他の代謝物は不活性か 16 分の 1 以下の抗菌力であった。

一般薬理試験

一般薬理試験で認められた主な変化は、ラット自発運動量及び糞尿排泄の低下 (125mg/kg, iv)、ラットチオペンタール睡眠の増強 (30mg/kg 以上, iv)、モルモット摘出回腸の低濃度ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮の軽度の抑制 (10^{-4} M、約 33 μ g/ml)、ビーグルでの心拍数の増加、PR 間隔の短縮及び呼吸数の減少 (10 及び 30mg/kg, iv)、ラット胃内容排出能の抑制 (125mg/kg, iv で約 40%抑制、雌 62.5、雄 100mg/kg, po で完全抑制)、並びにラット胃酸分泌の抑制 (125mg/kg, iv で約 80%抑制) であった。また、ヒト肝ホモジネートの 500 \times g 上清を用いた *in vitro* の MAO 阻害試験で、競合的かつ可逆的な阻害を示し、MAO-A 及び MAO-B に対する K_i はそれぞれ 14 及び 11.5 μ M であった。また、*in vivo* での MAO 阻害作用は、マウス単回投与試験及びラット反復投与試験で脳内モノアミン代謝への影響が調べられている。マウスへの本薬 50mg/kg 単回経口投与により線条体で dopamine (DA) の MAO 代謝物である homovanillic acid (HVA) の減少、小脳以外の全脳で MAO の基質である serotonin (5-HT) の増加及びその MAO 代謝物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) の減少が認められた。ラットでの単回皮下投与でも同様の傾向を示し、30mg/kg 1 日 3 回 14 日間経口投与により線条体で DA 及び DA の catechol-O-methyl transferase (COMT) 代謝物で MAO の基質でもある 3-methoxytyramine (3-MT) の増加、前頭皮質で norepinephrine (NE) と 5-HIAA 減少が認められ、この変化は休薬 2 日後に消失したが、5 日及び 13 日後の脳においてリバウンド現象と考えられる上記物質全てのレベルの上昇傾向が示された。MAO 阻害に起因する循環器への影響としてラットでの 5mg/kg 以上の静脈内投与及び 15mg/kg 以上の経口投与で用量依存的なチラミン昇圧の増強が認められ、その程度は MAO-A 阻害薬より小さく、MAO-B 阻害薬より大きかった。また、反復投与試験で反復投与により増強作用の増大は無いこと及びその作用は 3.5 日間の投与で 18 時間、14.3 日間の投与では 2 日間で消失することが示された。一般用医薬品に含まれる交感神経系作動薬 dextromethorphan 及び phenylpropanolamine による昇圧反応に対する影響がラット及びイヌで検討されたが、増強作用は認められなかった。不可逆的 MAO 阻害薬と麻薬性鎮痛剤の相互作用で発現するセロトニン症候群の発症の有無もウサギで検討されているが、他の可逆的 MAO 阻害薬と同様に、不可逆的 MAO-B 阻害薬である selegiline と本薬 150mg/kg 投与後に meperidine を投与してもセロトニン症候群様変化は発現しなかった。

リネゾリドの代謝物である PNU-10563、PNU-142618 及び PNU-142300E の MAO 阻害作用が母化合物と比較され、いずれの代謝物も MAO-A 阻害作用を示したが、母化合物と同程度か、

より弱いとされた。

審査センターは、提出された薬効薬理に関する資料では多くの菌種に対する結果が示されていることから、本申請でバンコマイシン耐性腸球菌のうち本薬感受性の *E.faecium* 菌のみを対象とした理由について尋ねた。これに対し申請者より、米国において *E.faecium* 以外のバンコマイシン耐性腸球菌 *E.faecalis* に対する臨床試験での症例数が少なかったため承認を得られていないことより本申請においても同様に限定したこと、また、資料は腸球菌中心の記載に改めるとの回答がされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、本薬のミトコンドリア蛋白合成系に対する作用の検討が行われていないため申請者に尋ねたところ、他のオキサゾリジノン系化合物での真核細胞のミトコンドリア蛋白合成阻害に関する検討から、本薬がミトコンドリアの蛋白合成を可逆的に阻害する可能性が示唆されると回答されたことから、その試験結果の記載を求めている。さらに、本薬の骨髄抑制の発現機序を検討する試験が進行中で、ミトコンドリアの蛋白合成阻害の可逆性と骨髄毒性の可逆性の相関、リネゾリドが作用する骨髄細胞系の解明と細胞周期への作用、細胞内分布及びオキサゾリジノンの毒性の標的となる細胞内分子の解明等の検討がなされる旨回答された。

さらに審査センターは、本薬の MAO 阻害作用が臨床的に問題とならないか尋ねた。第 I 相臨床試験においては、血漿中モノアミン濃度への影響は認められず、血圧上昇等の临床上問題となる所見は認められていない。健康成人を用いた MAO 阻害試験では、収縮期血圧を 30mmHg 以上上昇させるためには 100mg 以上のチラミンの経口投与が必要である。第 II 相及び第 III 相臨床試験において、MAO 阻害作用を有する薬剤が併用された患者での有害事象は、高血圧が本薬投与群で 1.6%、対照群で 0.3%認められた他は同程度であったと申請者は回答した。

薬効・薬理的に、バンコマイシン感性腸球菌に対する本薬の MIC は、他剤と比較して必ずしも低くはないことから、審査センターは、本薬が VRE に有効であるのは、本薬が新規骨格を有する抗菌薬で、世界的にまだ広く使用されておらず、耐性を獲得した菌が少ないためと推察した。そこで、本薬が VRE に有効であることが、抗菌薬のなかで最強に属するものとの誤解がないよう、臨床現場に情報提供する手段について、申請者に尋ねた。申請者は、申請効能である VRE (*E.faecium*) 感染症に対する適性使用を促すため、臨床現場への情報提供について検討し、計画・準備を進めていると回答した。

シプロフロキサシンとの併用について、試験管内では拮抗作用が認められていることから、臨床使用上問題とならないか尋ねたところ、シプロフロキサシンとの併用は混合感染の場合には、経験的に有効な併用療法であるとされており、現在進行中の試験において、セフトジジム、シプロフロキサシンまたはイミペネムのような他の薬剤との併用について検討していると申請者は回答した。

以上の回答から、VRE 感染症のように生命を脅かし、かつ、現時点で有効な薬物治療法が国内において確立していない感染症にあつては、患者のリスク・ベネフィットを勘案し本薬を慎重に使用するのであれば、ベネフィットがリスクを上回る、と審査センターは判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の実験動物における薬物動態試験はラット、マウス及びイヌを用い、静脈内及び経口投与により実施されている。

雄ラットに本薬を静脈内投与(10mg/kg)すると、血漿中リネゾリド濃度は投与後2分でC_{max}に達した後、2相性の指数関数的に減少し、終末相の半減期T_{1/2z}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ0.95時間及び15.5µg·hr/mLであった。経口投与(25mg/kg)した場合には、血漿中濃度は0.31時間後にC_{max}に達し、その後静脈内投与と同様に減少(T_{1/2z}、1.05時間)した。AUC_{0-∞}は42.6µg·hr/mLであり、生物学的利用率は109%であった。

イヌに静脈内あるいは経口投与した場合、血漿中本薬濃度の推移もラットと類似しており、経口投与時の本薬の吸収はラットと同様速やかであった。本薬をマウスに経口投与した時も、本薬の吸収は速やかであった。生物学的利用率は97%(イヌ)及び86~165%(マウス)であった。ラット及びイヌに1ヵ月反復静脈内投与(20~200mg/kg/日(ラット)、10~40mg/kg/日(イヌ))及び反復経口投与(20~125mg/kg/日(ラット)、20~80mg/kg/日(イヌ))した結果、いずれも28日目のAUC及びC_{min}に蓄積性は認められなかった。ラット及びイヌに高投与量の本薬を両投与経路で投与した時、AUCに線形性からの逸脱が認められた。

SD系雄性ラットに¹⁴C標識リネゾリドを静脈内投与すると、投与後0.33時間では、小腸、副腎、腎臓、及び肝臓に高濃度の放射能を認めたが、投与後4時間後にはハーダー腺及び消化管を除いて組織内放射能濃度は急速に減少した。¹⁴C標識リネゾリドを経口投与した場合には、放射能は静脈内投与と同様組織内へ広く分布したが、投与後4時間までの組織内濃度の減少は静脈内投与時よりも緩やかであった。

マウス、ラット及びイヌでは主要代謝経路はモルホリン環の窒素原子に隣接した炭素原子の酸化(ラクタム経路、主代謝物PNU-142300)と同環の酸素原子に隣接した炭素原子の酸化(ラクトン経路、主代謝物PNU-142586)である。PNU-142300の生成は酵素的反応であることが想定されているが、PNU-142586の生成には非酵素的な脂質過酸化反応系が関与していることが示されている。本薬は、発現系を用いた*in vitro*試験でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4を阻害せず、またラットを用いた試験では、高投与量においてCYP2B及び2Eについて1.5倍程度の誘導が認められた。

雄ラットに¹⁴C標識本薬を単回静脈内投与(10mg/kg)あるいは単回経口投与(25mg/kg)した時、放射能の糞及び尿中排泄は速やかであり、静脈内投与後24時間後の排泄率はそれぞれ65%及び23%であった。投与120時間までの総排泄率は99%であった。雄イヌを用いて¹⁴C標識本薬を静脈内あるいは経口投与したときの放射能の尿糞中排泄もラットと同様速やかであった。

授乳ラットに¹⁴C標識本薬を静脈内(10mg/kg)及び経口(25mg/kg)投与し、乳汁中への排泄を検討した結果、静脈内投与では乳汁中放射能濃度は4時間後にC_{max}を示し、血漿中濃度の4倍であり、経口投与においても2時間後にC_{max}を示し、血漿中濃度の1.9倍を示した。これらの結果からリネゾリドを投与されている母親から授乳されている乳児はリネゾリドまたはその代謝物に曝露される可能性があるとして申請者は考察している。

本薬(注射剤及び錠剤)のヒトにおける薬物動態試験は、日本人、英国人及び米国人を対象とし、健康人、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者を対象とした試験並びに薬物相互作用試験が実施されているが、日本人を対象とした試験は健康人に対する単回及び反復投与試験のみで

ある。なお、当初資料には健康成人を対象とした試験としては日本人に対する試験しか記載されていないため、審査センターにおいて健康英国人及び米国人を対象として実施された試験の要約の提出、本薬の動態に関する人種差に関する考察、外国試験に基づく健康人と患者間における本薬の動態に関する考察を求めた。

以下に、本薬の動態を要約する。なお、要約には審査センターの上記指摘に対する申請者の回答も含まれている。まず、日本人を対象とした静脈内投与及び経口投与による本薬の薬物動態試験について、次いで外国で実施された試験結果について記述する。

日本人健康成人に本薬（200、400 及び 600mg）を単回静脈内投与したとき、血漿中リネゾリド濃度は、静脈内投与開始後 30 分（投与終了直後）に最高濃度に達し、その後 1 時間までは速やかに減少し、その後 1 または 2 相性の指数関数的な消失を示した。 $T_{1/2z}$ は 5～6 時間であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的な増加を示し、全身クリアランスはほぼ一定（103～115mL/min）であった。また、尿中未変化体排泄率（fe）は 30.7～36.2% であり、平均腎クリアランス（CLr）及び腎外クリアランス（CLnr）は 31～38 及び 70～80mL/min とほぼ一定の値を示した。

一方、本薬（300、400 及び 500mg/回）を静脈内反復投与（初日：1 日 1 回、2～8 日目：1 日 2 回、9 日目：1 日 1 回）すると、初回投与後 48 時間後に見かけの定常状態に達し、投与最終日における C_{max} は投与初日の約 1.5 倍に達した。投与初日に比して、投与最終日における AUC は高値を示し、CL も 30～50% 程度低い値を示した。また定常状態における分布容積 V_{dss} は、各投与量でほぼ同様の値（40L）を示した。なお、600mg の静脈内投与における薬物動態を 500mg 静脈内投与と比較した結果、600mg 投与時の AUC 及び C_{max} は 500mg 投与時より高値を示したものの、有意な差は認められなかった。

錠剤の単回経口投与試験（125～625mg）の結果では、 T_{max} 、0.25～1.0 時間で C_{max} を示し、その後指数関数的に減少した（ $T_{1/2z}$ 6 時間）。また C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加した。経口投与時の平均全身クリアランス（CLpo）、fe、及び CLr は静脈内投与と同様の値を示した。400mg を単回経口及び静脈内投与した試験から、生物学的利用率は 97.7% であることが示された。

本薬（125、250、375、500、625mg/回）を上記反復静脈内投与と同一投与スケジュールで経口投与した試験では、高用量で本薬の薬物動態は線形性からの逸脱が認められた。投与初日の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、高投与量では比例関係から予測される値よりも、ずれは小さいものの、高値を示した。また定常状態に達した投与 9 日目において C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は比例関係から予想される値よりも高値を示した。例えば、投与量が 125mg から 625mg まで 5 倍の増量されたとき、 AUC_{0-12hr} は 8.6 倍に増加した。さらに CLpo は 125～500mg 投与群においてはほぼ一定の値（70～80mL/min）であったが、625mg 投与ではその値は 50.3mL/min を示した。経口投与時においても、静脈内投与と同様、投与 48 時間後には定常状態に達したと推察され、投与 9 日目の CLpo は投与初日の値の 30～50% 低値を示した。

英国人健康成人を対象とした試験は、静脈内投与試験（単回及び反復）並びに経口投与試験（単回及び反復）が実施された。

単回静脈内投与（250～750mg）時において T_{max} 、0.5（投与終了直後）～0.75 時間で C_{max}

に達し、その後指数関数的に減少した。終末相における $T_{1/2z}$ は 5~6 時間であった。また $AUC_{0-\infty}$ の増加は、750mg 投与においても用量比例関係を示し、CL 及び V_{dss} はほぼ一定であったが、 C_{max} 値は 750mg 投与では線形性からの逸脱が認められた。申請者は単回投与時の英国健康成人の薬物動態パラメータ (CL、 CL_{nr} 、 CL_r 、 f_e 、 V_{dss}) は日本人のパラメータと同様の値であると結論している。反復静脈内投与 (250~500mg/回、初日：1 日 1 回、2~6 日目：1 日 3 回、7 日目 1 日 1 回) 試験では、7 日目の平均 C_{max} は投与初日の 1.2~1.6 倍を示した。

本薬原末をカプセル剤として投与した単回経口投与試験 (50~500mg) では、 T_{max} 1.0~1.8 時間で C_{max} に達し、その後指数関数的な減少を示した ($T_{1/2z}$: 16 時間 (50~100mg)、5 時間 (200~500mg))。また同じくカプセル剤を用いた反復経口投与試験 (100、200、400、625、750mg/回、初日 1 日 1 回、2~9 日目 1 日 3 回、10 日目 1 日 1 回) では、高投与量の C_{max} 及び AUC は線形性からの逸脱が認められた。

静脈内投与及び経口投与における CL 及び CL_{po} は大きなバラツキを示し、その理由は CL_r よりも CL_{nr} のバラツキに起因すると考察されている。

また米国人を対象とし反復経口投与試験 (375、500、625mg/回、初日 1 日 1 回、2~16 日目 1 日 2 回) が実施された。定常状態の CL_{po} は初回投与時に比べて平均 25~30%程度低く、この低下は CL_{nr} に起因するものと考察されている。米国人を対象とした食事の影響を調査する試験では臨床上意味のある食事の影響は認められていない。

申請者は健康人における日本人と外国人間の本薬の動態の差の有無を個別別薬物動態パラメータ及び平均値による薬物動態パラメータの比較 (統計検定) により考察した。

個別別薬物動態パラメータを比較した結果では、日本人の CL は欧米人の値のバラツキの範囲内にあり、 V_d についても、個体あたりの投与量別で比較した場合、欧米人のそれより低値を示したが、日本人の低値側の値は欧米人の低値側の値と同程度であったと結論している。また、統計検定では、CL、 V_d については有意な差が認められたが、体重で標準化すると差が消失したことから日本人と外国人の差は体重によるものと推定されている。また、 CL_r 及び CL_{nr} は体重によって標準化しても日本人及び欧米人とで有意な差が認められたが、 CL_r/kg に関しては 0.52 (日本人) 及び 0.45 (欧米人) であり、 CL_{nr}/kg に関しては 0.70 (日本人) 及び 0.90 (欧米人) であることから、その人種差は僅かであると結論している。

健康人と患者における本薬の動態の違いはポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) 解析により考察されている。PPK 解析のモデルとしては、第 I 相臨床試験に基づき、健康人及び患者両集団とも、一次吸収過程、一次消失過程及び Michaelis-Menten 消失過程を含む 1-コンパートメントモデルにより解析し、患者の年齢、性別、体重、クレアチニンクリアランス及び民族がモデルに及ぼす影響について検討されている。一次消失過程を検討したところ、一次消失過程に関しては民族によって、 V_d は体重、年齢、性別により影響を受けることが示された。民族差に関しては非白人種で一次消失過程が 111%高いことが予想されたが、線形消失の寄与が小さいため、非白人種の総クリアランスは白人種と類似していると申請者は考察している。また男性の V_d は女性より 12.4%大きいことが示された。

患者集団 (第 II 相臨床試験) を対象として実施された PPK 解析により得られた CL 及び V_d は健康人 (第 I 相臨床試験) を対象とした PPK 解析結果により算出された値とよく一致し (125 (100

を含む)、375、625mg 投与時の体重 82.3kg の平均的患者の CL (mL/min) : 180、114、76、Vd (L/kg) : 0.706 (投与量によらない)、申請者は患者と健康人で本薬の動態に差はないと結論している。

本薬の代謝に関しては、非標識リネゾリドを日本人に経口または静脈内投与した試験及び ^{14}C 標識リネゾリドを米国人に経口投与した試験により行われている。本薬 625mg を経口投与した血漿中のラクトン体を経由して生成した主代謝物 PNU-142586 及びラクタム体を経由して生成した主代謝物 PNU-142300 は 5.0 及び 3.8 時間に T_{max} を示し、主代謝物の C_{max} 及び AUC は未変化体リネゾリドの 5%程度であった。なお、ヒトでは PNU-142586 の生成量が PNU-142300 よりも多い。尿中代謝物の分析により、リネゾリドとその代謝物は殆どに尿中排泄されることが示された。リネゾリドを米国人に反復経口投与し、その尿中代謝物の分析から、投与量を増加すると PNU-142586 の尿中排泄の割合は減少することが示され、反復投与による CL_{po} の原因である CL_{nr} の低下は、主にリネゾリドから PNU-142586 への変換能が低下したためと申請者は推定している。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者での本薬の薬物動態を米国人を対象に検討したところ、本薬の薬物動態は、腎機能及び肝機能障害により影響を受けにくいものと結論されている。また、米国高齢者に対する試験から、 CL_{po} は年齢による影響を受けず、高齢者への投与においても投与量調整の必要はないものと申請者は主張している。

MAO 阻害薬との薬物相互作用を検討したところ、リネゾリドとシュードエフェドリンとの併用では血漿中シュードエフェドリン濃度は約 10%上昇した。また、フェニルプロパノールアミンとの併用では、フェニルプロパノールアミンの AUC は 22%上昇した。いずれの場合も、リネゾリドの血漿中濃度は影響されなかった。これに対し、デキストロメトर्फアンとの併用では、デキストロメトर्फアンの検出可能なポイント (デキストロメトर्फアンはほとんど定量限界以下) が有意に増加し、代謝物の AUC が 28%減少した。

また、グラム陰性抗生物質との相互作用を検討した結果、本薬の併用によっても本薬あるいはアズトレオナム及びゲンタマイシンの薬物動態は変化しないものと推察された。

審査センターでは、

- ① 日本人に臨床用量を反復経口投与した場合の AUC 及び C_{max} がラット及びイヌの無毒性量を上回り、骨髄抑制が認められたときの TK パラメータに近いこと
- ② 外国の第 II 相及び第 III 相臨床試験では血液毒性は報告されていないものの、日本人の血漿中リネゾリド濃度は外国人より高いこと
- ③ 経口投与時に、臨床用量付近で薬物動態パラメータの線形性からの逸脱が認められ、反復投与時では本薬の血漿中濃度が線形性を仮定した場合よりも高値を示すことから、日本人に対する用量設定の妥当性及び非線形が生じる機序並びにその臨床上的影響について説明を求めた。

これに対して、非線形性が生じる機序として、 CL_{nr} の非線形性に起因し、それは非酵素的な酸化経路である PNU-142586 の生成に関与する反応系が関連しているものと考えたと回答した。また本薬を日本人に外国人と同量投与した場合に想定される、臨床用量における非線形性の薬物動態がもたらす曝露量の増大に起因する安全性上の問題に関しては、以下のような回答を行った。

即ち、

- ① 日本人の CL は外国人のそれよりも小さいが、体重で補正すれば有意な差はないこと
- ② 高用量における非線形性は欧米人でも認められること
- ③ 日本人の第 I 相臨床試験で認められた累積投与量の増加に伴う白血球数の推移が日本人と欧米人で同様であったこと

から、同量のリネゾリドを投与した場合の造血機能・肝機能に関する民族的影響に関連した相違点はないと考えられ、したがって、同量のリネゾリドに曝露された場合、患者の体重が同じであれば民族による安全性の差は少ないと考えられると回答した。さらに海外の第 II 相及び第 III 相臨床試験では、体重 60kg 以上と 60kg 未満で層別して臨床検査結果を解析しても、臨床検査値と体重の間に明確な相関性を認めないと主張した。

審査センターは PPK 試験の対象となった海外の臨床試験における患者の平均体重は約 82kg であることから、低体重患者の安全性評価は十分ではないと判断し、さらに低体重 (50、40、30kg) で層別解析した安全性データの提出を求めた。これに対し 50kg 未満と 60kg 未満の患者間で有害事象の発生率は同じであるが、40kg 以下の患者は 6 症例のみであり、安全性を考察する十分な症例数はないと回答されている。

審査センターは、わが国では、低体重患者が比較的多数本薬の投与対象となると考えられるため、そのような患者では本薬の CL が減少し、同量を投与した場合には、体内動態が線形から逸脱する患者がわが国では欧米に比して多く発生する可能性があると考ええる。現時点では、本剤を高用量投与された場合に、有害事象の発生頻度及び程度が増悪するか否かについては十分に解明されていない。このため、健康人における日本人と外国人における薬物動態の類似性をもって国内の VRE 感染症患者に対する安全性を担保することは困難であると審査センターは判断している。

ト. 臨床試験に関する資料

1) 提出された資料の概略

今回提出された、本薬による臨床試験成績は以下に示すとおりである。なお、国内では本薬は健康人に対する第 I 相試験 (経口及び静脈内投与) のみ行われている。これらの試験のうち審査センターは、国内第 I 相試験及び海外の VRE 感染症に対する第 III 相試験の評価を主に行った。なお、申請者は今回申請の用法・用量による MRSA 感染症に対する国内臨床試験を 2001 年 1 月現在計画中である。

(1) 海外第 I 相試験

- ・ 試験番号 M/1260/0001 : 単回経口投与 (投与量 50、100、200、300、400、500mg)、薬物動態評価可能 35 例
- ・ 試験番号 M/1260/0002 : 反復経口投与、投与期間 10 日、1 日 3 回投与 (1 回投与量 100、200、400、625、725mg)、薬物動態評価可能 38 例
- ・ 試験番号 M/1260/0015 : 反復経口投与、投与期間 15.5 日、1 日 2 回投与 (1 回投与量 375、500、625mg)、24 例

- ・ 試験番号 M/1260/0003 : 単回静脈内投与 (投与量 250、400、500、750mg)、250mg 群では経口剤とのクロスオーバーを行い、吸収率を検討、薬物動態評価可能 24 例
- ・ 試験番号 M/1260/0004 : 反復静脈内投与、投与期間 7 日、1 日 3 回投与 (1 回投与量 250、400、500、725mg)、薬物動態評価可能 12 例
- ・ 試験番号 M/1260/0016 : 反復静脈内投与、投与期間 8.5 日、1 日 2 回投与 (1 回投与量 500、625mg)、18 例
- ・ 試験番号 M/1260/0007 : 生物学的利用率を評価するための試験 (投与量 250mg)、薬物動態評価可能 16 例
- ・ 試験番号 M/1260/0008 : 生物学的利用率を評価するための試験、投与期間 3 日 (1 回投与量 375mg)、薬物動態評価可能 13 例
- ・ 試験番号 M/1260/0012 : アドレナリン作動薬との併用試験、1 日 3 回経口投与、投与期間 10 日 (1 回投与量 375mg)、薬物動態評価可能 16 例
- ・ 試験番号 M/1260/0013 : 代謝及び排泄の検討、1 日 2 回経口投与、投与期間 10 日 (1 回投与量 500mg)、薬物動態評価可能 15 例
- ・ 試験番号 M/1260/0014 : 年齢及び性別による薬物動態の相違の検討、単回経口投与 (投与量 600mg)、薬物動態評価可能 29 例
- ・ 試験番号 M/1260/0018 : 反復経口投与、1 日 2 回経口投与、投与期間 12 日 (1 回投与量 125、375、625mg)、19 例
- ・ 試験番号 M/1260/0019 : アズトレオナム併用時の静注剤の薬物動態の検討、投与期間 3 日 (投与量 375mg)、12 例
- ・ 試験番号 M/1260/0020 : ゲンタマイシン併用時の静注剤の薬物動態の試験、投与期間 3 日 (投与量 375mg)、12 例
- ・ 試験番号 M/1260/0021 : 腎機能障害を有する患者に対する単回投与試験、経口投与 (投与量 600mg)、24 例
- ・ 試験番号 M/1260/0022 : シュードエフェドリンとの相互作用の検討、反復経口投与、1 日 2 回投与、投与期間 8 日 (1 回投与量 600mg)、薬物動態評価可能 13 例
- ・ 試験番号 M/1260/0023 : フェニルプロパノールアミンとの相互作用の検討、反復経口投与、1 日 2 回投与、投与期間 8 日 (1 回投与量 600mg)、薬物動態評価可能 13 例
- ・ 試験番号 M/1260/0024 : MAO 阻害剤との相互作用の検討、反復経口投与、1 日 2 回投与、投与期間 7 日 (1 回投与量 625mg)、薬物動態評価 33 例
- ・ 試験番号 M/1260/0027 : デキストロメトर्फアンとの相互作用の検討、反復経口投与、1 日 2 回投与、投与期間 8 日 (1 回投与量 600mg)、薬物動態評価 14 例
- ・ 試験番号 M/1260/0028 : 小児に対する薬物動態の検討、単回静脈内投与 (投与量 1.5、10mg/kg)、57 例
- ・ 試験番号 M/1260/0043 : 生物学的利用率の検討、経口投与 (投与量 600mg)、16 例
- ・ 試験番号 M/1260/0044 : ワルファリンとの相互作用の検討、反復経口投与、1 日 2 回投与、投与期間 20 日 (1 回投与量 600mg)、13 例
- ・ 試験番号 M/1260/0047 : 肝疾患患者に対する単回経口投与 (投与量 600mg)、薬物動態

評価可能 15 例

- ・ 試験番号 M/1260/0090 : 反復静脈内投与、投与期間 9 日、1 日 2 回投与 (500、600mg)、20 例

(2) 海外第Ⅱ相試験

- ・ 試験番号 M/1260/0009 : 肺炎球菌による市中肺炎に対する用量検討 (非無作為化)、経口あるいは静脈内投与、投与期間 5~14 日、250mg 1 日 3 回または 375/400mg 1 日 2 回 (62 例) vs 375mg 1 日 3 回または 600/625mg 1 日 2 回 (116 例)
- ・ 試験番号 M/1260/0010 : 皮膚・軟部組織感染症に対する用量検討 (非無作為化)、経口あるいは静脈内投与、投与期間 5~14 日、250mg 1 日 3 回または 375/400mg 1 日 2 回 (148 例) vs 375mg 1 日 3 回または 600/625mg 1 日 2 回 (191 例)
- ・ 試験番号 M/1260/0011 : グラム陽性菌血症疑いのある症例に対する検討、経口あるいは静脈内投与、投与期間 5~21 日、1 回投与量 600mg 1 日 2 回、164 例
- ・ 試験番号 M/1260/0026 : 皮膚・軟部組織感染症に対する用量検討 (無作為化)、経口あるいは静脈内投与、投与期間 5~14 日、100mg 1 日 2 回 (103 例) vs 200mg 1 日 2 回 (86 例)

(3) VRE 感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験

- ・ VRE 感染症に対する本薬 200mg と 600mg の無作為化比較試験 (試験番号 M/1260/0054A、)

VRE 感染症を対象として、本薬の 1 回投与量 200mg と 600mg の二重盲検無作為化比較試験を 年 月~ 年 月に行われた。VRE 感染症と判明している 13 歳以上かつ 40kg 以上の男性または女性患者で、

- ① 血液、尿、創傷、膿瘍、気道分泌物、腹水、または胸水の培養検査で VRE 陽性である
- ② グラム染色または培養による評価が可能な部位がある
- ③ 発熱、悪寒、倦怠、筋痛または精神状態の変化などの活動期感染の臨床徴候及び症状を認める
- ④ 推定余命が 60 日以上
- ⑤ 感染部位により特徴的な徴候または症候を示す (皮膚・軟部組織 : 排膿、紅斑、水疱、発熱/局部熱感、疼痛/圧痛、隆起/硬化、尿路感染症 : 排尿障害、頻尿、尿意促進、肋骨椎骨角の圧痛、恥骨上部痛、尿培養陽性)

のうちいずれかに該当する患者を対象とした。また、症例の除外基準は、

- ① 妊娠あるいは授乳中の症例
- ② 心内膜炎
- ③ 髄膜炎または中枢神経系感染症
- ④ 感染巣となっている除去不能の医療器具を装着している症例
- ⑤ ガス壊疽または壊死性筋膜炎
- ⑥ 褐色細胞腫

- ⑦ カルチノイド症候群
- ⑧ 未治療の甲状腺機能亢進症
- ⑨ コントロール不良もしくは未治療の高血圧
- ⑩ 本薬の投与歴がある症例
- ⑪ 試験登録前 7 日以内、または血液培養が最後に陽性であった時点より有効と考えられる抗菌剤による治療を 24 時間以上にわたり受けた症例

であった。本臨床試験での VCM 耐性の定義は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の手法に基づき VCM に対する阻止円 \leq 14mm または MIC $>$ 32 μ g/mL とされていた。本薬の用法・用量は 1 日 2 回投与、静脈内または経口投与、投与期間は 7~28 日であった。経口剤と静注剤の使い分けについては、まず静脈内投与から開始して 3 日間投与し、その後少なくとも 24 時間の臨床症状の改善が認められたら経口投与に切り替えることとされた。

各治療群の症例数、平均年齢、平均体重及び男女比は、それぞれ、200mg 群：66 例、63.6 \pm 18.2 歳（65 歳以上 36 例）、71.67 \pm 19.70kg 及び 30 例/36 例、600mg 群：79 例、63.8 \pm 16.6 歳（65 歳以上 46 例）、76.72 \pm 21.54kg 及び 36 例/43 例であった。本薬投与開始時に他の抗菌剤が投与された症例は、200mg 群 51 例、600mg 群 64 例で、それらの抗菌剤の多くはフルオロキノロン、VCM、アミノグリコシド、セファロスポリンであった。本薬の投与期間平均値は、200mg 群 13.4 \pm 7.2 日（22 日以上 7 例）、600mg 群 13.9 \pm 7.7 日（22 日以上 13 例）であった。各投与群の投与中止例は、200mg 群 16 例（有効性欠如 2 例、死亡 5 例、有害事象 3 例、不適格例 4 例、その他 2 例）、600mg 群 19 例（死亡 6 例、有害事象 6 例、不適格例 6 例、追跡不能 1 例）であった。

臨床的効果の有効率は、200mg 群（66 例）：治癒 28 例（42.4%）、無効 24 例、判定不能 12 例、欠測 2 例、600mg 群（79 例）：治癒 42 例（53.2%）、無効 21 例、判定不能 14 例、欠測 2 例であった。菌血症における臨床的効果は、200mg 群（18 例）：治癒 5 例、無効 6 例、判定不能 6 例、欠測 1 例、600mg 群（20 例）：治癒 12 例、無効 6 例、判定不能 2 例であった。

感染部位別の臨床的治癒例は、200mg 群：皮膚・軟部組織 6/6 例、尿路 13/19 例、その他 7/11 例、感染部位不明の菌血症 2/2 例、600mg 群：肺炎 2/2 例、皮膚・軟部組織 8/9 例、尿路 12/13 例、その他 11/11 例、感染部位不明の菌血症 6/9 例であった。

細菌学的評価可能症例における VCM 耐性病原菌の消失率は、*E.avium*：200mg 群 1/1 例、*E.faecalis*：600mg 群 1/2 例、*E.faecium*：200mg 群 15/25 例、600mg 群 28/32 例であった。

1 つ以上の有害事象が認められた症例は、各治療群で、それぞれ、200mg 群 65/66 例（重篤 37 例）、600mg 群 71/79 例（重篤 40 例）で、そのうち本薬との関連性があると判定された有害事象が認められた症例はそれぞれ、14 例と 20 例であった。各群で 10% 以上の頻度で認められた有害事象は、200mg 群：発熱 11 例、敗血症 9 例、局所の疼痛 8 例、高血圧 7 例、低血圧 13 例、下痢 13 例、嘔気 12 例、嘔吐 10 例、貧血 8 例、血小板減少 1 例、末梢浮腫 2 例、傾眠 7 例、紅斑 7 例、発疹 7 例、尿路感染 5 例、600mg 群：

発熱 11 例、敗血症 9 例、局所の疼痛 3 例、高血圧 5 例、低血圧 7 例、下痢 9 例、嘔気 7 例、嘔吐 11 例、貧血 8 例、血小板減少 8 例、末梢浮腫 8 例、傾眠 3 例、紅斑 1 例、発赤 6 例、尿路感染 8 例、であった。頻度が 2%以上の重篤な有害事象は、200mg 群：敗血症 4 例、敗血症性ショック 2 例、出血 3 例、低血圧 2 例、多臓器不全 3 例、呼吸困難 3 例、呼吸不全 2 例、腎不全 1 例、600mg 群：敗血症 5 例、敗血症性ショック 2 例、低血圧 3 例、小腸穿孔 2 例、多臓器不全 3 例、嘔吐 2 例、呼吸不全 6 例、腎不全 3 例であった。本薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象を 1 つ以上認めた症例は、200mg 群 14 例（全身系 3 例、心血管系 4 例、消化器系 5 例、血液・リンパ系 2 例、神経系 1 例、皮膚 3 例）、600mg 群 20 例（全身系 3 例、心血管系 2 例、消化器系 7 例、血液・リンパ系 4 例、代謝及び栄養 3 例、筋骨格系 1 例、神経系 1 例、皮膚 4 例、特殊感覚器系 1 例、泌尿生殖器系 4 例）であった。

・ 多剤耐性グラム陽性菌感染例に対するオープン試験（試験番号 M/1260/0025、
）

本試験は他の治療法がない多剤耐性グラム陽性感染例に対して本薬 600mg を 1 日 2 回、静脈内または経口投与による試験が行われた。最長 年 月までに 230 例（男/女：121/109）がこの試験に登録され、本薬の投与を受けた。600mg 1 日 2 回投与は 223 例（平均年齢 56.3 歳（14~88）、10mg/kg 1 日 2 回投与は 6 例（平均年齢 12.7 歳（1~55））であった。投与期間は、<10 日 54 例、10~21 日 95 例、22~30 日 41 例、31~60 日 31 例、61~90 日 5 例、>90~163 日 4 例であった。原因となった感染症は、感染源不明の菌血症 45 例、皮膚・軟部組織感染 26 例、尿路感染 10 例、院内肺炎 7 例、カテーテル関連の感染症 33 例、腹膜炎 32 例、腹腔・骨盤内感染 29 例、心膜炎 15 例、骨髄炎 14 例、その他 19 例であった。230 例中 144 例が VRE 感染症（うち 122 例が *Enterococcus faecium*）であった。

VRE 感染 144 例のうちで臨床的評価可能 59 例（感染源不明の菌血症 12 例、肺炎 1 例、皮膚・軟部組織感染 9 例、尿路感染 1 例、その他 36 例）中の治癒例は 49 例（83.1%）であった。細菌学的評価可能 73 例中の病原菌の消失率は、*E. faecalis* 9/9 例、*E. faecium* 55/64 例であった。*E. faecium* の 2 例で投与中に本薬耐性が認められた。これらの患者は本薬を 4 週間以上静脈内投与されていた。本薬による治療開始時の MIC は両分離株ともに 2 μ g/mL であり、治療終了時の分離株の MIC はそれぞれ、16 及び 32 μ g/mL であった。

230 例中 135 例 199 件に重篤な有害事象が認められた（敗血症 30 例、敗血症性ショック 4 例、悪性腫瘍 4 例、発熱 3 例、低血圧 6 例、心肺停止 4 例、心筋梗塞 3 例、心室性頻脈 3 例、多臓器不全 22 例、消化管出血 5 例、血小板減少 6 例、貧血 4 例、痙攣 4 例、肺炎 7 例、呼吸不全 7 例、呼吸停止 4 例、呼吸困難 3 例）。本薬と関連性のある重篤な有害事象は 19 例に認められた（粘膜障害 1 例、肝機能異常 1 例、膵炎 1 例、血小板減少 6 例、貧血 3 例、赤芽球ろう 1 例、白血球減少 1 例、骨髄毒性 1 例、痙攣 2 例、皮膚障害 2 例）。230 例中 37 例が有害事象のために本薬の投与中、あるいは追跡期間中に試験を中断した。大半は、基礎疾患によるものであったが、9 例は本薬と関連性がある有害事象によ

る投与の中断であった。230 例中 98 例が本薬の投与期間または追跡期間中に死亡した。死亡の原因は、基礎疾患と関連あると判断された（敗血症 25 例、多臓器不全 20 例、悪性腫瘍 10 例、心停止/心不全 5 例、肺炎 4 例、呼吸不全 4 例、敗血症性ショック 4 例、その他 26 例）。

(4) 健康人を対象とした国内第 I 相試験

・ 単回経口投与試験（試験番号 M/1260/0005、 ）

健康成人男性に対して、本薬を単回経口投与した際の安全性及び薬物動態の検討が 年 月～ 年 月に行われた。本薬の投与量（被験者数）は、125mg（6 例）、250mg（食前 8 例、食後 7 例）、375mg（6 例）、500mg（6 例）、625mg（6 例）であった。250mg 群のみ朝食前もしくは朝食後に投与し、その他の群は朝食前に投与した。

空腹時単回投与 32 例の本薬に関連した臨床症状は特に認められなかった。本薬に関連した臨床検査値異常は、各投与群で、それぞれ、125mg 群：尿中アドレナリン排泄速度増加 3 例、250mg 群：尿中カテコールアミン排泄速度増加 7 例（アドレナリン 1 例、ノルアドレナリン 1 例、ドパミン 5 例）、精子数減少 1 例、375mg 群：尿潜血陽性 1 例、血沈亢進 1 例、尿中カテコールアミン排泄速度増加 6 例（アドレナリン 1 例、ノルアドレナリン 2 例、ドパミン 3 例）、500mg 群：血中アミラーゼ上昇 1 例、CRP 陽性 1 例、尿中カテコールアミン排泄速度増加 6 例（アドレナリン 2 例、ドパミン 4 例）、625mg 群：尿中カテコールアミン排泄速度増加 7 例（アドレナリン 4 例、ドパミン 3 例）であった。

本薬 250mg を食後投与した 7 例で本薬に関連した臨床症状は特に認められず、また本薬に関連した臨床検査値異常は、尿中カテコールアミン排泄速度増加 7 例 9 件（アドレナリン 1 件、ノルアドレナリン 2 件、ドパミン 6 件）であった。

いずれの投与群における臨床検査値異常で重篤なものは認められなかった。

・ 反復経口投与試験（試験番号 M/1260/0006、 ）

健康成人男性に対して、本薬を反復経口投与し、プラセボを対照とした単盲検法により、安全性及び薬物動態を検討する試験が 年 月～ 年 月に行われた。投与期間は 9 日間投与であった。1 日 2 回投与での 1 回投与量（被験者数）は、それぞれ 125mg（6 例）、250mg（6 例）、375mg（12 例）、500mg（6 例）、625mg（6 例）であった。1 日 3 回投与での 1 回投与量は 250mg（12 例）であった。

1 日 2 回投与における本薬に関連した有害事象は、125mg 群：口内痛 1 例 1 件、痒痒感 1 例 1 件、口腔内アフタ 1 例 1 件、舌変色 3 例 5 件、皮膚描記陽性 1 例 1 件、蕁麻疹様症状 1 例 2 件、250mg 群：両腕のだるさ 1 例 6 件、舌変色 4 例 5 件、375mg 群：下痢 1 例 3 件、頭痛 1 例 1 件、軟便 1 例 5 件、鼻出血 1 例 6 件、腹痛 1 例 1 件、舌変色 7 例 10 件、GOT (AST) 上昇 1 例 1 件、GPT (ALT) 上昇 1 例 1 件、500mg 群：舌変色 3 例 3 件、625mg 群：痒痒感 1 例 1 件、頭重感 1 例 1 件、舌変色 4 例 6 件、皮膚描画陽性 1 例 1 件、白血球減少 2 例 2 件であった。

一方、プラセボ群 12 例中の有害事象は、下痢 2 例 2 件、倦怠感 1 例 1 件、口内痛 1 例

5 件、頭痛 3 例 4 件、軟便 1 例 3 件、鼻出血 1 例 1 件、腹痛 1 例 1 件、顎下リンパ節の圧痛 1 例 1 件、口腔内アフタ 1 例 1 件、舌変色 1 例 1 件であった。

250mg1 日 3 回投与における本薬に関連した有害事象は、咽頭痛 1 例 3 件、咽頭発赤 1 例 1 件、舌変色 6 例 6 件、好中球増加 1 例 1 件、リンパ球減少 1 例 1 件、フィブリノーゲン上昇 1 例 1 件、GPT (ALT) 上昇 1 例 1 件、CRP 陽性 1 例 1 件で、一方プラセボ群 4 例中の有害事象は、下痢 1 例 1 件、腹痛 1 例 1 件であった。

これらの有害事象のうち重篤なものは認められなかった。

・ 単回静脈内投与試験 (試験番号 M/1260/0038、)

健康成人男性に対して、本薬を朝食前空腹時に単回静脈内投与した際の安全性及び薬物動態の検討がプラセボを対照とした単盲検法により 年 月～ 年 月に行われた。本薬の投与量は、200mg (6 例)、400mg (8 例)、600mg (6 例) であり、400mg 群のみ朝食前単回経口投与とのクロスオーバー試験計画が採用され、静注剤と経口剤の薬物動態が検討された。

本薬の静脈内投与群における本薬と関連した有害事象は、200mg 群 : IgE 上昇 3 例、尿中ドパミン排泄速度増加 3 例、400mg 群 : 軟便 1 例 2 件、600mg 群 : 悪寒 1 例 1 件、下痢 2 例 10 件、倦怠感 1 例 2 件、腰痛 1 例 4 件、食欲不振 1 例 1 件、頭のぼんやり感 1 例 1 件、頭痛 1 例 2 件、軟便 1 例 1 件、腹痛 1 例 4 件、嘔気 1 例 1 件、鼓腸 1 例 2 件、舌変色 2 例 2 件、白血球数上昇 1 例、CRP 陽性 1 例、5-ヒドロキシインドール酢酸排泄速度増加 1 例、体温上昇 1 例であった。

一方、プラセボ群 8 例における有害事象は、軟便 1 例 1 件、心室性期外収縮多発 1 例 1 件、不整脈 1 例 1 件、IgE 上昇 2 例、尿中ドパミン排泄速度増加 1 例であった。

400mg を単回投与した 8 例中 1 例 1 件に下痢を認め、プラセボの経口投与を受けた 4 例中 1 例 2 件に軟便を認めた。

これらの有害事象のうち、重篤なものは認められなかった。

・ 反復静脈内投与試験 (試験番号 M/1260/0050、)

健康成人男性に対して、本薬を反復静脈内投与した際の安全性及び薬物動態の検討を 年 月～ 年 月に行った。プラセボを対照とした単盲検法により検討した。本薬の用法は 1 日 2 回、9 日間投与であった。投与量は、300mg (6 例)、400mg (6 例)、500mg (6 例) であった。

本薬に関連した有害事象は、300mg 群 : 痒痒感 1 例 1 件、発疹 1 例 1 件、舌変色 4 例 6 件、蕁麻疹様皮疹 1 例 1 件、白血球数増加 1 例及び LST 陽性 1 例 1 件、400mg 群 : 舌変色 2 例 2 件、500mg 群 : 頭痛 1 例 1 件、紅斑 1 例 1 件、舌変色 3 例 3 件、膨疹 1 例 1 件、尿沈渣白血球上昇 1 例 1 件、精子数減少 2 例であった。

一方、プラセボ群 6 例における有害事象は、下痢 1 例 1 件、痒痒感 1 例 2 件、頭重感 1 例 1 件、貨幣状湿疹様皮疹 1 例 1 件、クレアチニンクリアランス低下 1 例であった。

これらの有害事象のうち、重篤なものは認められなかった。

2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

本薬の臨床的位置づけについて

VRE 感染症は、

- ① 欧州で 1988 年に初めて報告 (Epidemiol Infect 103:173, 1989) されて以来、臨床現場での MRSA 感染症に伴う VCM の使用の増加に伴い米国をはじめとして 1990 年代に入って急増した感染症であること (Antimicrobial Agents Chemother 40:2605, 1996)
- ② VRE をはじめとした腸球菌による感染症は日和見感染症であり、VRE 感染症の危険因子として、心臓血管手術や腹部外科手術患者、カテーテル (中心静脈・尿道等) 挿入患者、骨髄機能抑制状態にある患者 (白血病や抗癌剤投与後)、長期に抗生物質を投与されている患者、骨髄移植あるいは臓器移植を受けた患者等が挙げられていること (Infect Med 13:487, 1996)
- ③ 多くの抗菌剤に高度の耐性を示し、VRE 感染症の治療は困難であること (N Engl J Med 342:710, 2000)

の特徴を有する感染症である。

国内では 1996 年に VRE の分離例 (基礎疾患に糖尿病、脳梗塞を持つ 80 歳の患者) が報告されている (Antimicrobial Agents Chemother 42:2150, 1998)。また、1999 年には高齢者 20 例の集団発生例 (すべて vanB 型の *E.faecalis*) が認められている (日内会誌 89 (臨時増刊): 272, 2000 (抄録番号 668))。1999 年 4 月に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」では、VRE は第四類感染症として全数報告 (当面は感染例及び定着例ともに) が義務づけられている。国立感染症研究所の統計によれば、1999 年 4 月から 2000 年 5 月末まで 31 例の VRE が報告されている (国立感染症研究所: Infectious Agents Surveillance Report (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>))。国内では MRSA 感染症の増加 (Jpn J Infect Dis 52: 221, 1999) に伴い VCM の使用頻度が高くなっていることが予想され、今後国内においても VRE の分離頻度が高くなることが予想される。

VRE 感染症は日和見感染症であること及び現時点で VRE 感染症に対して十分な治療効果を持つ抗菌薬が存在しない中で、本薬は、

- ① oxazolidinone 骨格を有し、新規作用機序を有する抗菌薬であること
- ② VRE 感染症に対して、今回申請の用法・用量 (1 回 600mg、1 日 2 回投与、経口あるいは静注) での有効性は、臨床的治癒率 53.2% (42/79 例) 及び細菌消失率 85.3% (29/34 例) であること (M/1260/0054A)

より VRE 感染症に対する本薬の有用性は認められると審査センターは判断した。

本薬の使用に際しては、

- ① 適切な検査方法による VRE の分離及び薬剤感受性の判定
- ② VRE 分離患者における感染あるいは定着保菌例の鑑別
- ③ 感染症の部位の同定

が適切に行われた上で、本薬投与の適応が十分に考慮されるべきである (N Engl J Med 342:710, 2000)。また、海外の臨床試験 (M/1260/0025) では、VRE 感染症に対して本薬投与後に耐性例が認められている (*E. faecium* 2/64 例)。1995 年に米国の CDC (Centers for Disease Control and Prevention) により VCM 耐性菌の伝播防止のためのガイドライン (MMWR 44 (No.RR-12) :1, 1995)、さらに 1999 年には米国、カナダ、英国の感染症コントロールの組織により VRE と MRSA に関する感染予防対策の指針 (Am J Infect Control 27:503, 1999) が公表され、現時点では抗菌薬耐性菌に対する対策は世界で重要な課題となっていると考えられる。国内においても、VRE 感染症に対して安易に本薬が投与されるべきではなく、耐性菌の出現を防ぐために本薬投与の適応が十分検討された上で、投与されるべきであると審査センターは考えている。このため、本薬が市販された際に医療現場へ本薬が適切に用いられるための情報提供を行うように申請者に求めた。審査センターは、市販後の VRE 感染症に対する本薬投与のガイドラインの骨子の提出を申請者に求めている。

本薬の臨床推奨用量の妥当性について

(1) 海外における本薬の臨床推奨用量の設定について

VRE 感染症に対する本薬の用法・用量を、

- ・錠剤：通常、成人には 1 回 600mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回経口投与
- ・注射剤：通常、成人には 1 回 600mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注

と設定した根拠について、審査センターは申請者に尋ねた。

米国で行われた健康人に対する経口反復投与試験 (M/1260/0015：1 回投与量 375mg、500mg、625mg (各 6 例)、1 日 2 回 14.5 日投与) において、定常状態の C_{max} 及び C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の平均値 (最低値～最高値) は、それぞれ、375mg 群：13.1 (10.3～17.2) 及び 3.90 (1.71～6.34)、500mg 群：15.3 (11.8～21.1) 及び 5.04 (2.85～9.63)、625mg 群：18.75 (13.5～28.1) 及び 8.02 (4.79～14.6) であった。一方、健康人に対する静注剤の反復投与試験 (M/1260/0016)：1 回投与量 500mg、625mg (各 6 例)、1 日 2 回 7.5 日間投与) において、定常状態の C_{max} 及び C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の平均値は、それぞれ、500mg 群：14.4 (9.63～18.6) 及び 3.51 (2.26～5.78)、625mg 群：15.7 (13.1～19.4) 及び 3.84 (1.14～3.61) であった。これらの試験結果より、本薬は経口及び静注ともに、1 回 600mg、1 日 2 回投与によって、投与中の約 80%の期間は $8\mu\text{g}/\text{mL}$ を越える血中濃度が得られ、また投与期間全体を通じて約 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度が得られることが推測された。本薬の海外及び国内分離の VRE に対する MIC_{90} は $1\sim 4\mu\text{g}/\text{mL}$ であり (資料：表ホ-38～42)、またその他に、MRSA、MRSE 及び PRSP に対する MIC_{90} はそれぞれ、 $1\sim 8\mu\text{g}/\text{mL}$ (資料：表ホ-29～31)、 $1\sim 4\mu\text{g}/\text{mL}$ (資料：表ホ-32、33) 及び $0.5\sim 2\mu\text{g}/\text{mL}$ (資料：表ホ-47～54) であった。

以上の結果に基づいて、肺炎球菌による市中肺炎を対象とした第 II 相試験 (M/1260/0009) では、本薬 (経口剤及び静注剤) の用量検討 (非無作為化割付け) が行われた。用法・用量は、低用量群：250mg 1 日 3 回または 375/400mg 1 日 2 回、及び高

用量群：375mg 1日3回または625mg 1日2回、5～14日間（経口あるいは静注）であり、各治療群の短期追跡調査（投与終了後1～14日）における臨床的有効率（治癒例）及び細菌学的有効率は、それぞれ、低用量群（投与例62例）：70.3%（26/37例）及び100%（19例）、高用量群（投与例116例）：84.1%（58/69例）及び90.5%（38/42例）であり、高用量群で有効率が高い傾向が認められた。本薬に関連した有害事象は、全投与178例中58例であり、高用量群が低用量群よりも有害事象の頻度が高くなる傾向は認められなかった。また、皮膚・軟部組織感染症を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号M/1260/0010）では、本薬（経口剤及び静注剤）の用量検討（非無作為割付け）も行われた。用法・用量は肺炎球菌による第Ⅱ相試験と同一であった。各治療群の短期追跡調査（投与終了後1～14日）における臨床的有効率（治癒例）及び細菌学的有効率は、それぞれ、低用量群（投与例148例）：82.2%（74/90例）及び91.4%（32/35例）、高用量群（投与例191例）：85.3%（99/116例）及び88.9%（48/54例）で、用量群で有効率に明らかな差は認められなかった。本薬に関連した有害事象は全投与339例中111例であり、高用量群が低用量群よりも有害事象の頻度が高くなる傾向は認められなかった。この2つの第Ⅱ相試験から、本薬の対象となるグラム陽性球菌に対してMICより高い血中濃度を維持することを目的に、経口剤及び静注剤共に、本薬の臨床推奨用量は1回600mg、1日2回投与と設定した。

上記の第Ⅱ相試験（M/1260/0009、10）の結果に基づいて、VRE感染症に対する第Ⅲ相試験（M/1260/0054A）を行った。本薬の用法・用量は1回200mgあるいは600mg、1日2回、静注または経口、7～28日間投与で、用量は無作為に割り付けられた。臨床的治癒率、細菌学的有効率及びVCM耐性例での細菌消失率は、それぞれ、低用量群42.4%（28/66例）、58.6%（17/29例）及び61.5%（16/26例）、高用量群53.2%（42/79例）、85.7%（30/35例）及び85.3%（29/34例）であり、高用量群の有効性が高かった。重篤な有害事象は、低用量群37/66例及び高用量群40/79例で、有害事象の内容に両群で明らかな差は認められず、高用量群で重篤な有害事象が見られる傾向は認められなかった。

以上より、VRE感染症に対する臨床推奨用量は、1回600mgを1日2回、12時間おきとし、経口剤の吸収が良好なため、本薬の用法・用量は静注剤及び経口剤ともに同一とし、静注剤の投与を受けている症例で、経口投与可能であると判断された場合には、同一用量の経口剤投与へ切り替えることが可能であると設定したと申請者は回答した。

審査センターは、海外の臨床試験成績より海外における本薬の用法・用量の設定は妥当であると判断した。

(2) 国内における本薬の用法・用量設定の妥当性について

国内の健康人に対する本薬（経口剤及び静注剤）の第Ⅰ相臨床試験より本薬の臨床推奨用量を海外と同一と設定した根拠について審査センターは申請者に尋ねた。申請者の回答は以下のとおりである。

・健康人における日本人と欧米人の薬物動態の比較 [p.15 参照]

健康人に対する海外第 I 相反復投与試験（経口剤（米国、空腹時投与、15.5 日間投与、12 例、M/1260/0015）、静注剤（米国、8.5 日投与、11 例、M/1260/0016）、経口剤（米国、空腹時投与、4.5 日投与、51 例、M/1260/0018）、静注剤（フランス、8.5 日投与、16 例、766-INF-0026-0090））及び国内第 I 相反復投与試験（経口剤（食後投与、8.5 日投与、35 例、試験番号 06）、静注剤（8.5 日投与、18 例、M/1260/0050））における薬物動態の比較では、薬物動態パラメータである $C_{max}/Dose$ 、 $C_{min}/Dose$ 、 $T_{1/2}$ は両者で同様であったが、 CL は日本人が欧米人よりも低い傾向にあった。両者の CL の差は体重の差（体重中央値：日本人（69 例）62.0kg（44.2~80.7）、白人（40 例）77.4kg（60.6~94.8））によるものと考えられ、体重によって補正した CL （ $mL/min/kg$ ）は両者間で有意な差は認められなかった。日本人及び欧米人ともに薬物動態パラメータの非線型性が認められた。

・健康人と患者における本薬の CL の比較

健康人に対する海外の第 I 相反復投与試験（経口剤（米国、12 例、M/1260/0015）、静注剤（米国、11 例、M/1260/0016）、経口剤（米国、51 例、M/1260/0018）、静注剤（フランス、16 例、766-INF-0026-0090））及び国内第 I 相反復投与試験（経口剤（35 例、M/1260/0006）、静注剤（18 例、M/1260/0050））では、non-compartment 法により反復投与時の定常状態における CL を算出した。また、患者に対する海外第 II 相試験（163 例：M/1260/0009、315 例：M/1260/0010、345 例：M/1260/0026）の薬物動態の解析から PPK モデルが作成された。このモデルを用いて海外第 III 相試験（131 例：M/1260/0054A）における本薬反復投与時の定常状態における CL が算出された。本薬の投与量と CL のグラフから、 CL の体重による補正の有無に関わらず第 II 相及び第 III 相の集団は第 I 相の集団と重なっていた。この結果より本薬の薬物動態は患者と健康人で同様であると考えられた。また、このモデルでは人種差が本薬の全身 CL に影響を及ぼす可能性は少ないことが推測された。

・安全性について

健康人及び患者を対象とした海外臨床試験、健康人を対象とした国内第 I 相試験において、本薬の薬物曝露量（定常状態における AUC （ $AUC_{ss0-24hr}$ ）、 C_{max} 、体重あたりの累積投与量、累積 AUC_{ss} ）と血液及び肝機能検査値について比較検討したところ、

- ① 臨床用量の範囲においては有害事象の発現と明確な用量相関性が認められなかったこと
- ② 有害事象の発現は、民族、体重、性別、年齢等の要因に対して明らかな依存性が認められなかったこと
- ③ 海外の臨床試験で認められた有害事象の多くは患者個々の病態によるものが多いことが示唆されたこと
- ④ 血小板減少が認められた症例の多くは本薬の投与期間が 14 日を越えた症例であり、休薬により回復性が認められたこと

等が認められた。

・体重あたりの用量調節について

海外の VRE 感染症に対する第Ⅲ相試験 (M/1260/0054A) における本薬の 1 回投与量 200mg 及び 600mg 投与群それぞれについて、各患者の投与量を体重あたりに補正し、臨床的転帰 (治癒、無効) と比較したところ、本薬の体重あたりの投与量と臨床的転帰に一定の傾向は認められなかった。解析対象となった症例数が 145 例と少ないこと、感染部位 (呼吸器、皮膚・軟部組織感染症、菌血症、尿路感染等)、病原菌の本薬感受性、患者の全身状態や基礎疾患等、により本薬の体重あたりの投与量と治療効果に一定の傾向は認められなかったと考えられた。このため、現時点では体重あたりの本薬の臨床推奨用量を設定することは不可能であると考えられた。

・VRE 感染症における重症度別の本薬の有効性について

海外の VRE 感染症に対する第Ⅲ相試験 (M/1260/0054A) において患者の重症度別 (MPM-II スコア : Severity of Illness Scoring System, JAMA 270:2478, 1993) の本薬の用量群別での細菌学的効果は 600mg、1 日 2 回投与において治癒率が高かった (MPM-II スコア (%) : 200mg 群及び 600mg 群の治癒例、0~6 : 6/6 例及び 8/10 例、7~13 : 9/11 例及び 9/10 例、14~30 : 3/5 例及び 6/8 例、31~91 : 4/7 例及び 7/7 例)。

VRE 感染症患者は一般的に重篤な基礎疾患を持つ compromised host で、それらの患者は全身状態が不良で感染症により生命を脅かされている状態と考えられる。このため、本薬の有効性を十分に期待できる用量を投与することが重要であると考えられ、海外で 1 回 200mg と比較して VRE 感染症に対する有効性が高いことが示されている 1 回 600mg、1 日 2 回を国内における本薬の用法・用量と設定することは妥当であると考えられると申請者は回答した。

国内において VRE 感染症に対する本薬の臨床試験は行われていないが、現時点では、海外と国内の VRE 分離株における本薬の MIC は両者でほぼ同様と考えられることより、VRE 感染症に対する有効性の面から国内と海外の臨床推奨用量を同一とすることは妥当と考えられる。しかし、

- ① 本薬の用量は患者当たりの固定用量であること
- ② 本薬の薬物動態において、全身クリアランスは体重の影響を受けることが示唆されていること
- ③ 欧米人と比較して日本人は低体重の症例が多いと考えられること
- ④ 本薬の薬物動態は高用量で非線形性を示すことが示唆されていること

より、欧米人と日本人の薬物動態の類似性のみをもって国内で投与の対象となると考えられる術後や造血器腫瘍の化学療法後などの免疫抑制状態にある VRE 感染患者に対する本薬の安全性が担保されているとは現時点で判断することは困難であると審査センターは考えている。