

本薬の安全性について

(1) 体重別の安全性について

本薬の用量は1回600mgと固定用量であるが、欧米と比較して平均体重の低い日本人に欧米と同一の用量を投与した際の安全性について検討するため、審査センターは海外の臨床試験において患者体重別の有害事象の発生状況について申請者に尋ねた。

海外の7つの第Ⅲ相比較試験

- ・ 市中肺炎①：本薬（静注/経口、600mg×2/日）vs セフトリアキソン/セフポドキシム、747例、M/1260/0033
 - ・ 市中肺炎②：本薬（経口、600mg×2/日）vs セフポドキシム、540例、M/1260/0051
 - ・ 院内感染による肺炎：本薬（静注、600mg×2/日）vs VCM（両群ともアズトレオナム併用）、396例、M/1260/0048A
 - ・ 単純性皮膚・軟部組織感染症①：本薬（経口、400mg×2/日）vs クラリスロマイシン、753例、M/1260/0039A
 - ・ 単純性皮膚・軟部組織感染症②：本薬（経口、400mg×2/日）vs クラリスロマイシン、332例、M/1260/0039
 - ・ 単純性皮膚・軟部組織感染症③：本薬（静注/経口、600mg×2/日）vs オキサシリン/ジクロキサシリン、819例、M/1260/0055
 - ・ MRSA 感染症：本薬（静注/経口、600mg×2/日）vs VCM、460例、M/1260/0031
- において体重別（60kg未満、60kg以上）の白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、GOT（AST）/GPT（ALT）、並びにアミラーゼの変動について検討したところ、両群で検査値の変動に大きな差は認められなかった。さらに、60kg未満の症例について、体重別（40kg未満、50kg未満、60kg未満の有害事象の発生状況を検討した。これらの試験では、体重が30kg未満の症例は含まれていなかった。各群の症例数及び薬剤の投与期間平均値は、40kg未満：本薬6例（11日（8～15））、対照群10例（12.3日（6～22））、50kg未満：本薬109例（11.4日（1～27））、対照群122例（11.5日（1～37））、60kg未満：本薬419例（11.6日（1～29））、422例（11.6日（1～37））であり、各体重別の患者背景（対象疾患、年齢、性別等）には明らかな差は認められなかった。各体重群で1つ以上の有害事象を認めた症例は、40kg未満：本薬群3例（重篤1例）、対照群4例、50kg未満：本薬群52例（重篤17例）、対照群57例（重篤20例）、60kg未満：本薬224例（重篤56例）、対照群192例（重篤45例）で体重60kg未満の症例で対照群に比べて有害事象が多い傾向が認められた。40kg未満の本薬投与例は6例と少ないため安全性を検討するには十分でなかった。また、臓器別の有害事象の発現率は各体重別で明らかな差は認められなかった。

以上の検討により、本薬は体重の相違により有害事象の発現例数、有害事象の内容に明らかな相違は認められず、低体重の患者で有害事象が生じやすくなる可能性は少ないと考えられた。しかし、海外の臨床試験では体重が40kg未満の症例に本薬を投与された例数は6例と少ないため、低体重の症例に対する本薬の安全性の検討は現時点では十分でないと考えられる。このため、用法・用量に関連する使用上の注意に“本薬は臨床試験において体重40kg

未満の患者での使用経験が限られているので、これらの患者に投与する場合は注意すること”の記載を追加すると申請者は回答した。

審査センターは、海外の臨床試験では、本薬投与時の有害事象の発現は体重による影響を受ける可能性が少ないことについては了承した。

(2) 免疫抑制状態にある VRE 感染症例に対する本薬の安全性について

VRE 感染症の多くは免疫抑制のある症例（悪性腫瘍等）に認められると考えられるため、これらの症例に対する本薬の安全性について審査センターは申請者に尋ねた。

海外の VRE 感染症に対する第Ⅲ相試験（M/1260/0054A）において本薬が投与された 145 例中 46 例が悪性腫瘍等の基礎疾患を有し何らかの免疫抑制状態にある症例と考えられた。疾患別では、固形悪性腫瘍 21 例、血液悪性腫瘍 10 例、骨髄移植 3 例、固形臓器移植 12 例であった。年齢中央値 59.5 歳（19～92）、体重中央値 72.3kg（41.5～112.4）、本薬 1 回投与量及び投与期間中央値は、200mg 25 例及び 15 日（7～30）、600mg 21 例及び 14 日（2～28）、不明 1 例であった。本薬との関連性が否定できない有害事象は、200mg 群：皮膚発赤 1 例（軽度）、下痢 2 例（軽度及び中等度）、血小板減少 1 例（中等度）、貧血 1 例（重篤）、600mg 群：悪心 1 例（中等度）、嘔吐 1 例（軽度）、白血球減少 1 例（中等度）であった。また、症例数が少ないが、骨髄移植患者においても本薬により骨髄抑制が増強される傾向は認められなかった。免疫抑制状態にある症例で特に有害事象の頻度及び重篤度が高いという傾向は認められなかった。

以上より、海外の臨床試験成績より、骨髄移植患者または免疫機能が低下している患者における本薬の使用を制限する必要はないと考えられると申請者は回答した。

審査センターは、検討された症例数は 46 例と少ないが、海外の臨床試験成績では免疫抑制状態の患者に対する本薬投与時に認められる有害事象の頻度及び程度は特に増強される傾向は認められなかったことについて了承した。

(3) 本薬投与中の臨床検査値異常のモニタリングについて

本薬投与中に血小板減少をはじめとした臨床検査値異常が認められているため、審査センターは本薬投与中の臨床検査値異常のモニタリングの具体的な指針について申請者に尋ねた。

海外の 7 つの第Ⅲ相比較試験（市中肺炎：M/1260/0033、②M/1260/0051（試験番号 51）、院内感染による肺炎：M/1260/0048A、単純性皮膚・軟部組織感染症：①M/1260/0039A、②M/1260/0039、複雑性皮膚・軟部組織感染症 M/1260/0055、MRSA 感染症：M/1260/0031）において、本薬群（2046 例）と対照群（2001 例）における血液学的検査及び生化学検査の変動について検討した。また、今回検討した臨床検査値異常は重篤なものは認められず、また薬剤の中止等により回復した。

白血球数：

正常範囲を下回った症例（正常下限の 75%未満）は本薬群 1.7%（33/1997 例）及び対照群 1.1%（21/1952 例）であった。投与前白血球数の解析を行った本薬群 1696 例中少な

くとも 1 回の白血球数減少を来した症例は 26 例で、白血球減少を来した症例の投与前値は減少を来さなかった症例と比較して低かった（本薬群：6900±3900 vs 10800±6100 (/mm³)、対照群：7200±4800 vs 10500±5600 (/mm³)）。白血球数が正常範囲を下回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 13.4±10.3 日及び対照群 12.7±10.8 日であった。

好中球数：

正常範囲を下回った症例（正常下限の 50%未満）は本薬群 0.8%（15/1931 例）及び対照群 0.8%（16/1887 例）であった。投与前好中球数の解析を行った本薬群 1597 例中少なくとも 1 回の好中球減少を来した症例は 13 例で、好中球減少を来した症例の投与前値は減少を来さなかった症例と比較して低かった（本薬群：6000±6300 vs 7800±5300 (/mm³)、対照群：4200±5000 vs 7900±5100 (/mm³)）。好中球数が正常範囲を下回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 14.3±11.3 日及び対照群 12.4±8.9 日であった。

血小板数：

正常範囲を下回った症例（正常下限の 75%未満）は本薬群 2.4%（48/1987 例）及び対照群 1.5%（30/1944 例）であった。投与前血小板数の解析を行った本薬群 1521 例中少なくとも 1 回の血小板球減少を来した症例は 35 例で、血小板減少を来した症例の投与前値は減少を来さなかった症例と比較して低かった（本薬群：17.3±0.86 vs 25.8±0.99 (×10⁴/mm³)、対照群：15.1±0.50 vs 26.3±1.11 (×10⁴/mm³)）。血小板数が正常範囲を下回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 12.0±6.2 日及び対照群 11.3±10.1 日であった。

ヘモグロビン：

正常範囲を下回った症例（正常下限の 75%未満）は本薬群 5.5%（110/1997 例）及び対照群 4.9%（95/1952 例）であった。投与前ヘモグロビン値の解析を行った本薬群 1771 例中少なくとも 1 回のヘモグロビン減少を来した症例は 85 例で、ヘモグロビン減少を来した症例の投与前値は減少を来さなかった症例と比較して低かった（本薬群：10.5±1.4 vs 13.0±2.1 (g/dL)、10.6±1.5 vs 13.0±2.2 (g/dL)）。ヘモグロビン値が正常範囲を下回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 12.1±10.7 日及び対照群 10.5±8.8 日であった。

GPT (ALT)：

正常範囲を上回った症例 (>正常上限の 2 倍) は本薬群 7.5%（145/1936 例）及び対照群 7.3%（139/1897 例）であった。GPT (ALT) 値が正常範囲を上回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 10.8±7.7 日及び対照群 10.3±7.7 日であった。

GOT (AST)：

正常範囲を上回った症例 (>正常上限の 2 倍) は本薬群 4.1%（80/1936 例）及び対照群 5.4%（102/1898 例）であった。GOT (AST) 値が正常範囲を上回るまでの薬剤投与期間

の平均は、本薬群 9.2±8.0 日及び対照群 10.3±8.9 日であった。

アミラーゼ：

正常範囲を上回った症例 (>正常上限の 2 倍) は本薬群 1.7% (32/2001 例) 及び対照群 1.5% (30/1961 例) であった。アミラーゼ値が正常範囲を上回るまでの薬剤投与期間の平均は、本薬群 11.7±8.2 日及び対照群 13.7±11.2 日であった。

これらの検討では、本薬投与により臨床検査値の異常変動が認められるのは投与前から血球数が少ない、あるいは本薬の投与期間が 14 日以上のある症例であった。また、本薬の AUC 及び累積投与量と臨床検査値異常変動には明らかな関連は認められなかった。

本薬投与に伴う血球減少に対する注意喚起を行うため、使用上の注意において、“出血の危険性の高い症例、貧血、血小板減少、ヘモグロビン減少または血小板減少もしくは骨髄機能低下を生じる可能性のある薬剤を併用している症例、本薬の投与期間が 14 日以上となる症例”を慎重投与とした。また、重要な基本的注意事項に“これらの血球減少を来す可能性のある症例に対して血小板数及びヘモグロビンのモニタリングを行うこと”の記載を行っている。なお、海外の臨床試験では本薬の投与期間が 28 日を越えた症例は少ない。このため、使用上の注意、重要な基本的注意の項に“28 日を越える投与の安全性及び有効性はコントロールされた臨床試験において評価されていない”の記載を行っているとして申請者は回答した。

本薬投与に伴い認められた臨床検査値異常について、

- ① 本薬の投与が 14 日以上に及ぶ場合に血球減少等の臨床検査値異常を来す可能性のあること
- ② 投与前に血球数が低い症例は本薬による血球減少を来す可能性のあること
- ③ 臨床検査値異常と本薬の薬物動態には特に相関は認められなかったこと
- ④ 臨床試験で認められた臨床検査値異常は重篤なものは認められず可逆性であることから、本薬投与中に血液検査を適切に行いモニタリングすることにより対処が可能であると考えられる、と審査センターは判断した。しかし、
 - ① 国内第 I 相試験では、健康成人に対して本薬の反復投与の期間は 9 日までしか検討されていないこと
 - ② 今回申請の用法・用量では本薬の投与期間は最長 28 日であること
 - ③ 投与期間が長くなると臨床検査値異常を来す可能性が示唆されていることより、国内において本薬が長期に投与された際の安全性が十分に検討されているとは判断できない。また、VRE 感染症は国内では主に免疫抑制状態にある造血器腫瘍及び骨髄移植等の造血機能の低下した症例に多いと考えられ、また海外の臨床試験においても骨髄機能の低下している症例における本薬の安全性が十分に検討されていると判断することは困難である。このため、本薬が承認された場合には、国内においても市販後に投与期間と有害事象の発生頻度の検討及び骨髄機能低下症例に対する本薬の安全性についての情報集積が必要であると審査センターは判断している。

(4) 特殊な患者集団に対する本薬投与について

特殊な患者集団に対する本薬の減量の必要性について審査センターは申請者に尋ねた。以下、申請者の回答を示す。

腎機能障害を持つ患者：

腎機能障害患者及び健康成人に本薬 600mg を単回投与した場合のクレアチニンクリアランスと本薬及び 2 種類の主要代謝物の $AUC_{0-\infty}$ 及び消失半減期の関係について検討したところ、本薬の薬物動態は変化しなかったが、2 つの主要代謝物は腎機能障害の重症度によって蓄積してゆく傾向が認められた (M/1260/0021)。しかし、これらの主要代謝物の体内への蓄積に関する臨床的意義は不明である。したがって、腎機能障害患者に対する本薬の用量調節は必要ないと考えられる。しかし、主要代謝物の体内への蓄積に関する臨床的意義は不明であるため、それらにより有害事象が引き起こされる可能性について慎重に経過観察する必要があると考えられる。このため、使用上の注意、慎重投与の項に高度な腎機能障害のある患者を記載した。また、透析患者においては本薬及び 2 つの主要代謝物は投与 3 時間後の血液透析により投与量の約 30% が除去された (M/1260/0021)。なお、腹膜透析による本薬の薬物動態への影響については、確認されていない。したがって、本薬は血液透析後に投与することが望ましいと考えられ、薬物動態、腎機能障害患者の項にこの旨を記載している。

アドレナリン作動薬との併用：

本薬はモノアミンオキシダーゼ (MAO) の弱い可逆的、非選択的な阻害剤であり、アドレナリン作動薬との相互作用を起こす可能性がある。本薬と 100mg 以上のチラミンを投与した健康人において、有意な血圧上昇が認められた (M/1260/0012、24)。また、正常血圧の健康者に対する本薬は塩酸シュードエフェドリン等のアドレナリン作動薬の昇圧反応を軽度、可逆性に増強することが示されている (M/1260/0022、23)。なお、高血圧患者での検討は行われていない。

したがって、使用上の注意、相互作用の項にアドレナリン作動薬 (ドパミン、エピネフリン等) 及びチラミンを多く含有する飲食物と本薬併用の際の血圧上昇に対する注意喚起を行っている。このような症例に対する本薬の用量調節の基準は特にない。

セロトニン作動薬との併用：

健康者における本薬とデキストロメトルファンの相互作用を検討した試験 (M/1260/0027) では、両薬剤を併用した症例にセロトニン症候群は認められなかった。その他のセロトニン再取り込み阻害薬との相互作用に関する臨床試験は実施されていない。しかし、本薬は MAO 阻害作用を有することから、使用上の注意、重要な基本的注意の項にセロトニン作動薬 (抗うつ薬) を併用している患者に対するセロトニン症候群が引き起こされる可能性についての注意喚起を行っている。

また、コントロール不良の高血圧、褐色細胞腫、カルチノイド症候群、または未治療甲状腺機能亢進症に対する本薬の臨床試験が行われていないため、これらの患者に投与する際の

注意喚起を重要な基本的注意の項で行っている。このような症例に対する本薬の用量調節の基準は特にない。

肝障害を持つ患者：

軽度ないし中等度（Child-Pugh の分類で class A または B）の肝機能患者に対する本薬の薬物動態を健康人と比較検討したところ、明らかな差は認められず、また有害事象も特に増強される傾向は認められなかった（M/1260/0047）。したがって、軽度ないし中等度の肝機能障害を有する症例に対する本薬の用量調節の必要はないと考えられる。また、薬物動態、肝機能障害患者の項に“重度肝機能障害患者における本薬の薬物動態については検討していない”との記載を行っている。

高齢者：

高齢者（65 歳以上）に対しても本薬の薬物動態は、有意な変化を示さないことが示されている（M/1260/0014）。有害事象の発生も特に高齢者で高いという傾向は認められていない。このため、高齢者に対する本薬投与の注意喚起及び用量調節は必要ないと考えられる。

以上、特殊な患者集団に対する本薬の用量調節の基準について申請者は回答した。

審査センターは、特殊な患者集団（腎機能障害、肝機能障害、アドレナリン作動薬あるいはセロトニン作動薬との併用、高齢者）に対して現時点では、減量等の用量変更の必要性はないこと及びそれらの事項に関する添付文書における注意喚起の記載について了承した。VRE 感染症は肝臓や腎機能障害あるいは高齢者等の全身状態の不良な患者に認められることが多いと考えられるため、国内においても腎機能障害、あるいは肝機能障害、高齢者に対する本薬の安全性についての情報集積を市販後に行う必要があると審査センターは考えている。

静注剤と経口剤の使い分けについて

本申請では、静注剤と経口剤の 2 種の剤型について申請されている。

経口剤の生物学的利用率は 97.7%であることから、静注剤と経口剤の用法・用量は同一である。海外臨床試験及び国内の健康人に対する経口剤の薬物動態試験結果より、静注剤と経口剤の用法・用量を同一とすることは妥当であると審査センターは判断している。

静注剤と経口剤の使い分けについて申請者は、

- ・ まず静注剤から開始し、臨床症状の改善が認められ、かつ、経口投与が可能であれば医師の判断により経口剤へ切り替える
- ・ 静注剤から経口剤に切り換えることができれば点滴が不要となり、患者の QOL の改善にもつながる

と主張している。

しかし、

- ① VRE 感染症は、外科手術後や骨髄移植後等の全身状態が不良な症例に認められることが多

く、そのような症例で経口投与可能なものは少ないと考えられること

- ② 本薬の有害事象（骨髄抑制）の発現は投与期間との関連が示唆されていることから、本薬の使用中の患者に対して十分な観察ができない形で不用意に長期投与されることは避けるべきであること
- ③ VRE 定着例に対して除菌目的で安易に経口剤が投与される可能性が懸念されること
- ④ 経口剤の安易な長期投与により、VRE 等の本薬に対する耐性獲得を助長することが懸念されること

から、経口剤については安易に使用されるべきではないと審査センターは判断している。これをふまえ、国内での VRE 感染症の現状（発症頻度、患者背景等）を考慮した上で、経口剤の必要性、使用法について、再度申請者に問い合わせている。

添付文書の記載に関する言及

審査センターは、本薬の添付文書の記載内容について以下の事項を現在申請者に要請中である。

① 警告について

本薬が適切な対象に投与されることに対する注意喚起のため、“本薬の投与は感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師又はその指導のもとで投与を行うこと”等の内容を警告に記載する必要性。

② 用法・用量に関連する使用上の注意について

本薬の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、高用量で非線形性を示すため、“本薬は臨床試験において体重 40kg 未満の患者での使用経験が限られているので、これらの患者に投与する場合は注意すること”を“本薬の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、高用量で非線形性を示すため、低体重者（40kg 未満）では本薬の曝露量が増加する可能性があり、特に低体重者に投与する際には有害事象の発現に特に注意すること（なお、海外臨床試験において体重 40kg 未満の患者での使用経験が限られている）”等への変更。

“本薬は骨髄抑制を来すことがあるので、本薬投与中には血小板数、ヘモグロビン等のモニタリングをおこなうこと”等の記載の追加。

③ 使用上の注意、慎重投与について

低体重者（40kg 未満）の追加。

④ 使用上の注意、重要な基本的注意について

“出血の危険性の高い症例、貧血、血小板減少、ヘモグロビン減少または血小板減少もしくは機能低下を生じる可能性のある薬剤を併用している症例、本薬の投与期間が 14 日を越えて本薬を投与する可能性のある患者に投与する場合は、血小板数及びヘモグロビンのモニタリングを行うこと”を“出血の危険性の高い症例、貧血、血小板減少、ヘモグロビン減少または血小板減少もしくは機能低下を生じる可能性のある薬剤を併用している症例、本薬の投与期間が 14 日を越えて本薬を投与する可能性のある患者に投与する場合は、特に血小板数及びヘモグロビンの減少に注意すること”への変更。

⑤ 薬物動態について

本薬の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ること、及び高用量で非線形性を示す海外臨床試験データの追加。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 総合評価

審査センターにおいて、提出された資料をもとに以上のような検討を行った結果は以下の通りである。

国内では本薬の VRE (*E.faecium*) 感染症例に対する投与成績はなく、健康成人男性に対する薬物動態及び安全性の検討試験のみである。その結果から、

- ① 高用量で本薬の薬物動態パラメータは非線形性を示すこと
- ② 本薬の用量は患者あたりの固定用量であるが、薬物動態に関して全身クリアランスは体重の影響を受ける（低体重患者でクリアランスが低下する）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こと

より、健康人における日本人と欧米人の薬物動態の類似性のみをもって申請された用法・用量における国内での本薬の安全性が担保されていると現時点で判断することは困難である、と審査センターは判断した。しかしながら、

- ① 現在のところ VRE 感染症に対する有効な薬剤が国内において存在せず、かつ VRE 感染症は日和見感染症で治療が困難な疾患であること
- ② 国内においても VRE 感染症の報告例数は増加が予想されること

より、本薬を VRE 感染症に対して早期に臨床導入することが必要ではないかと審査センターは考えている。また、提出された資料から、

- ① 海外の臨床試験成績より、本薬の VRE (*E.faecium*) 感染症に対する有効性は認められること
- ② 海外の臨床試験成績より、本薬による有害事象のプロフィールが推測できること

から、申請の効能・効果、用法・用量を変更することなく、本薬を承認して差し支えないのではないかと考える。

ただし、本薬の使用にあたっては、菌血症あるいは VRE 感染症に対する適切な知識を有する専門家により本薬の投与が行われ、かつ本薬投与時の有害事象に対して適切な対応が行われることが必須ではないかと考える。また、

- ① 日本人の VRE 感染症患者における本薬の薬物動態の検討

- ② 長期投与における有効性及び安全性の検討
- ③ 低体重患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、骨髄機能抑制患者における有効性及び安全性の検討
- ④ VRE の本薬に対する感受性（耐性状況）の調査

についての市販後調査を行い、それらの結果に基づいて有効性及び安全性の情報を適切に臨床現場に提供する必要があるのではないかと審査センターは考えている。

したがって、本剤が承認される場合には、以下のような承認条件を付すことが必要であると審査センターは考える。

承認条件（案）：

1. 国内で本剤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 のバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。

審査報告（2）

平成 13 年 2 月 23 日

1. 申請品目

[販売名] ザイボックス錠 600mg、ザイボックス注射液 600mg
[一般名] リネゾリド
[申請者] ファルマシア・アップジョン株式会社（現 ファルマシア株式会社）
[申請年月日] 平成 12 年 7 月 14 日（輸入承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

なお、本薬は 2001 年 1 月に欧州においても承認されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

原薬の に関する規格値について、 と設定されていたが、規格値としては とするよう変更を求めたところ、申請者よりそのように変更するとの回答がなされ、審査センターは了承した。

また、注射剤の規格値については と設定されていたが、継続して実施されていた長期安定性試験の結果をふまえて と変更すると申請者より申し出があり、審査センターはこれを了承した。

なお、 に関して、 の妥当性を示すために室内再現性のデータの提出を求めたところ、申請者より、試験結果がまとまり次第提出するとの回答がなされ、審査センターは了承した。

錠剤及び注射剤について、長期保存試験の 24 ヶ月経過後の試験成績が提出され、変化は認められず安定であったことから、有効期間を「2年」とすることで差し支えないと判断した。

2) 非臨床毒性試験について

今回の申請資料では、胚・胎児毒性試験がげっ歯類 2 種で実施されている。本薬はイヌで生殖腺の萎縮などが観察されているため、本薬の催奇形性を検討する上で非げっ歯類の試験データが必要であるとの審査センターの判断は、専門委員より支持された。これをふまえ、非げっ歯類を用いた胚・胎児毒性試験の実施を求めたところ、申請者より当該試験を実施し、その結果を報告すると回答され、審査センターはこれを承認条件とすることで了承した。

3) 本薬の有効性及び安全性に対する評価について

今回の申請資料の評価について、本薬の VRE (*E.faecium*) に対する海外試験成績及び健康成人男性に対する国内薬物動態試験より、VRE 感染症に対する有効性は認められるが、健康成

人における日本人と欧米人との薬物動態の類似性のみをもって申請された用法・用量における国内のVRE感染症患者に対する本剤の安全性が担保されていると判断することは困難であり、添付文書等による注意喚起と市販後における情報収集が必要である、との審査センターの判断は専門委員より支持された。

4) 本薬の安全性について

(1) 低体重患者に対する安全性について

本薬の用量は患者あたりの固定用量であるが、薬物動態に関して全身クリアランスは体重の影響を受け、低体重患者でクリアランスが低下することが示唆されていること、また、海外臨床試験成績では有害事象の発生率については患者の体重による差はないことが示されているが、40kg未満の被験者数は6例が検討されたに過ぎず、低体重の患者に対する本薬の安全性の検討は現時点で十分でないと考えられることより、低体重(40kg未満)の患者を慎重投与とし、市販後にこれらの低体重患者に対する安全性に関する情報の集積が必要であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。さらに、専門委員より国内の患者での薬物動態について確認する必要があるとの意見が出されたことから、低体重患者における薬物動態と安全性について検討を行い、低体重患者に対する用法・用量の妥当性を検討することを承認条件とすることとした。

(2) 骨髄抑制の可能性について

非臨床試験及び臨床試験の結果から、本薬投与により白血球減少等の骨髄抑制が起こる可能性が認められたこと、また、投与期間が14日を越える患者に骨髄抑制を来す傾向が認められたことより、

- ・ 出血の危険性の高い患者、骨髄機能を抑制する可能性のある薬剤を併用している患者及び本薬の投与期間が14日以上にわたる可能性のある患者を慎重投与とする
- ・ 血球数のモニタリングを定期的に行うこと、また、血球減少を来す可能性のある患者に対しては特に注意が必要であることを添付文書にて明記する
- ・ 本薬の投与期間と骨髄抑制等の有害事象の発生頻度との関連性及び骨髄機能低下患者に対する本薬の安全性について、市販後に情報収集が必要である

との審査センターの判断は専門委員より支持された。

5) 本薬の市販後調査について

本薬の市販後調査について、申請者より、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に関する情報収集を行うこと、さらに患者より検出されたVREのバンコマイシンと本薬に対する感受性について調査を実施すると回答され、審査センターはその内容は妥当であると判断した。

6) 注射剤(静注剤)と錠剤(経口剤)の切り替えについて

本薬の静注剤と経口剤について、経口剤の生物学的利用率が97.7%と高いことより、静注剤

と経口剤の用法・用量を同一とすることは妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

また、投与経路別の有効性と安全性についても評価する必要があるとの意見が専門委員より出されたため、申請者に試験結果の解析を求めた。海外で実施された VRE 感染症に対する本薬の 1 回投与量 200mg と 600mg の無作為化比較試験 7 では、治験責任医師の判断により「静注剤」、「静注剤から経口剤への切り替え」、「経口剤」それぞれによる投与が行われており、試験結果からは本薬の静注剤と経口剤の VRE 感染症に対する有効性及び安全性は明らかな差がないと考えられると申請者は回答した。

審査センターは、本薬の生物学的利用率は 97.7% であること及び VRE 感染症に対する海外臨床試験の結果より、静注剤と経口剤の有効性及び安全性に特に明らかな差はないと考えられるものの、

- ・ 経口剤のみの症例は 21/145 例のみであり、この成績のみをもって有効性・安全性を評価するのは困難であると判断すること
- ・ 経口剤の評価は、経口剤から投与を開始する適切な臨床試験により評価されるべきであること

から、現時点では国内においても静注剤から治療を開始することが望ましいと考える。

また、静注剤と経口剤の切り替えについて添付文書への記載を申請者に求めたところ、

【用法・用量に関連する使用上の注意】

5. 注射剤と錠剤の切り替えについて

注射剤からリネゾリドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

と記載すると申請者より回答され、審査センターはこれを了承した。

さらに、経口剤が安易に用いられることを防止するために市販後の十分な対応が必要であるとの意見が専門委員より出されたことから、経口剤の安易な使用による耐性菌発現の懸念及び長期投与による骨髄抑制等の副作用の危険性を勘案し、本薬（経口剤及び静注剤）の適正使用について、十分な注意喚起が必要であると判断した。[次項参照。]

7) 添付文書の記載について

審査センターは、専門協議の結果をふまえて以下に示すように本薬の添付文書の変更を申請者に求めた。

(1) 適正使用に関する注意喚起について

本剤の耐性菌の発現を防ぐために、適正使用の徹底について警告欄を設けて注意喚起を行うことを申請者に求めたところ、

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。

- (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
- (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認すること。
- (3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

と記載すると申請者より回答され、審査センターはこれを了承した。

(2) 男児及び男性に対する注意喚起について

ラットによる生殖毒性試験では、本薬 50mg/kg/日群では、他の群と比較して有意な差は認められないものの精子運動能の軽度低下が認められた。また、健康男性を対象とした国内第 I 相臨床試験でも、本薬 250mg 単回経口投与で 1 例、1 回 500mg、1 日 2 回 9 日間反復静脈投与で 2 例の精子数減少を認めた。このため、男児及び男性に対して精子数減少を来す可能性に関する注意喚起を行うことを申請者に求めた。

これに対し申請者より、第 I 相臨床試験の結果については、精子数は個体間変動及び日差変動が大きいこと、また、精子形態や運動能には問題となる所見がみられていないことから、添付文書への記載を行う必要はないと考えるが、非臨床試験の結果については「その他の注意」として情報提供を行う、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

8) 本剤の皮膚反応用製剤の開発について

審査センターは、現時点において本薬の皮膚反応用製剤の開発を申請者に求めている。専門委員からも、本剤による過敏症の報告は皮疹及び蕁麻疹であり、アナフィラキシー（様）ショックが認められていないこと、また、本薬の点滴静注の時間が 30 分～2 時間と用法・用量に明記されていることから、現時点では本薬の皮膚反応用製剤の開発を求める必要はない、との意見が出され、審査センターの判断は支持された。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施された結果、申請資料の信頼性の基準に違反する事実があったとの指摘がなされたが、データの信頼性については問題がないと考えられたことから、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

VRE 感染症は国内における患者数が極めて少なく、本薬が国内の VRE 感染症患者に使用され

た経験がないことから、国内データと海外データのブリッジングによる評価は行えない。しかしながら、今後、国内においてVRE感染症患者が増加することが予想され、本薬を早期に臨床導入することが有用であると考えられることから、ブリッジング試験を実施することなく、海外データ及び国内健康成人による第I相臨床試験成績のみから評価を行い、VRE (*E.faecium*) 感染症に対する適応について本薬を承認することは妥当であると審査センターは判断した。

以上のような審査を行った結果、審査センターは、下記の承認条件を付した上で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会及び薬事分科会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であり、本申請にあたって国内でのVRE感染症患者に対する投与経験がないこと、また、現在のところ対象患者が極めて少ないことから、再審査期間は10年とすることが妥当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤共に、毒薬及び劇薬には該当しない。

[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のバンコマイシン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。

5. 審査報告(1)の修正

- ・ p.5、[申請時用法・用量]について、ザイボックス注射液 600mg に以下を追加する。

点滴静注から経口投与への切り替え

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が、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の経口投与に切り替えることができる。

- ・ p.7、2～5行目を以下のとおり訂正する。

限度値を として については、非臨床試験においてヒトに対する最大1日投与量と同等の曝露を受けたラットにおいて有害作用が認められなかったことから、
を規格限度値まで含有する製剤によっても毒性的に特有の問題は発生しないとしている

- ・ p.10、8行目、「雄動物の生殖能に対する影響」を「雄動物の生殖能に対する影響の回復性」と訂正する。
- ・ p.10、11行目、「雄動物の受胎能低下は」を「雄動物の受胎能低下は可逆的な変化であり、」と訂正する。
- ・ p.10、30行目、「適合しており、」の後に以下を追加する。

また、イヌでみられた生殖腺の萎縮は1ヵ月反復経口投与試験において対照群を含む全投与群に認められており、他のイヌの試験では生殖器官に対する変化は認められていないことから、本薬に起因した影響ではないと考えられ、

- p.10、33行目、「予備試験では」を「予備試験成績から」と訂正する。
- p.10、33行目、「腸内細菌叢への影響を考えると困難であるが、」を「腸内細菌叢への影響を考えると胚・胎児毒性試験にウサギを用いるのは困難であり、」と訂正する。
- p.16、17行目、「脂質過酸化反応系」を「活性酸素種」と訂正する。
- p.16、26行目、「血漿中濃度の4倍」を「血漿中濃度の6倍」と訂正する。
- p.17、33行目、「750mg投与では線形性からの逸脱が」を「750mg投与では比例関係から予測される値よりも低値を示し、線形性からの逸脱が」と訂正する。
- p.18、6行目、「2～16日目1日2回」を「2～15日目1日2回、16日目1日1回」と訂正する。
- p.18、36行目、「PNU-142300は5.0及び3.8時間に」を「PNU-142300は5.3及び3.8時間に」と訂正する。
- p.19、8行目、「MAO阻害薬との薬物相互作用を検討」を「MAO阻害作用に関連する薬物相互作用について検討」と訂正する。
- p.22、37行目、「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。」を以下のとおり訂正する。

医師の判断により静脈内投与または経口投与のいずれかで開始することとされた。また、静脈内投与から経口投与への変更も医師の判断（患者の状態）により切り替えることを可能とされた。

- p.24、16行目、「細菌学的評価可能73例中の」を削除する。
- p.24、23行目、「本薬と関連のある」の前に、以下を追加する。

本試験は基礎疾患に対する治療薬、感染症に対する他の抗菌剤の併用を可能な限り認めており、また患者が重篤な状態にあるため、本薬と有害事象との関連性を判断することは難しいが、
- p.27、25行目、「本薬投与後に」を「4週間以上の本薬投与後に」と訂正する。
- p.28、7行目、「1日2回14.5日投与」を「1日目1日1回、2～14日目1日2回、15日目1日1回」と訂正する。
- p.28、11行目、「1日2回7.5日投与」を「1日目1日1回、2～8日目1日2回、9日目1日1回」と訂正する。
- p.28、14行目、「投与中の約80%の期間は8µg/mLを越える血中濃度が得られ、また」を削除する。
- p.29、1行目、「第Ⅱ相試験（M/1260/0009、10）の結果に基づいて」を「第Ⅱ相試験（M/1260/0009、10）及び菌血症を対象とした第Ⅱ相試験（M/1260/0011）の結果に基づいて」と訂正する。
- p.32、10行目、「で体重60kg未満の症例で対照群に比べて有害事象が多い傾向が認められ

た。」を「であった。」と訂正する。

- p.35、25行目、「蓄積してゆく」を「代謝物のAUCが増加する」と訂正する。
- p.37、10行目、「まず静注剤から開始し、」を「VRE感染症の患者の状態を考慮すると、まず静注剤から開始されることが多いと考えられる。その後、」と訂正する。

審査報告 (3)

平成 13 年 3 月 8 日

1. 申請品目

[販売名]	ザイボックス錠 600mg、ザイボックス注射液 600mg
[一般名]	リネゾリド
[申請者]	ファルマシア・アップジョン株式会社 (現 ファルマシア株式会社)
[申請年月日]	平成 12 年 7 月 14 日 (輸入承認申請)

2. 審査内容

審査センターにおいて、効能・効果の記載について検討を行ったところ、現在の記載では、

- ・ バンコマイシン耐性腸球菌 (*Enterococcus 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)

とされているが、バンコマイシン耐性腸球菌または腸球菌と *Enterococcus faecium* が同義であるとの誤解を招く恐れがあることから、記載の変更を申請者に求めた。その結果、

- ・ バンコマイシン耐性 *Enterococcus 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)

と変更するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。