

討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績」の項参照）。

有害事象は、嘔吐（6/14 例）、悪心（6/14 例）、軟便（4/14 例）、下痢（4/14 例）が認められ、副作用は、嘔吐（4/14 例）、悪心（4/14 例）、軟便（4/14 例）、消化不良（3/14 例）、下痢（2/14 例）、食欲不振（1/14 例）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常については、ヘモグロビン減少 5/13 例、血小板減少 2/13 例が認められたが、血液学的有害事象の重症度は軽度～中等度であり、いずれも速やかに回復した。

(2) 第Ⅲ相臨床試験

1) 海外臨床試験成績（参考資料 M/1260/0031（試験 31）、北米、欧州、ラテンアメリカ、アジア<19■■年■■月～19■■年■■月>）

メチシリン耐性ブドウ球菌属（MRSS）感染症治療に対する本剤（600mg BID 静脈内投与または経口投与）の有効性、安全性及び忍容性を VCM（1g BID 静脈内投与）と比較するため、非盲検無作為化比較試験が実施された。

本試験における ITT 集団は本剤群 240 例、VCM 群 220 例、臨床評価可能集団（CE）は本剤群 124 例、VCM 群 130 例、微生物学的評価可能集団（ME）は本剤群 64 例、VCM 群 70 例とされた。ITT 集団のうち、本剤群 78 例（32.5%）、VCM 群 69 例（31.4%）において治験薬の投与が中止され、主な中止理由は組み入れ基準抵触および有害事象によるものであった。死亡のために試験が中止された被験者は本剤群 16 例（6.7%）、VCM 群 13 例（5.9%）であった。

有効性については下表の通りであり、いずれの評価項目においても、本剤群と VCM 群は同様の結果であったとされた。

評価項目		追跡調査時の評価 ^{a)}	本剤		VCM		95% CI ^{b)} (%)
			n/N	%	n/N	%	
臨床効果	治験責任医師	治癒率	97/103	94.2	96/110	87.3	-0.8, 14.6
	治験依頼者	治癒率	94/122	77.0	87/117	74.4	-8.2, 13.6
微生物学的効果 (ME)		菌消失率	38/64	59.4	43/67	64.2	-21.4, 11.8
全般的効果 (ME)		治癒率	37/64	57.8	39/64	60.9	-20.1, 13.9

a) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

b) 正規近似による治癒率の差の信頼区間。

原因菌別の菌消失率

原因菌	本剤	VCM	95% CI ^{b)}
	n/N (%)	n/N (%)	
MRSA	34/56 (60.7)	36/57 (63.2)	-20.3, 15.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5/8 (62.5)	7/9 (77.8)	-58.4, 27.9
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1/2	1/3	-70.8, 100.0

n/N = 消失数/評価数

a) 消失（確定）および消失（推定）

b) 菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間

有害事象は、本剤群 68.3%（164/240 例）、VCM 群 61.8%（136/220 例）に、副作用は、本剤群 18.3%（44/240 例）、VCM 群 8.2%（18/220 例）に認められ、主な副作用は、下痢

<本剤群 9/240 例 (3.8%)、VCM群 0/220 例>および悪心<本剤群 6/240 例 (2.5%)、VCM群 1/220 例 (0.5%)>であった。投与中止の理由となった有害事象は、本剤群で 4.2% (10/240 例)、VCM群で 4.5% (10/220 例)であった。また、重篤な有害事象は、本剤群 64 例 (26.7%)、VCM群 56 例 (25.5%)であった。

死亡は、本剤群 40 例 (16.7%)、VCM群 30 例 (13.6%)に認められ、本剤群での主な死因は、多臓器不全、心肺停止、呼吸不全各 4 例 (1.7%)であった。

臨床検査値、身体所見、バイタルサインの結果ならびに治験薬以外の抗菌薬およびその他の併用薬の使用は、投与群間で同様であり、臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2) 院内肺炎に対する海外臨床試験成績

肺炎（入院医療施設または長期介護施設において罹患）の臨床像を有する成人患者を対象に、本剤の有効性、安全性ならびに忍容性をバンコマイシンと比較するため、同一プロトコールの 2 つの多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、アズトレオナム静脈内投与（1～2g TID、ただし、グラム陰性菌が同定されない場合の投与は任意）下において、本剤 600mg BID あるいは VCM 1g BID の静脈内投与、投与期間は 7～21 日間とされた。

① 試験№ M/1260/0048A (試験 48A) <19■■年■■月～19■■年■■月>

本試験におけるITT集団は、本剤群203例、VCM群193例、臨床評価可能 (CE) 集団は本剤群108例、VCM群96例、微生物学的評価可能集団 (ME) は本剤群54例、VCM群40例であった。ITT集団のうち、本剤群61例 (30.0%)、VCM群68例 (35.2%) において治験薬の投与が中止された。また、死亡のため試験が中止された被験者は本剤群14例 (6.9%)、VCM群17例 (8.8%)であった。

有効性については下表の通りであり、いずれの評価項目においても、本剤群とVCM群は同様の結果であったとされた。

臨床効果、微生物学的効果および全般的効果 (追跡調査時)

評価項目		追跡調査時の評価 ^{a)}	本剤		VCM		95% CI ^{d)} (%)
			n/N	%	n/N	%	
臨床効果 ^{b)}	治験責任医師	治癒率	83/92	90.2	71/79	89.9	-8.7, 9.4
	治験依頼者	治癒率	71/107	66.4	62/91	68.1	-14.9, 11.3
微生物学的効果 ^{c)}		菌消失率	36/53	67.9	28/39	71.8	-22.8, 15.0
全般的効果 ^{c)}		治癒率	36/53	67.9	26/38	68.4	-19.9, 18.9

a) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

b) 臨床評価可能集団 (CE)

c) 微生物学的評価可能集団 (ME)

d) 投与群間差の正規近似による信頼区間

原因菌の菌消失率（追跡調査時）

原因菌	本剤	VCM
	n/N (%)	n/N (%)
<i>S. aureus</i> ^{b)}	25/41 (61.0)	15/23 (65.2)
<i>S. pneumoniae</i> ^{c)}	9/9 (100)	9/9 (100)

n/N = 消失数/評価数

- a) 消失（確定）および消失（推定）
- b) オキサシリン耐性 *S. aureus* を含む。
- c) ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* を含む。

有害事象は、本剤群70.4%（143/203例）、VCM群74.1%（143/193例）に、副作用は、本剤群13.3%（27/203例）、VCM群15.5%（30/193例）に認められ、2例以上に認められた事象は、下痢<本剤群9例（4.4%）、VCM群5例（2.6%）>、血小板減少症<本剤群2例（1.0%）、VCM群1例（0.5%）>、発疹<本剤群0例、VCM群3例（1.6%）>であった。重篤な有害事象は本剤群63例（31.0%）、VCM群65例（33.7%）に認められた。

死亡は、本剤群36例（17.7%）、VCM群49例（25.4%）に認められた。

臨床検査値、身体所見、バイタルサインの結果ならびに治験薬以外の抗菌薬およびその他の併用薬の使用は、投与群間で同様であり、臨床的に意義のある影響は認められなかった。

② 試験No M/1260/0048（試験48）<19■■年■■月～20■■年■■月>

本試験におけるITT集団は、本剤群321例、VCM群302例、臨床評価可能集団（CE集団）は本剤群169例、VCM群176例、微生物学的評価可能集団（ME集団）は本剤群76例、VCM群83例であった。ITT集団のうち、本剤群104例（32.4%）、VCM群90例（29.8%）において治験薬の投与が中止された。また、死亡のため試験を中止した被験者は本剤群22例（6.9%）、VCM群14例（4.6%）であった。

有効性については下表の通りであり、いずれの評価項目においても、本剤群とVCM群は同様の結果であったとされた。

臨床効果、微生物学的効果および全般的効果（追跡調査時）

評価項目		追跡調査時の評価 ^{a)}	本剤		VCM		95% CI ^{d)} (%)
			n/N	%	n/N	%	
臨床効果 ^{b)}	治験責任医師	治癒率	126/143	88.1	125/145	86.2	-5.8, 9.6
	治験依頼者	治癒率	114/168	67.9	111/171	64.9	-7.1, 13.0
微生物学的効果 ^{c)}		菌消失率	47/76	61.8	42/79	53.2	-6.8, 24.2
全般的効果 ^{c)}		治癒率	47/76	61.8	42/79	53.2	-6.8, 24.2

- a) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。
- b) 臨床評価可能集団（CE）
- c) 微生物学的評価可能集団（ME）
- d) 投与群間差の正規近似による信頼区間

主な原因菌の菌消失^{a)}率（追跡調査時）

原因菌	本剤	VCM
	n/N (%)	n/N (%)
<i>S. aureus</i> ^{b)}	28/52 (53.8)	27/65 (43.5)
<i>S. pneumoniae</i> ^{c)}	14/18 (77.8)	12/13 (92.3)

n/N = 消失数/評価数

- a) 消失（確定）および消失（推定）
- b) オキサシリン耐性 *S. aureus* を含む。
- c) ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* を含む。

有害事象は、本剤群76.3% (245/321例)、VCM群74.5% (225/302例) に、副作用は、本剤群14.0% (45/321例)、VCM群13.6% (41/302例) に認められ、3例以上に認められた事象は、下痢<本剤群12例 (3.7%)、VCM群9例 (3.0%) >、高血圧<本剤群3例 (0.9%)、VCM群1例 (0.3%) >、口腔内モニリア症<本剤群3例 (0.9%)、VCM群3例 (1.0%) >、発疹<本剤群2例 (0.6%)、VCM群5例 (1.7%) >、悪心<本剤群1例 (0.3%)、VCM群4例 (1.3%) >、細菌感染症NOS<本剤群0例、VCM群3例 (1.0%) >であった。重篤な有害事象は本剤群102例 (31.8%)、VCM群86例 (28.5%) に認められた。

死亡は、本剤群64例 (19.9%)、VCM群61例 (20.2%) に認められた。

その他、臨床検査値、身体所見、バイタルサインの結果および治験薬以外の抗菌薬およびその他の併用薬の使用は、投与群間で同様であり、臨床的に意義のある影響は認められなかった。

なお、48A/48両試験において、本剤群で92/524例 (17.6%) の死亡例が認められており、主な死因は、呼吸不全20例 (3.8%)、多臓器不全11例 (2.1%) であった。(機構注：試験48Aにおいて36例、試験48において64例の死亡が報告されており、試験48A/48における死亡例は計100例と考えるが、例数の齟齬については、確認中。)

<機構における審査の概略>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

現在、本邦にて使用可能な MRSA 感染症治療薬は 2 系統 3 薬剤 (グリコペプチド系：VCM、テイコプラニン、アミノグリコシド系：アルベカシン) が使用されているが、VCM は組織移行性に優れず (Moise PA. et.al., Am J Health-Syst Pharm (2000); 57 (Suppl 2): S4-S9)、重症感染症患者では十分な治療効果を得ることができない場合が多い。また、MRSA 感染症患者に散見される高齢者、腎障害患者、肝障害患者などに対する使用にも制限があり、慎重な使用が必要となっている。

本剤は、①薬理的に他の抗菌薬とは異なる作用機序により抗菌活性を発現し、既存薬との交叉耐性を示さないこと、②全身で代謝される薬物であること、③蛋白結合率は低く、組織移行性に優れること、④チトクローム P450 分子種による代謝を受けないこと等の特徴を有しており、既存の抗 MRSA 薬にはない多くのベネフィットを有している。また、日本人 MRSA 感

染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 73）の結果、本剤は VCM と同程度の有効性および安全性を示すことが確認されていること、海外では既に 900,000 例を超える使用経験が集積され（2005 年 3 月現在）、日本人患者で認められた副作用の発現頻度は外国試験成績と差があるものの、その種類はほぼ同様であったことから、本剤は、既存 MRSA 感染症治療薬と並ぶ新たな選択肢と位置づけることが妥当であると考ええる。また、錠剤については、バイオアベイラビリティはほぼ 100 %であることから、注射剤と同等の臨床効果が期待できる。既存の抗 MRSA 薬はいずれも注射剤であったが、本薬錠剤により①注射用点滴ラインが確保できない患者に対する MRSA 感染症治療機会を提供できること、②本薬注射液を用いたスイッチ投与法を実施できること、③VCM 等の薬剤で治療を開始しても本薬錠剤へのスイッチ投与により、血管内留置カテーテルを抜去でき、これにより院内感染のリスクを軽減することも期待できると考えられる。

本剤が第一選択薬（MRSA 感染症に対し、他の MRSA 感染症治療薬に先駆けて用いられるべき抗菌薬と定義）になる可能性については、本剤に既存薬にはない臨床上の利点はあるものの、日本人における使用症例数は限られていることから、現段階では第一選択薬となる可能性は低いと考えている。また、海外では、米国胸部疾患学会（ATS: American Thoracic Society）および米国感染症学会（IDSA: Infectious Diseases Society of America）合同委員会において、先頃改訂された院内肺炎治療ガイドライン（American Thoracic Society Documents. *Am J Respir Crit Care Med* (2005); 171: 388-416）では、本薬には VCM を上回る種々のベネフィットがあることを認めているものの、本剤の有効性および安全性の評価が限られていることから、MRSA による VAP（人工呼吸器関連肺炎: Ventilator-associated pneumonia）治療における位置付けは既存薬に並ぶ一つの治療選択肢とされている。

また、本剤を骨髄抑制またはその可能性を有する患者や MAO 阻害薬が併用されている症例に使用する場合、十分な注意を払いながら慎重に投与する必要があると考える。

以上より、本剤は既存の抗 MRSA 薬と並ぶ新たな選択肢の一つであると考ええる。

機構は、申請者の見解を概ね了承するものの、経口剤の存在が安易な使用を招き、その結果、耐性菌が選択される危険性があると考ええる。血液中等、一部の検体を除いては、菌の検出が即、起炎菌とは判断されないことから、MRSA が検出された場合には、薬剤投与の必要性について熟慮し、安易に投与されないような方策を講じる必要があると考える。

(2) 有効性について

今回提出された臨床試験結果は、試験 73 においては、本剤投与症例 151 例に対し、ME 集団 92 例、試験 31 においては ITT 集団 460 例に対し、CE 集団 254 例、ME 集団が 134 例、試験 48A/48 においては、ITT 集団 1019 例に対し、CE 集団 549 例、ME 集団 253 例であり、いずれの試験においても有効性評価対象症例が少ない結果となっている。この点について、機構は以下のように考える。

感染症については、急性疾患であるために empirical に抗菌薬投与開始しなくてはならない場合が多く、また、起炎菌の確定には時間を要することから、臨床試験開始後に当該試験において対象とする症例ではなかったことが判明する場合も多い。特に、今回のように対象を特定の菌種に絞り込んでいる場合においては、細菌学的検査結果による確定診断後に対象疾患か否かが判断されることから、確定診断後に症例登録が行われる慢性疾患対象臨床試験や、細菌

性肺炎といった疾患から対象を特定する抗菌薬臨床試験に比べ、有効性評価除外症例が多くなることはやむを得ないとする。今回提出された試験に登録されたような背景因子を有する患者における MRSA 感染症の発生頻度に関するデータは限られているが、National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) Report (AJIC 1999: 27: 520-32) が参考になると考える。この報告において、ICU における肺炎に占める黄色ブドウ球菌性肺炎の割合は 18.1%、血流感染に占める *S.aureus* の割合は 12.6% であることが示されている。また、同 report において、*S.aureus* に占める MRSA の割合は 54.5% であったとされている。今回提出された試験成績に占める MRSA の割合は、この NNIS report よりは多くなっているが、グラム染色等により MRSA 感染症が疑われる症例をエントリーした可能性も考えられる。よって、今回提出された試験結果において有効性評価除外症例の割合が多くなっていることは、ある程度やむを得ないとする。なお、登録の際に MRSA 感染症の割合を高めるために何らかの配慮がなされたか等、詳細については現在、申請者に照会中である。

機構は、国内第Ⅲ相試験（試験 73）の MRSA 菌消失率について、投与終了時（EOT）から追跡調査時（F-U）での「確定消失」が、本剤群（74.2%→35.5%）、VCM 群（26.7%→20.0%）と、ともに低下した原因および両群間での低下度の差について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本薬は蛋白結合率が 31% と低く、組織移行性が良好であることから 1 回 600mg、1 日 2 回反復投与時の血中濃度は投与期間を通して、MRSA の MIC を上回ることが確認されており、抗菌活性を得るのに十分な組織内濃度が確保できた結果、EOT の高い微生物学的効果が得られたものとする。F-U における微生物学的効果が低くなった理由としては、試験 73 の対象患者は、主に高齢者や重篤な基礎疾患を有していた患者であり、免疫力が低下していた可能性がある。よって、本剤投与終了後に組織内本薬濃度が低下した段階で再燃・再発した可能性が考えられる。これに対し、VCM の蛋白結合率は高く（80%以上）、また組織移行性に優れないこと、国内第Ⅲ相試験では高齢者や腎機能障害患者が多く VCM の投与量が調節された結果、十分な組織内 VCM 濃度が得られなかった可能性があり、EOT における微生物学的効果の消失率（確定消失+推定消失）は低くなった（30.0%）ものとする。F-U における MRSA 菌消失率の低下度が顕著ではなかった理由としては、そもそもの VCM 群の EOT における微生物学的効果が本剤群と比較して高くなかったためとする。

機構は以下の通り考える。

VCM は MRSA に対し殺菌的に作用するのに対し、本剤は静菌的に作用することが非臨床試験において確認されている。よって、申請者の推定を否定は出来ないものの、この点については、専門協議において議論を行い、その結果を踏まえ、対応について検討したい。

機構は、国内臨床試験において注射用抗 MRSA 薬の使用は禁止されていたものの、ミノサイクリンやリファンピシン等の適応菌種に MRSA を有さないものの抗菌力を有する薬剤が使用可能であったことから、これらの薬剤が本剤の薬効評価に及ぼす影響について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

MRSA に抗菌力を有すると考えられる薬剤が併用されていた症例のうち、EOT において有効と判定されていた症例は下表のとおりであり、薬効評価に対する影響はなかったものとする。

る。

特定抗菌薬が併用された症例^{a)}のうち有効 (EOT) と判定された症例の要約

投与群：被験者 ID (治験薬投与日数)	臨床効果		併用薬および 併用理由	併用時期	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	備考
	ICO	SCO				
LZD 群 L-044 (10) ^{b)}	改善	改善	ミノサイクリン注射液を用い、創部洗浄を行った。	1、3、4、7 日目	-	治験責任医師コメント：局所刺激作用による肉芽形成促進のため
L-055 (14)	治癒	治癒	VCM (散) MRSA 腸炎のため	治験薬開始後 3 日間	1	
VCM 群 V-005 (13)	改善	改善	VCM (点眼) 角膜潰瘍のため	全日 (13 日間)	1	
V-026 (10) ^{b)}	改善	改善	ST (経口、1g、1 日 2 回)、 MINO (静注、100mg、1 日 2 回) 間質性肺炎治療のため	後半 3 日間	≤ 0.12 (ST)	VCM による間質性肺炎により治験薬投与中止
V-043 (7) ^{b)}	治癒	治癒	VCM (吸入) MRSA 保菌除去のため	全日 (7 日間)	1	

a) 治験薬投与開始日のみ併用された症例は除いた。

b) 皮膚・軟部組織感染症症例

LZD：リネゾリド、VCM：バンコマイシン、ST：スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、MINO：ミノサイクリン

ICO：治験責任医師判定、SCO：治験依頼者判定

なお、F-U において治癒とされた症例は本剤群にはなく、VCM 群で 1 例 (V-043：皮膚・軟部組織感染症) のみであり、薬効評価に対する併用薬の影響はないと考えた。

機構は、本剤群における皮膚・軟部組織感染症に対する MINO の使用および VCM 群における ST 及び MINO の使用は、各々の薬剤の有効性に影響を与えた可能性を否定できないと考える。しかしながら、これらの症例を無効と評価した場合においても本剤の MRSA 感染症に対する有効性は確認できると考えることから、本剤の MRSA 感染症に対する薬効評価を困難にするものではないと考える。

(3) 安全性について

本剤においては、血小板減少等の造血器障害が報告されていることから、試験 73 における造血器障害について評価を行った。

造血器系の副作用について

試験 73 において認められた造血器に関する有害事象を下表の通りであった。

造血器に関する有害事象（2件以上に認められたもの）

有害事象 (COSTART 器官分類、基本語)		本剤群							
		因果関係を問わない				副作用			
有害事象評価例数		100				100			
有害事象発現例数 (%)		47(47.0)				31(31.0)			
有害事象発現件数		76				48			
重症度		合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血液 ・リンパ	貧血	22(22.0)	5	15	2	13(13.0)	4	9	0
	播種性血管内凝固	3(3.0)	0	0	3	0	0	0	0
	好酸球増加症	3(3.0)	3	0	0	2(2.0)	2	0	0
	白血球増加症	2(2.0)	1	1	0	0	0	0	0
	白血球減少症	9(9.0)	6	2	1	7(7.0)	5	2	0
	汎血球減少症	3(3.0)	1	0	2	3(3.0)	1	0	2
	血小板血症	2(2.0)	2	0	0	1(1.0)	1	0	0
	血小板減少症	20(20.0)	11	7	2	19(19.0)	10	7	2

有害事象 (COSTART 器官分類、基本語)		バンコマイシン							
		因果関係を問わない				副作用			
有害事象評価例数		51				51			
有害事象発現例数 (%)		12(23.5)				5(9.8)			
有害事象発現件数		19				6			
重症度		合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
血液 ・リンパ	貧血	6(11.8)	3	3	0	1(2.0)	1	0	0
	好酸球増加症	2(3.9)	2	0	0	2(3.9)	2	0	0
	白血球増加症	2(3.9)	1	1	0	0	0	0	0
	血小板血症	2(3.9)	2	0	0	1(2.0)	1	0	0
	血小板減少症	2(3.9)	1	1	0	1(2.0)	0	1	0
	WBC異常	2(3.9)	2	0	0	1(2.0)	1	0	0

造血器に関連する有害事象の背景別の検討の結果、年齢（高齢者：65歳以上、非高齢者：65歳未満）、性差、体重（40 kg 以上、40 kg 未満）による影響は認められなかったとされている。しかし、貧血については、有害事象で低体重者 35.7%（5/14 例）、非低体重者 19.3%（16/83 例）、副作用で低体重者 28.6%（4/14 例）、非低体重者 9.6%（8/83 例）であり、低体重者で貧血の発現頻度が高かった。

また、本剤群で VCM 群より多く認められた血小板減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症について、臨床検査値の変動も含めた検討が行われている。

1) 血小板減少症

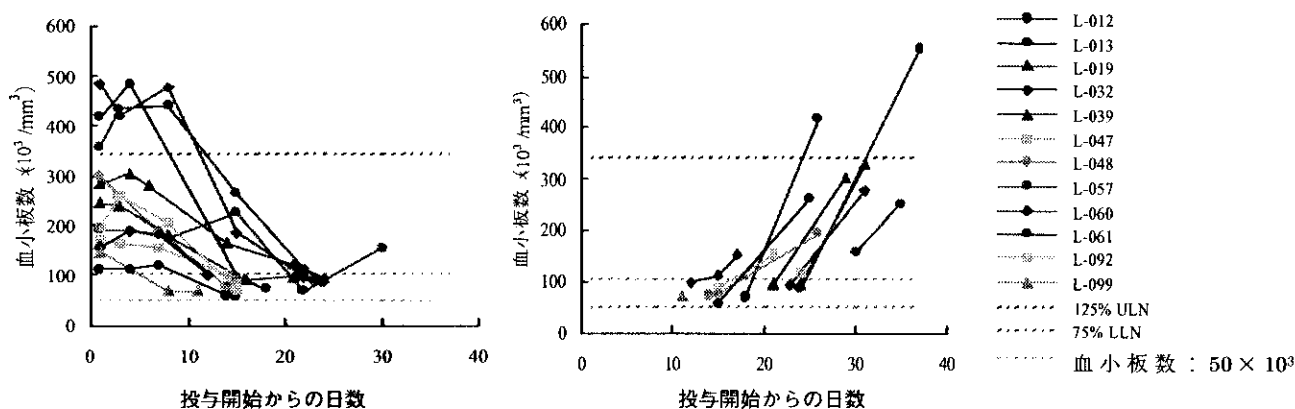
有害事象として血小板減少症が認められた被験者の平均年齢（標準偏差）は、本剤群（20例）で 70.9 ± 12.0 歳、VCM 群（2例）で 75.0 歳であり、全体（ITT 集団）と比較して血小板減少症発現例の平均年齢はやや高い傾向が認められた。男女比は同じ比率であった。MRSA 感染症の診断名別では、肺炎または皮膚・軟部組織感染症が多かった。発現時期については、投与 14 日目を以降に多く認められ、ほとんどが軽度または中等度であった。重篤な有害事象は 2 例報告され、1 例については本剤が 16 日間投与されたが、処置を必要とせず回復している（機構注：投与開始後 15 日目に発現し、10 日間持続した）。他の 1 例（L-099）は下述のとおり、転帰不明（肺炎の悪化による呼吸不全による死亡）であった。なお、血小板減少症に起因した死亡例は認められなかったとされている。

副作用とされた血小板減少症は本剤群で 19/100 例 (19.0%) に認められ、うち 16 例は処置を必要とせず回復した。残る 3 例は、投与中止、未回復および転帰不明各 1 例であった。投与中止の 1 例は、中止後に回復したとされている。未回復の 1 例は本剤投与後、転移性子宮体癌治療のために抗癌化学療法が施されており、血小板が基準範囲下限以下 ($115,000/\text{mm}^3$) で安定した。転帰不明の 1 例 (L-099、呼吸不全による死亡例：重篤な有害事象) は投与終了後 5 日目に死亡したため、その後の経過は不明であったとされている (機構注：投与開始後 8 日目に発現したものの、本剤はその後 3 日間投与が続けられた)。副作用とされた 19 例 (女性 10 例、男性 9 例) のうち、65 歳以上の高齢者は、女性 8 例、男性 7 例であった。また、高齢かつ低体重 (40kg 未満) の女性 (2 例) に血小板減少症が認められたが、重症度は軽度または中等度であり、投与中止や処置をせずに回復している (機構注：投与開始後 21 日目及び 22 日目に発現し、どちらの症例も発現日に本剤の投与を中止している。なお、血小板減少症は 10~12 日間持続した)。

本剤群における臨床検査値異常変動の基準に該当する血小板数の異常変動 (減少) は 19/100 例 (19.0%) に認められ、うち 12 例が副作用として報告された。副作用とされた症例における血小板数の推移は下図の通りであり、血小板数は投与開始後から投与終了時まで低下する傾向が認められたが、投与終了 (または中止) 後には回復し本剤による血小板減少は可逆的であったとされている。

a) 投与終了時までの推移

b) 投与終了時から追跡調査時までの推移



臨床検査値異常がみられた被験者の血小板数の推移 (本薬群)

LLN：基準範囲下限値、ULN：基準範囲上限値

血小板数が一般に臨床的に意味があるとされる $50,000/\text{mm}^3$ 以下に達した被験者は本剤群で 3 例認められた。1 例 (L-025) は汎血球減少症、1 例 (L-043) は播種性血管内凝固が有害事象として報告され、残りの 1 例 (L-034) は合併症に悪性リンパ腫があり、投与前値から血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以下であった。血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以下に達した被験者は VCM 群においても 3 例に認められた。

2) 貧血

有害事象として貧血が認められた被験者の平均年齢（標準偏差）は本剤群（22例）で75.2 ± 11.8歳、VCM群（6例）で62.7 ± 22.9歳であり、男女比では男性の比率がやや高かった。感染症の診断名別では肺炎が多かった。合併症に貧血が報告された被験者は本剤群で11/22例、VCM群で3/6例であった。貧血の有害事象が報告されたほとんどの被験者では、投与前値のヘモグロビン量、ヘマトクリット値のいずれかが異常であった。

副作用とされた貧血は本剤群で13.0%（13/100例）、VCM群で2.0%（1/51例）であり、いずれも軽度または中等度であった。投与中止例に至った因果関係を否定できない貧血が本剤群3例に認められ、うち2例が輸血により回復し、残り1例（67歳、60kg）は、輸血等の処置は行われず、未回復であった（投与前値から、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンともに基準値下限以下で、投与終了時の値はいずれも投与前値より低下した。追跡調査時も投与終了時より同程度あるいは低値であった）。

本剤群における臨床検査値異常変動は、ヘモグロビン減少が40.0%（40/100例）、ヘマトクリット低下が43.0%（43/100例）、赤血球数減少が39.0%（39/100例）認められ、ヘモグロビン減少19/40例が有害事象として報告され、うち11例が治験責任医師により副作用と判断された（軽度3例、中等度8例）。ヘモグロビンは投与開始後から投与終了時までやや低下が認められたが、死亡例を除き、投与終了（または中止）後には回復した。

3) 白血球減少症

有害事象として本剤群9.0%（9/100例）にのみ認められ、高齢者に多く発現したが、ほとんどが軽度または中等度であった。副作用としての白血球減少症は7.0%（7/100例）に認められ（いずれも70歳以上）、すべて投与終了または中止後に回復した。

4) 汎血球減少症

有害事象として本剤群3.0%（3/100例）にのみ認められ、いずれも副作用とされ、重症度は軽度または高度であった。3例の汎血球減少症のうち、1例については赤血球数、白血球数および血小板数のいずれもが基準値以下であった。重篤な有害事象は1例に、投与中止に至った症例は1例認められ、いずれの症例も投与終了あるいは中止により回復した。

<市販後データ>

また、本剤は、既にVRE感染症の効能・効果において、本邦で販売され、使用実績が集積されていることから、市販後調査の結果、集積された安全性情報について評価を行った。

(1) 国内

本剤の国内使用成績調査は2001年6月に開始され、安全性定期報告は初めの2年間は半年ごと、その後は1年ごとに行われている。VRE感染症承認時の承認条件として、「国内で本薬が投与された可能な限りの全例のVRE感染症患者における有効性および安全性を検証すること」とされており、可能な限り全例の使用を収集する方式において調査が行われている。発売後これまでに63施設109例に使用されており、使用成績調査の契約が締結された47例中調査が完了した33例中17例48件に副作用が認められ、副作用発現率は51.5%（17/33例）であつ

た。背景別の副作用発現率は下表の通りであった。

患者背景要因別副作用発現状況一覧：国内市販後調査

背景因子		発現例数
総症例		17/33 (51.5)
年齢	15歳未満	0
	15歳以上 65歳未満	7/13 (53.8)
	65歳以上	10/20 (50.0)
	20歳未満	0
	20歳以上 40歳未満	3/4 (75.0)
	40歳以上 60歳未満	4/8 (50.0)
	60歳以上 80歳未満	6/13 (46.2)
性別	80歳以上	4/8 (50.0)
	男	15/25 (60.0)
妊娠	女	2/8 (25.0)
	無	2/8 (25.0)
体重	有	0
	40 kg 未満	0/1(0.0)
	40 kg 以上 50 kg 未満	3/9 (33.3)
	50 kg 以上 60 kg 未満	8/9 (88.9)
	60 kg 以上 70 kg 未満	4/8 (50.0)
	70 kg 以上	1/1 (100)
感染症の重症度	不明	1/5 (20.0)
	軽症	2/4 (50.0)
	中等症	0/2 (0.0)
投与日数	重症	15/27 (55.6)
	8日未満	1/7 (14.3)
	8日以上 15日未満	7/13 (53.8)
	15日以上 22日未満	5/7 (71.4)
	22日以上 29日未満	2/3 (66.7)
併用薬	29日以上	2/3 (66.7)
	無	2/4 (50.0)
肝機能障害	有	15/29 (51.7)
	無	9/20 (45.0)
腎機能障害	有	8/13 (61.5)
	無	10/21 (47.6)
	有	7/12 (58.3)

(%) 第5回安全性定期報告書 表1より引用

使用成績調査で集積された33例中、重篤な有害事象が13例(39.4%) 32件に認められた。このうち、副作用とされたものは5例(15.2%) 16件であった。重篤な副作用5例のうち、1例は「血小板減少症」、「播種性血管内凝固」、「貧血 NOS」、「胃腸出血 NOS」各1件を認め、転帰は死亡であった。本症例は、「肝膿瘍」、「敗血症」の治療のため本剤が用いられたが、十分な効果が得られないまま、全身状態が悪化したため、死亡した。報告医師は、合併症など(播種性血管内凝固、肝膿瘍)との因果関係も疑っているとされている。他の4例は、「ALP増加」、「血中クレアチニン増加」を認めた1例、「貧血 NOS」、「血小板数減少」を認めた1例、「播種性血管内凝固」、「汎血球減少症」、「心停止」を認めた1例、「血小板減少症」、「食欲減退 NOS」、「悪心」、「嘔吐 NOS」、「白血球数減少」を認めた1例であった。いずれの副作用も、回復または軽快が確認された。

重篤な有害事象の発現状況一覧表（使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験）

時 期	第 1～5 回報告の合計		
調査症例数	33		
有害事象の発現例数	13(39.4)		
有害事象の発現件数	32		
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現例数又は件数 率 (%)	有害事象の種類	有害事象の種類別 発現例数又は件数 率 (%)
感染症および寄生虫症	1 (3.0)	胃腸障害	4 (12.1)
*肺炎 NOS	1 (3.0) [1]	悪心	1 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.1)	*胃腸出血 NOS	2 (6.1) [1]
*リンパ腫 NOS	1 (3.0) [1]	*腹膜炎	1 (3.0) [1]
*腫瘍 NOS	1 (3.0) [1]	嘔吐 NOS	1 (3.0)
血液およびリンパ系障害	5 (15.2)	肝胆道系障害	1 (3.0)
血小板減少症	3 (9.1) [1]	*肝機能異常 NOS	1 (3.0) [1]
*播種性血管内凝固	2 (6.1)	腎および尿路障害	2 (6.1)
汎血球減少症	1 (3.0)	急性腎不全	1 (3.0) [1]
貧血 NOS	3 (9.1) [1]	*腎機能障害 NOS	1 (3.0) [1]
代謝および栄養障害	1 (3.0)	臨床検査	4 (12.1)
食欲減退 NOS	1 (3.0)	*C-反応性蛋白増加	1 (3.0) [1]
神経系障害	1 (3.0)	血小板数減少	2 (6.1) [1]
*大脳動脈塞栓症	1 (3.0) [1]	*ALP 増加	1 (3.0)
心臓障害	1 (3.0)	*血中クレアチニン増加	1 (3.0)
*心停止	1 (3.0)	血中ビリルビン増加	1 (3.0) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	白血球数減少	1 (3.0)
*胸膜炎	1 (3.0) [1]		
*無気肺	1 (3.0) [1]		

(%) [] : 因果関係が否定されたものの件数

第 5 回安全性定期報告別紙(4)より引用

NOS : Not Otherwise Specified

* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成 14 年 5 月改訂の添付文書に基づく）

(2) 海外の市販後調査データ

定期的安全性最新報告（PSUR）において、国内外から収集され医学的に確認された市販後の安全性自発報告、および臨床試験において発現した重篤な事象が ICH E2 ガイドラインに準じた形式でまとめられた。米国における承認日の 2000 年 4 月 18 日以来、2004 年 4 月 18 日（データロックポイント）までに本剤が投与された患者数は、約 700,000 例から 750,000 例と推定されており、2,342 件の事象が報告された。そのうち重篤な事象は 1,463 件、非重篤な事象は 879 件であり、主な有害事象は下記の通りである。

血液リンパ系障害

508 例において血液リンパ系障害関連事象が報告され、主な事象は血小板減少症（悪化を含む）176 例、貧血（悪化を含む）149 例、汎血球減少症（悪化を含む）67 例、白血球減少症（好中球減少症、無顆粒球症および顆粒球減少症を含む）46 例、骨髄抑制（bone marrow depression および myelosuppression）、骨髄障害または再生不良性貧血が 30 例であった。

神経系障害および眼障害

神経系障害 182 例が報告され、うち 67 例は末梢性ニューロパシー（多発ニューロパシー、感覚鈍麻および錯覚を含む）であった。

眼障害 32 例が報告され、盲 4 例、視神経障害 9 例、視神経乳頭炎 3 例、羞明 1 例、網膜出血 2 例、網膜炎 1 例、霧視感 4 例、視力低下 6 例、視覚障害 1 例、視野欠損 1 例であった。当該調査期間に報告された重篤な事象は神経系障害 75 例、眼障害 8 例であり、神経系障害に多く報告された事象は末梢性ニューロパシー（多発ニューロパシー、感覚鈍麻および錯覚を含む）37 例、眼障害では視神経障害 2 例、霧視感、視力減少、視野欠損、網膜炎、羞明および網膜出血が各 1 例であった。

乳酸アシドーシス

17 例において乳酸アシドーシスが報告され、発現までの期間が報告されている症例における発現までの期間は数日から数カ月（5、13、20、93、126 日）と幅があった。一部の症例は記述が不十分であり、本剤との因果関係が明確に判断され得ていないが、3 例において投与中止後の検査結果においても異常値であり、他の 1 例で投与中止と再投与の結果がともに異常値であったことから、本剤と事象との間に因果関係がある可能性が示唆されている。

直

5 例に盲（眼障害 4 例、神経系障害 1 例）が報告され、4 例は本剤の長期投与（15、14、8 および 4 カ月）を受けており、1 例は投与期間が不明であった。本剤の長期投与により視神経症を発現する旨の注意喚起は、既に CCDS（カンパニー・コアデータシート）及び添付文書にも記載されている。

機構は、海外第Ⅲ相試験（31、48A/48）と比較して、国内第Ⅲ相試験（試験 73）では「貧血」、「血小板減少症」が多く認められていることから、その原因について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

両試験における血小板減少症及び貧血の発現頻度は下表の通りであり、国内試験においてその発現頻度が高い結果となっている。

血小板減少症および貧血の発現頻度

有害事象 (COSTART 器官分類、基本語)	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	試験 73	試験 31	試験 48A/48	試験 73	試験 31	試験 48A/48
有害事象評価例数	100	240	524	100	240	524
造血器系の有害事象発現例数	47(47.0)	35(14.6)	69(13.2)	31(31.0)	7(2.9)	8(1.5)
造血器系の有害事象発現件数	76	41	83	48	7	9
貧血	22(22.0)	13(5.4)	16(3.1)	13(13.0)	0	1(0.2)
血小板減少症	20(20.0)	5(2.1)	7(1.3)	19(19.0)	4(1.7)	3(0.6)

重症度別は下表の通りであった。

血小板減少症および貧血の重症度

有害事象 (COSTART 器官分類、基本語)	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	試験 73	試験 31	試験 48A/48	試験 73	試験 31	試験 48A/48
有害事象評価例数	100	240	524	100	240	524
血小板減少症：軽度	11	0	1	10	0	0
中等度	7	5	3	7	4	2
高度	2	0	3	2	0	1
合計	20(20.0)	5(2.1)	7(1.3)	19(19.0)	4(1.7)	3(0.6)
貧血：軽度	5	4	6	4	0	1
中等度	15	7	9	9	0	0
高度	2	2	1	0	0	0
合計	22(22.0)	13(5.4)	16(3.1)	13(13.0)	0	1(0.2)

臨床検査値異常についても比較したが、その結果においても国内試験（試験 73）の方が、海外試験（31、48/48A）よりこれらの有害事象発現率が高い結果となっていた。そこで、日本人と外国人の間で、臨床検査値異常変動に及ぼす種々の要因〔投与期間、年齢、体重、曝露量（AUC）〕の影響についての比較検討を行った。なお、曝露量（AUC）の検討に際しては、外国試験成績として試験 54A（バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症 二重盲検無作為化用量群比較対照試験）を用いた。その結果、①試験 73、試験 54A とも、投与 7 日目では血小板数の減少は認められなかったが、投与 14 日目、投与終了時、追跡調査時では、体重あたりの投与量が高い場合、血小板数は減少する方向を示す被験者が多かったこと、②血小板数減少の頻度は、試験 73、31、48A/48、54A のいずれにおいても、65 歳未満の被験者に比べ、65 歳以上または 80 歳以上の高齢者でやや高かったことなど、本薬の曝露量が高くなるにつれ、血小板数減少およびヘモグロビン量低下の異常変動の発現頻度は高くなる傾向が認められているが、年齢、体重の及ぼす影響について検討した結果は明確な傾向は認められなかった。曝露量が高くなる要因として、年齢、体重の影響は否定できないものの、試験 73 には 50kg 未満または 65 歳以上であっても曝露量が低い症例（AUC<500 μ g \cdot hr/mL）が 34 例中 12 例（35.3%）認められており、現時点では、年齢、体重と本薬の曝露量との関係は明らかではない。安易な減量は有効性の低下に繋がる可能性もあることから、年齢、体重による用量調節は適切ではないと考える。また、Babcock HM, et.al. (Infect Dis Clin Practice (2002); 11: 198-204.) は、APACHE-II スコア〔平均 26〔範囲 12~43〕の患者〕や、集中治療室内で治療された患者（66%）、人工呼吸管理された患者（50%）から重症疾患患者であると考えられる患者集団で 42 例中 10 例（23.8%）に血小板減少症が認められたことを報告しており、患者の状態（重症かどうか、血小板数が減少するような原疾患・合併症を有するかどうかなど）や投与期間（14 日間以上）の影響の方がむしろ大きいと考える。

機構は、申請者のこの見解に対し、以下のように考える。

患者の状態や投与期間が影響するという点は理解し得るものの、症例数が限られているとは言え、曝露量の増加に伴い、血小板減少症や貧血の副作用発現が増加していることは事実である。本邦においては高齢化の進行や欧米人に比し低体重の患者が多く存在することが予測され、高度曝露を受ける可能性がある患者は海外より多い可能性が否定できない。現在得られているデータからは、投与量と体重・年齢、曝露量の間に関係が認められないことから、用量

調節を避けるという申請者の回答は理解出来る。よって、現状においては、これらの副作用について十分な注意喚起を実施するとともに、血液検査の実施により、血小板減少等の副作用が生じた際にいち早く検出し、適切な対応を取ることが重要である。本剤については、投与期間が14日間を超えると血小板減少等の副作用発現率が高くなるとされており、米国の添付文書においては、warningとして、投与期間が14日間を超えるような症例に対しては、毎週血小板数のカウントなど血液一般検査を実施することが推奨されていることから、本邦の添付文書においても同様な注意喚起が必要であると考え。また、これに加え、引き続き、国内外のデータを集積し、新たな知見が得られた場合には、タイムリーに情報提供していく必要がある。

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判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤のMRSA感染症に対する有効性は確認できたと機構は判断する。本剤については、VCMと異なり、腎機能障害のある患者に対しても用量調節の必要がない等のメリットも考えられるものの、造血器障害の副作用が認められており、これに対して細心の注意が必要であると考え。本邦においては、本剤の使用は、これまではVRE感染症に限定されていたため、その使用患者数は著しく限定されており、市販後4年以上が経過するものの十分な市販後調査結果が得られているとは言い難い。一方、今般申請されたMRSA感染症はVRE感染症に比し、その患者数は著しく多いことから、本剤の使用量も増加することが予測される。提出されている臨床試験成績からは、欧米人に比べ日本人の方が造血器障害の副作用発現率が高い可能性も示唆されており、副作用のモニターについては十分な留意が必要であると考え。また、本剤は数少ないVREに抗菌力を有する抗菌薬であり、不必要な使用に伴う用量増大による耐性菌選択の危険性についても考慮しなくてはならないと考える。これらの点については、専門委員の意見も踏まえた上で、適切に対応したいと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 2 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ザイボックス錠 600mg ②ザイボックス注射液 600mg
[一 般 名]	リネゾリド
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 11 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 有効性について

今回提出されたいずれの臨床試験においても有効性評価除外症例の割合が多くなっているが、①MRSA という一菌種をターゲットとした臨床試験であり、原因微生物が MRSA であることを確定するには時間がかかること、②対象は急性疾患であり確定診断まで治療開始を延期することは倫理的に問題があることから、やむを得ないと機構は考えた。この点について専門委員に意見を求めたところ、機構の見解は専門委員より支持された。

また、機構は、国内第Ⅲ相試験（試験 73）において、投与終了時（EOT）から追跡調査時（F-U）での「確定消失」について本剤群と VCM の間に乖離が見られた理由について専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が述べられた。

申請者が述べている要因が影響している可能性も否定はできないが、機構が述べているように本剤と VCM の作用機序の相違（静菌的／殺菌的）が関与している可能性も当然考えられる。また、これに加え、F-U では、colonization として検出される MRSA もカウントされるため、両薬剤間の差が小さくなっている可能性もあると考える。今回の成績は例数も少なく、この成績のみから確かな理由を明らかにすることは困難である。

その他、有効性に関する意見として、下記のような意見が述べられた。

本剤の有効性に関してはグリコペプチド等の既存の抗 MRSA 薬無効例に特に有用性が高いのではないかと考えられるが、得られている情報は限られていることから、MRSA 感染症標準療法（VCM、テイコプラニン、アルベカシンの 1 剤以上）が無効あるいは標準療法に対して不耐容を示す患者に対する有効性を評価した試験 67 のような検討を更に継続し、内容を分析することが望ましい。また、整形外科領域の術後 MRSA 感染等の除菌が難しく、長期投与となりがちなケースは、耐性化が問題となるため、本剤の有効性について引き続き検討し、適正使用を徹底する必要があると考える。

機構は専門委員の意見も踏まえ、市販後において、他の抗 MRSA 薬無効例に対する本剤の

有効性・安全性、並びに長期投与時の本剤の有効性・安全性に関する情報収集を行うよう申請者に指示した。

(2) 安全性について

本剤には特徴的な副作用として、血小板減少等の血球減少が知られており、①投与 14 日後以降その発現率が急増すること、②米国の添付文書においては、毎週血小板数のカウントなど血液一般検査を実施することが推奨されていることから、本邦の添付文書においてもこの 2 点の記載追加を予定している点について、専門委員に意見を求めたところ、これらの対応は適切な対応であるとの意見が述べられた。

また、上記以外に安全性にかかる意見として、専門委員から以下の意見が述べられた。経口剤は注射剤以上に長期投与がなされる可能性が高く、数カ月にも及ぶ投与がなされる可能性も否定できない。本剤については、長期投与における視力障害（盲）の報告もあることから、長期投与を実施しない旨を添付文書において明記することが必要である。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、この旨を添付文書に明記するよう申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

(3) 市販後調査について

機構は、本剤については、市販後調査として、安全性（特に副作用発現時期との関係）や耐性菌出現にかかる情報を収集させることを考えているが、この妥当性について専門委員に意見を求めたところ、この意見は専門委員により支持された。

Ⅲ. 審査報告(1)で確認中であった件について

(1) 審査報告(1)「4. (i) <機構における審査の概要>」薬物相互作用について

機構は本剤と塩酸パロキセチン併用時の口腔温、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧の各パラメータと時間曲線から求めた AUEC 値について、18 症例各々について確認したところ、健康成人においては本剤との併用により臨床上問題となるような変化は認められていないことを確認した。また、米国添付文書においてセロトニン作動薬との相互作用に関する記載が変更された経緯について、申請者は下記の通り回答した。

平成 〇〇年 〇〇月に FDA より「LEXAPRO (escitalopram oxalate) : SSRI、Forest Pharmaceutical, Inc」の添付文書中に「リネゾリドとの併用により、セロトニン症候群が 2 例認められた。」との記載があることから、ファイザー社データベースの情報集積状況及び本件に関する評価結果を FDA へ提出するよう指示があった。データベース検索の結果、平成 〇〇年 〇〇月までに 18 例でセロトニン症候群が認められており、また、セロトニン症候群様の症状を呈していた症例が追加で 6 例確認された。これらの事実から平成 〇〇年 〇〇月にセロトニン作動薬との相互作用に関する記載が追記されることになったが、平成 〇〇年 〇〇月に、添付文書のセロトニン症候群に関する内容が、「使用上の注意－基本的注意」及び「使用上の注意－薬物相互作用」の 2 箇所に記載されている点について、内容を整理するために「使用上の注意－基本的注意」に記載をまとめるよう FDA からの指示があり、平成 17 年 11 月に添付文書の改訂がなされた。

機構は上記の回答を踏まえ、本邦の添付文書においても、少なくとも米国の添付文書と同様

の注意喚起（SSRI 等の抗うつ薬を含むセロトニン作動薬との併用時にセロトニン症候群が認められた場合は、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止する等）が必要であると考え、申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

(2) 審査報告(1)「4. (ii) <国内臨床試験>(2) 標準療法無効あるいは不耐容患者対象の多施設オープン試験」の追跡調査中に死亡した症例と本剤の因果関係について

当該症例の本剤との因果関係は報告医師及び治験依頼者ともに否定していることを確認した。

(3) 審査報告(1)「4. (ii) <海外臨床試験>(1) 1) 本剤と塩酸ベチジンとの薬物相互作用に関する試験」の臨床検査値異常について

臨床検査値異常（施設基準値からの逸脱）については、本剤群 6/12 例（50.0%）16 件、プラセボ群 5/11 例（45.5%）15 件認められ、主なものはクレアチニン上昇、リンパ球減少、AST 上昇であった。

(4) 審査報告(1)「4. (ii) <海外臨床試験>(1) 2) 本剤と硫酸サルブタモールとの薬物相互作用に関する試験」の除外された 3 例の有害事象の有無について

評価から除外された 3 例の有害事象を確認したところ、プラセボ投与症例（1 例）では、頭痛、浮動性めまい、神経過敏、頰脈が認められ、いずれの症状も軽度で処置なしで回復している。本剤投与症例（2 例）では、傾眠、頭痛、注射部位反応、下痢、頰脈、腹痛が認められ、下痢（中等度）以外はいずれも軽度であり、注射部位反応以外は処置なしで回復している。

(5) 審査報告(1)「4. (ii) <海外臨床試験>(2) 2) 院内肺炎に対する海外臨床試験成績」の試験 48A/48 における死亡例の齟齬について

添付資料（CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ）では、試験 48A で 36 例、試験 48 で 64 例の合計 100 例の死亡例が認められているが、添付資料（CTD 2.7.4.2.1.1.2）では「両試験 48A/48 において、本剤群で 92/524 例（17.6%）の死亡例が認められており」と記載されていることから、例数の齟齬については申請者に確認中であり、下記の通り回答が提出された。

試験 48A 及び試験 48 の個々の試験のまとめ（CTD 2.7.6）では、投与開始時から追跡調査時（投与終了 15～21 日目）までに死亡した症例及び追跡調査後に報告された死亡例を併せて 100 例（試験 48A：36 例、試験 48：64 例）と集計していたが、添付資料（CTD 2.7.4.2.1.1.2）では、国内試験 73 と比較することを目的としており、投与開始時から追跡調査時までに認められた死亡例数として 92 例と記載した。この死亡例 92 例は、有害事象の転帰が死亡に至った症例（追跡調査時までに死亡した症例）であり、上記の 100 例の死亡例数の差となる 8 例は、追跡調査後の死亡例であった。

機構は、この回答を了承した。

(6) 審査報告(1)「4. (ii) <機構における審査の概略>(2) 有効性について」の MRSA 感染症の割合を高めるために臨床試験への登録の際に何らかの配慮がなされたかについて

申請者は以下のとおり回答した。

国内試験 73 では、予め MRSA 感染症と確定診断されている症例や、組み入れ前の検査で MRSA が分離されている症例の組み入れを治験実施施設に働きかけた。外国試験では、確定診断例の組み入れを優先するなどの特別な手段を講じていない。したがって、国内試験とは異なり、確定診断例、疑診例の区別なく組み入れを図ったため、疑診例が多く組み入れられ、ME 集団の症例数がやや少なくなったものと考ええる。

IV. 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判断

1. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備、治験依頼者が入手した因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象に関する情報が、治験依頼者から実施医療機関の長及び治験責任医師等への伝達に 1 カ月以上を要していた等が認められたものの、提出された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。

V. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料から MRSA 感染症に対する本剤の安全性・有効性は確認でき、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

本邦においては、既にアルベカシン、バンコマイシン、テイコプラニンという 3 種類の抗 MRSA 薬が上市されているが、本剤は非臨床試験成績ではあるものの他の抗 MRSA 薬に耐性を示す菌株に対しても抗菌力を有することが確認されている等、本剤を承認する意義は大きいと考える。しかしながら、その一方で本剤には、血小板数低下を中心とする造血器障害のような他の抗 MRSA 薬と異なる副作用があることが知られており、本剤使用時には血小板数のカウントなど血液一般検査を行う等の定期的なモニター等が必要であると考ええる。

また、これまでの抗 MRSA 薬はいずれも注射剤であったが、本剤には経口剤があり、注射剤による治療後に「念のため」使用される場合や colonization への使用等、安易な使用が増加する可能性も払拭できない。抗菌薬においては、使用量の増大は耐性菌を誘導し、その有効性を低減させる可能性もあることから、不必要な使用は避けなくてはならない。今般提出された資料からは、本邦における抗 MRSA 薬としての本剤の臨床的位置付けについては明確となっていないため、引き続き情報を収集し、その位置付けを明確にしていく必要があると考える。また、その上で、本剤を含めた抗 MRSA 薬の適正使用推進のために、関連学会等とも連携していくことが重要であると考ええる。

なお、再審査期間は初回申請時に指定された再審査期間の残余期間（平成 23 年 4 月 3 日まで）とすることが妥当であると判断する。

[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

- [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時間ごとに経口投与する。
- 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、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。

VI. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
4.(ii) <国内臨床試験>(2) 標準療法無効あるいは不耐容 患者対象の多施設オープン試 験、15～25行目	有害事象は、20/21例(95.2%) <u>89</u> 件に認められ、うち副作用とされた ものは14/21例(66.7%) <u>43</u> 件で あり、主なものは貧血7件、血小板 減少症6件、汎血球減少症4件等 であった。...本剤投与開始 <u>7</u> 日目 においても...投与14日後に腹痛、熱上 昇が認められたため、投与終了とさ れた。...	有害事象は、20/21例(95.2%) <u>94</u> 件に認められ、うち副作用とされた ものは14/21例(66.7%) <u>47</u> 件で あり、主なものは貧血5件、血小板 減少症6件、汎血球減少症2件等 であった。...本剤投与開始 <u>4</u> 日目 においても...投与14日後に腹痛、熱上 昇が認められたため、投与中止とさ れた。...
4.(ii) <海外臨床試験>(1)4 末期腎疾患患者を対象とした 薬物動態試験、8行目	臨床検査値異常については、ヘモグ ロビン減少 <u>5/13</u> 例、血小板減少 <u>2/13</u> 例が認められた...	臨床検査値異常については、ヘモグ ロビン減少 <u>13/14</u> 例、血小板減少 <u>7/14</u> 例が認められた...