

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果および用法・用量の設定根拠

リネゾリドはオキサゾリジノン系合成抗菌薬で、他の抗菌薬とは異なる作用機序により、各種耐性菌を含むグラム陽性菌に対し、抗菌活性を示す^{参考文献1)2)}。本薬は米国ではグラム陽性球菌による肺炎（市中、院内）、皮膚・軟部組織感染症（単純性、複雑性）、MRSA 感染症および VRE 感染症に対する治療薬として 2000 年 4 月に承認された。その後、世界 63 カ国・地域において承認、上市され（2005 年 12 月現在）、これまでに 1,000,000 例を超える患者に使用されている（Periodical Safety Update Report, 第 5 部参照, 2005 年 5 月現在）。

本邦では、国内第 1 相試験成績および外国試験成績を基に、VRE 感染症に対する治療薬として 2001 年 4 月に優先審査にて承認された。発売後、これまで 100 例を超える患者に用いられており、2003 年 10 月 17 日現在、使用成績調査結果として 33 例の臨床使用成績が集積されている（安全性定期報告, 第 5 部参照）。

一方、MRSA 感染症に対しては、国内第 3 相試験（試験 73 および 67）を実施し、日本人患者における本薬の有効性および安全性を確認した。リネゾリドの MRSA 感染症に対する効能・効果は、本薬の非臨床試験成績および国内第 3 相試験成績に基づき、以下のとおり設定した。また VRE 感染症承認時に設定した用法・用量の妥当性についても併せて検討した。

1.8.1.1 効能・効果

効能・効果：リネゾリド注射液 600 mg, リネゾリド錠 600 mg 共通

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・熱傷およ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

下線部が今回申請する部分

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

リネゾリドの効能・効果を、適応菌種および適応症のそれぞれについて設定した。

1.8.1.2.1 適応菌種の設定

1.8.1.2.1.1 In vitro 抗菌活性

リネゾリドは、各種グラム陽性菌（*Staphylococcus* 属，*Streptococcus* 属，*Enterococcus* 属，および *Micrococcus* 属）に対し、抗菌活性を示し、その MIC 値は 1～2 µg/mL であった（2.6.2.2.1 抗菌スペクトル参照，既提出資料概要参照）。

試験 73 で分離された MRSA 113 株のリネゾリドに対する MIC は、78 株（69.0%）が 1 µg/mL，34 株（30.1%）が 2 µg/mL，1 株（0.9%）が 4 µg/mL であった。MIC₅₀ 値は 1 µg/mL および MIC₉₀ 値は 2 µg/mL であり、いずれの菌株もリネゾリドに対し感受性であった（表 1，2.7.3.5.3 臨床分離株（試験 73）におけるリネゾリドおよびバンコマイシンの MIC 参照）。

表 1 国内第 3 相試験（試験 73）で分離された MRSA のリネゾリドに対する感受性

	濃度（µg/mL）				株数	感受性	
	<0.5	1	2	4		MIC ₅₀	MIC ₉₀
リネゾリド	0	78 (69.0%)	34 (30.1%)	1 (0.9%)	113	1	2
バンコマイシン	24 (21.2%)	88 (77.9%)	1 (0.9%)	0	113	1	1

菌分離期間：2001～2003 年

2.7.3.5.3 図 21 臨床分離 MRSA 株に対するリネゾリドおよびバンコマイシンの MIC 分布を一部改変して示した。

また、欧米諸国で分離された黄色ブドウ球菌分離株において、リネゾリドは抗菌活性を示し、オキサシリン / メチシリン感受性株およびオキサシリン / メチシリン耐性株とも、MIC₅₀ 値および MIC₉₀ 値はそれぞれ 2 µg/mL，4 µg/mL であった^{参考文献3}）。

In vitro における継代培養獲得試験の結果、リネゾリドの耐性発現は認められず、またリネゾリドの MIC の 8 倍量を含む培地中での耐性獲得頻度は $<8 \times 10^{-11}$ であった（2.6.2.2.7 耐性獲得試験参照）。

これらの結果より、リネゾリドは MRSA に対し抗菌活性を示し、その MIC₉₀ 値は 2～4 µg/mL であること、リネゾリドの耐性獲得頻度は低いことが確認された。

1.8.1.2.1.2 臨床試験成績

日本人 MRSA 感染症患者におけるリネゾリドの臨床効果^注)は、有効率は 62.9%（39/62），治癒率は 36.7%（22/60），バンコマイシンの有効率は 50.0%（15/30），治癒率は 36.7%（11/30）であり、リネゾリドはバンコマイシンと同程度の臨床効果を示すことが確認された（表 2）。

リネゾリドの微生物学的効果は、EOT で 79.0%（49/62），F-U で 46.8%（29/62），バンコマイシンでは、EOT で 30.0%（9/30），F-U で 36.7%（11/30）であり（表 2），リネゾリドの EOT の菌消失率はバンコマイシンに比べ、有意に高かった（ $p<0.0001$ ， χ^2 検定）。

これらのことから、リネゾリドは MRSA 感染症に対し、バンコマイシンと同程度またはそれ以上の効果を示すことが確認された。

注）有効率：投与終了時（EOT），治癒率：追跡調査時（F-U）

表 2 国内第 3 相試験（試験 73）におけるリネゾリドとバンコマイシンの臨床効果および微生物学的効果（ME-MRSA 集団）

有効性評価項目		リネゾリド	バンコマイシン	p 値 ^{a)} 95% CI ^{b)}
臨床効果	有効率 (EOT)	62.9% (39/62)	50.0% (15/30)	0.2387 (-8.7, 34.5)
	治癒率 (F-U)	36.7% (22/60)	36.7% (11/30)	1.0000 (-21.1, 21.1)
微生物学的効果 ^{c)}	EOT	79.0% (49/62)	30.0% (9/30)	<0.0001 (29.8, 68.3)
	F-U	46.8% (29/62)	36.7% (11/30)	0.3593 (-11.1, 31.4)

EOT：投与終了時，F-U：追跡調査時

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 有効率，治癒率または微生物学的効果の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

c) 消失（確定）および消失（推定）

2.7.3.2.1 表 31 投与終了時および追跡調査時の臨床効果：治験依頼者判定，ME-MRSA 集団および表 33 微生物学的効果：MRSA 菌消失率（ME-MRSA 集団）を再掲した。

外国試験（試験 31 および試験 48A/48）における MRSA 感染症に対するリネゾリドの臨床効果は，有効率では 82.1%（78/95），治癒率では 72.3%（68/94），バンコマイシンでは，有効率では 84.6%（77/91），治癒率では 65.9%（56/85）であった（表 3）。またリネゾリドの微生物学的効果は，EOT では 70.5%（67/95），F-U では 63.2%（60/95）であり，バンコマイシンでは，EOT では 70.7%（65/92），F-U では 59.6%（53/89）であった（表 3）。

このように，外国人 MRSA 感染症患者においてもリネゾリドは MRSA 感染症に対し，バンコマイシンと同程度の効果を示すことが確認されている。

表 3 外国第 3 相試験における MRSA 感染症に対する臨床効果および微生物学的効果（ME-MRSA 集団）^{a)}

試験	臨床効果				微生物学的効果 ^{b)}			
	有効率（EOT）		治癒率（F-U）		EOT		F-U	
	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM
試験 31	83.6% (46/55)	85.7% (48/56)	73.2% (41/56)	73.1% (38/52)	69.1% (38/55)	75.9% (44/58)	60.7% (34/56)	63.2% (36/57)
試験 48A/48	80.0% (32/40)	82.9% (29/35)	71.1% (27/38)	54.5% (18/33)	72.5% (29/40)	61.8% (21/34)	66.7% (26/39)	53.1% (17/32)
合計	82.1% (78/95)	84.6% (77/91)	72.3% (68/94)	65.9% (56/85)	70.5% (67/95)	70.7% (65/92)	63.2% (60/95)	59.6% (53/89)

EOT：投与終了時，F-U：追跡調査時 LZD：リネゾリド，VCM：バンコマイシン

a) 試験 31 および試験 48A/48 から抽出した MRSA 感染症例（ME-MRSA 集団）における治験依頼者による臨床効果および微生物学的効果を示す。

b) 消失（確定）と消失（推定）の和

2.7.3.3.2.4 表 52 治験依頼者による臨床効果（ME-MRSA 集団）および 2.7.3.3.2.6 表 60 MRSA 菌消失率（ME-MRSA 集団）を再掲した。

これらの成績より，リネゾリドは MRSA 感染症に対して有効であることが確認され，以下のとおり，本薬の適応菌種を設定した。

< 適応菌種 > リネゾリド注射液 600 mg , リネゾリド錠 600 mg 共通
本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

1.8.1.2.2 適応症の設定

1.8.1.2.2.1 薬物動態成績

リネゾリドの蛋白結合率は 31% と低い。また、その定常状態での分布容積は総水分量に等しく、血管外部位への移行性は良好である (既提出資料概要参照)。

リネゾリド 1 回 600 mg , 1 日 2 回投与時のリネゾリドの肺胞上皮粘液中濃度は、投与終了 4 時間後で 64.2 $\mu\text{g/mL}$ (血中濃度の 4.2 倍) (参考文献⁴⁾) , 水疱内濃度は投与 3 時間後では 16.4 $\mu\text{g/mL}$ (血中濃度の 0.9 倍) であった (参考文献⁵⁾) (表 4)。このように、リネゾリドの肺組織および皮膚炎症性粘液への移行性が認められ、肺炎および皮膚・軟部組織感染症に対する有効性が期待される。

表 4 リネゾリドの体液分布および組織移行性

	リネゾリド濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		濃度比 ^{c)}
	体液中または組織内	血漿中	
肺胞上皮粘液 ^{a)} (投与 4 時間後)	64.2	15.5	4.2
肺胞細胞内濃度 ^{a)} (投与 4 時間後)	2.2	15.5	0.15
水疱内濃度 ^{b)} (投与 3 時間後)	16.4	18.3	0.90

a) 参考文献 4 の表 5 を一部改変した。

b) 参考文献 5 の表 1 を一部改変した。

c) (肺胞上皮粘液, 肺胞細胞または水疱内濃度) / 血漿中濃度

1.8.1.2.2.2 臨床試験成績

リネゾリドの各種感染症に対する有効率は、肺炎に対しては、有効率 60.0% (21/35) , 治癒率 32.4% (11/34) , 皮膚・軟部組織感染症に対しては、有効率 77.8% (14/18) , 治癒率 52.9% (9/17) , 敗血症に対しては有効率 44.4% (4/9) , 治癒率 22.2% (2/9) であった。これらの結果より、リネゾリドは肺炎、皮膚・軟部組織感染症および敗血症に対して有効であることが確認された (表 5)。

リネゾリドの皮膚・軟部組織感染症に対する臨床効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染に対しては有効率 78.6% (11/14) , 治癒率 61.5% (8/13) , 深在性皮膚感染症に対しては有効率および治癒率とも 1 例中 1 例有効または治癒、慢性膿皮症に対しては有効率 3 例中 2 例有効であり (表 5) , いずれの感染症に対しても有効であると考えられた。

表 5 国内第 3 相試験（試験 73）における適応症別臨床効果（ME-MRSA 集団）

適応症		臨床効果					
		有効率（EOT）			治癒率（F-U）		
		LZD	VCM	p 値 ^{a)} 95% CI ^{b)}	LZD	VCM	p 値 ^{a)} 95% CI ^{b)}
肺炎		60.0% (21/35)	47.4% (9/19)	0.3724 (-15.1, 40.3)	32.4% (11/34)	31.6% (6/19)	0.9538 (-25.4, 26.9)
皮膚・軟部組織感染症	外傷・熱傷および手術創等の二次感染	78.6% (11/14)	55.6% (5/9)	0.2417 (-15.9, 62.0)	61.5% (8/13)	44.4% (4/9)	0.4285 (-24.8, 59.0)
	慢性膿皮症	2/3	1/1	0.5050 (-86.7, 20.0)	0/3	1/1	0.0455
	深在性皮膚感染症	1/1	0	-	1/1	0	-
	小計	77.8% (14/18)	60.0% (6/10)	0.3184 (-18.2, 53.7)	52.9% (9/17)	50.0% (5/10)	0.8826 (-36.1, 42.0)
敗血症		44.4% (4/9)	0/1	0.3894	22.2 (2/9)	0/1	0.5982
合計		62.9% (39/62)	50.0% (15/30)	0.2387 (-8.7, 34.5)	36.7% (22/60)	36.7% (11/30)	1.0000 (-21.1, 21.1)

EOT：有効（治癒+改善）率，F-U：治癒率 LZD：リネゾリド，VCM：バンコマイシン

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 信頼区間は治癒率または有効率の投与群間差の正規近似による。

2.7.3.3.2.4 表 52 治験依頼者による臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.5.1 表 54 肺炎における臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.5.2 表 55 皮膚・軟部組織感染症における臨床効果（ME-MRSA 集団），表 58 皮膚・軟部組織感染症の診断別臨床効果 および 2.7.3.3.2.5.3 表 59 敗血症における臨床効果（ME-MRSA 集団）を再掲した。試験 73 総括報告書 Table 6.1.4，2.7.3.6.1 項 Table 3.1.1.2

リネゾリドの各種感染症に対する微生物学的効果は，肺炎では，EOT で 71.4%（25/35），F-U で 37.1%（13/35），皮膚・軟部組織感染症では，EOT で 94.4%（17/18），F-U で 72.2%（13/18），敗血症では EOT で 77.8%（7/9），F-U で 33.3%（3/9）であり（表 6），肺炎，皮膚・軟部組織感染症および敗血症に対しても微生物学的に有効であることが確認された。

表 6 国内第 3 相試験（試験 73）における適応症別微生物学的効果（ME-MRSA 集団）

適応症		微生物学的効果（菌消失率） ^{a)}				
		EOT			F-U	
		LZD	VCM	p 値 ^{b)} 95% CI ^{c)}	LZD	p 値 ^{b)} 95% CI ^{c)}
肺炎		71.4% (25/35)	26.3% (5/19)	0.0014 (20.3,69.9)	37.1% (13/35)	0.9826 (-26.7,27.3)
皮膚・軟部組織 感染症	外傷・熱傷および手術創等の二次感染	92.9% (13/14)	33.3% (3/9)	0.025 (25.9,93.1)	78.6% (11/14)	0.0300 (7.7,82.8)
	慢性膿皮症	3/3	1/1	-	1/3	0.2482 (-100.0,-13.3)
	深在性皮膚感染症	1/1	0	-	1/1	0
	小計	94.4% (17/18)	40.0% (4/10)	0.014 (22.3,86.6)	72.2% (13/18)	0.0944 (-4.5,69.0)
敗血症		77.8% (7/9)	0/1	0.1074 (50.6, 100.0)	33.3% (3/9)	0.4902 (2.5,64.1)
合計		79.0% (49/62)	30.0% (9/30)	<0.0001 (29.8,68.3)	46.8% (29/62)	0.3593 (-11.1,31.4)

EOT：投与終了時，F-U：追跡調査時 LZD：リネゾリド，VCM：バンコマイシン

a) 菌消失（確定）と菌消失（推定）の和

b) χ^2 検定による p 値を示す。

c) 信頼区間は微生物学的効果の投与群間差の正規近似による。

2.7.3.3.2.6 表 60 MRSA 菌消失率（ME-MRSA 集団），表 61 MRSA 感染症診断名別菌消失率（ME-MRSA 集団）および表 62 MRSA 皮膚・軟部組織感染症診断名別菌消失率（ME-MRSA 集団）を再掲した。

試験 73 総括報告書 Table 6.2.4, 2.7.3.6.1 項 Table 3.2.1.2

一方，試験 31 におけるリネゾリドの臨床効果は，肺炎に対し，有効率，治癒率とも 75.0%（9/12），皮膚・軟部組織感染症に対し，有効率は 91.2%（31/34），治癒率は 79.4%（27/34），菌血症に対し，有効率は 2 例中 1 例有効，治癒率は 3 例中 2 例有効であった（表 7）。

各種感染症別微生物学的効果は，肺炎では，EOT および F-U とも 66.7%（8/12），皮膚・軟部組織感染症では EOT で 76.5%（26/34），F-U で 64.7%（22/34），菌血症に対し，EOT では 2 例中 1 例消失，F-U では 3 例中 2 例消失であった（表 7）。

このように，外国試験においても，リネゾリドの MRSA による肺炎，皮膚・軟部組織感染症および菌血症に対する臨床効果ならびに微生物学的効果は確認されている。

表 7 外国第 3 相試験（試験 31）における適応症別臨床効果および微生物学的効果（ME-MRSA 集団）^{a)}

適応症	臨床効果				微生物学的効果（菌消失率） ^{b)}			
	有効率（EOT）		治癒率（F-U）		EOT		F-U	
	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM
肺炎	75.0% (9/12)	87.5% (14/16)	75.0% (9/12)	75.0% (12/16)	66.7% (8/12)	76.5% (13/17)	66.7% (8/12)	70.6% (12/17)
皮膚・軟部組織感染症	91.2% (31/34)	87.5% (28/32)	79.4% (27/34)	73.3% (22/30)	76.5% (26/34)	75.0% (24/32)	64.7% (22/34)	58.1% (18/31)
菌血症 ^{c)}	1/2	1/2	2/3	1/2	1/2	1/2	2/3	1/2
合計	83.6% (46/55)	85.7% (48/56)	73.2% (41/56)	73.1% (38/52)	69.1% (38/55)	75.9% (44/58)	60.7% (34/56)	63.2% (36/57)

EOT：投与終了時，F-U：追跡調査時 LZD：リネゾリド，VCM：バンコマイシン

a) 試験 31 から抽出した MRSA 感染症例（ME-MRSA 集団）における治験依頼者による臨床効果および微生物学的効果を示す。

b) 菌消失（確定）と菌消失（推定）の和

c) 原発不明の菌血症を含む

2.7.3.3.2.4 表 52 治験依頼者による臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.5.1 表 54 肺炎における臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.5.2 表 55 皮膚・軟部組織感染症における臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.5.3 表 59 敗血症における臨床効果（ME-MRSA 集団），2.7.3.3.2.6 表 60 MRSA 菌消失率（ME-MRSA 集団）および表 61 MRSA 感染症診断名別菌消失率（ME-MRSA 集団）を再掲した。

上述のとおり，リネゾリドの MRSA による肺炎，皮膚・軟部組織感染症および敗血症に対する有効性が確認された。

国内試験では皮膚・軟部組織感染症例を，「広範性あるいは深部軟部組織まで到達する皮膚・軟部組織感染症」として集積し，その内訳は「二次感染」，「潰瘍の二次感染」，「膿瘍疾患」および「深在性皮膚感染症」とした（表 8）。そこで，これら各種皮膚・軟部組織感染症の有効性について検討した。

表 8 国内第 3 相試験（試験 73）における皮膚・軟部組織感染症の分類

広範性あるいは深部軟部組織まで到達する皮膚・軟部組織感染症 ^{a)} を有し，入院加療を必要とする患者。	
1．深在性皮膚感染症	
(a) 付属器関連感染症	せつ，せつ腫症，癰，尋常性毛瘡，急性化膿性爪囲炎，ひょう疽
(b) びまん性感染症	丹毒，蜂巣炎，リンパ管炎・リンパ節炎
2．二次感染	深達性 ～ 度熱傷の二次感染，術創感染症，外傷の二次感染
3．膿瘍疾患	感染粉瘤，化膿性汗腺炎，毛巣瘻，慢性膿皮症，深部膿瘍
4．潰瘍の二次感染	皮膚潰瘍，深部術創感染症，深部外傷の二次感染
ただし，以下の単純性皮膚感染症 ^{b)} を除く。	
1．浅在性皮膚感染症	
(a) 付属器関連感染症	毛包炎，化膿性汗孔周囲炎
(b) びまん性感染症	伝染性膿痂疹，手部（足部）水疱性膿皮症，尋常性膿瘡
2．二次感染（浅在性皮膚感染症）	浅達性 度熱傷の二次感染，術創感染症，外傷の二次感染

a) 複雑性皮膚・軟部組織感染症：抗菌薬治療に加えて，外科的治療を含むその他の治療を必要とするもの

b) 単純性皮膚感染症：抗菌薬治療のみで治療できるもの

試験 73 治験実施計画書（第 5 部参照）の皮膚・軟部組織感染症の選択基準および除外基準より抜粋した。

その結果，臨床効果は，「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染」では，有効率 78.6%（11/14），治癒率 61.5%（8/13），「慢性膿皮症」では 3 例中 2 例有効，「深在性皮膚感染症」では有効率およ

び治癒率とも1例中1例有効であった(表5)。微生物学的効果は、「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染」では、EOTで92.9%(13/14)、F-Uで78.6%(11/14)、「慢性膿皮症」ではEOTで3例中3例消失、F-Uで3例中1例消失、「深在性皮膚感染症」ではEOTおよびF-Uとも1例中1例消失であった(表6)。このように、例数は少ないものの、リネゾリドの各種皮膚・軟部組織感染症に対する有効性が示唆された。

一方、外国試験31において集積された皮膚・軟部組織感染症例からMRSA感染症例を抽出した結果、MRSAによる皮膚・軟部組織感染症では、有効率91.2%(31/34)、治癒率79.4%(27/34)の成績が得られている(表7)。そこで、それを本邦での効能・効果別に集計した結果、「外傷・熱傷および手術創等の二次感染」では、有効率87.5%(21/24)、治癒率87.5%(21/24)、深在性皮膚感染症では有効率100%(6/6)、治癒率83.3%(5/6)であった。微生物学的効果は、「外傷・熱傷および手術創等の二次感染」では、EOTで79.2%(19/24)、F-Uで62.5%(15/24)、「深在性皮膚感染症」ではEOTで83.3%(5/6)、F-Uで66.7%(4/6)であった(表9)。このように、外国試験でもリネゾリドの各種皮膚・軟部組織感染症に対する効果は確認されており、リネゾリドの日本人MRSA感染症患者(各種皮膚・軟部組織感染症)に対する有効性が裏付けられた。

表9 外国第3相試験(試験31)における皮膚・軟部組織感染症の適応症別臨床効果および微生物学的効果(ME-MRSA集団^{a)})

適応症	臨床効果				微生物学的効果 ^{b)}			
	有効率(EOT)		治癒率(F-U)		EOT		F-U	
	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM	LZD	VCM
外傷・熱傷および手術創等の二次感染	87.5% (21/24)	89.5% (17/19)	87.5% (21/24)	70.0% (14/20)	79.2% (19/24)	78.9% (15/19)	62.5% (15/24)	42.1% (8/19)
慢性膿皮症	0	2/2	0	2/2	0	2/2	0	2/2
深在性皮膚感染症	100% (6/6)	66.7% (4/6)	83.3% (5/6)	3/5	83.3% (5/6)	50.0% (3/6)	66.7% (4/6)	4/5

EOT：投与終了時，F-U：追跡調査時 LZD：リネゾリド，VCM：バンコマイシン

a) 試験31から抽出したMRSA感染症例(ME-MRSA集団)における治験依頼者による臨床効果および微生物学的効果を示す。

b) 菌消失(確定)と菌消失(推定)の和

2.7.3.3.2.5.2 表58 皮膚・軟部組織感染症の診断別臨床効果 および 2.7.3.3.2.6 表62 MRSA 皮膚・軟部組織感染症診断名別菌消失率(ME-MRSA集団)を再掲した。

以上の成績から、リネゾリドはMRSAによる肺炎、皮膚・軟部組織感染症(外傷・熱傷および手術創等の二次感染、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症)、敗血症に対して有用であると考えられた。これらの結果を踏まえ、リネゾリドの適応症を以下のとおり、設定した。

なお、リネゾリドの日本人MRSA感染症患者に対する安全性は2.7.3.4.4.1.3.3(2)安全性成績に詳述した。

<適応症> リネゾリド注射液 600 mg，リネゾリド錠 600 mg 共通
敗血症，深在性皮膚感染症，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，肺炎

上記，適応菌種および適応症の設定を踏まえ，本薬の効能・効果を以下のとおり，設定した。

効能・効果：リネゾリド注射液 600 mg，リネゾリド錠 600 mg 共通

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・熱傷およ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

下線部が今回申請する部分。

1.8.1.3 用法・用量

1.8.1.3.1 リネゾリド注射液 600 mg

用法・用量（現行通り）

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。

1.8.1.3.2 リネゾリド錠 600 mg

用法・用量（現行通り）

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。

1.8.1.3.3 用法・用量設定の根拠

MRSA 感染症に対するリネゾリド注射液 600 mg およびリネゾリド錠 600 mg の用法・用量は，VRE 感染症承認時の用法・用量で実施した国内第 3 相試験（試験 73）成績に基づき，その設定が妥当かどうか検討した。

1.8.1.3.3.1 非臨床試験成績

MSSA（2 株），MRSA（2 株），PSSP（1 株），PISP（2 株）および PRSP（5 株）を複合感染させたマウス大腿部感染モデルにおいてリネゾリドの抗菌活性を検討した結果，リネゾリドの抗菌活性発現に要する time above MIC の割合は，*Staphylococcus* 属に対しては，41%（33～59%），*S. pneumoniae* に対しては 40%（33～49%）であり，リネゾリドの抗菌活性の発現には time above MIC が最も関連することが確認された^{参考文献6）}。

1.8.1.3.3.2 薬物動態成績

リネゾリド 600 mg 静脈内または経口投与時の血漿中リネゾリド濃度は投与開始 12 時間後まで *Staphylococcus* 属に対する MIC₉₀ 値を上回る（図 1，既提出資料概要参照^{参考文献6）}）。

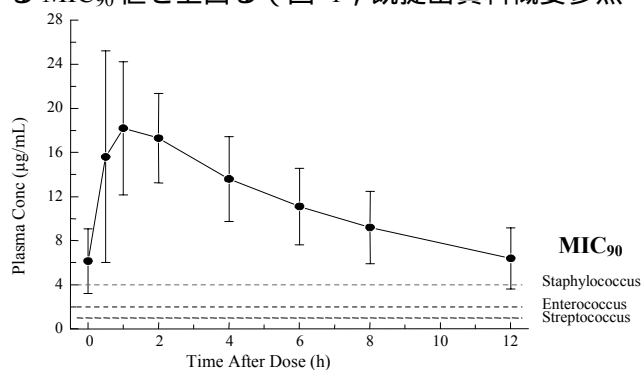


図 1 リネゾリド 600 mg を経口投与したときの血漿中リネゾリド濃度およびリネゾリドのグラム陽性球菌に対する MIC₉₀ 値（外国第 1 相試験：試験 29）

参考文献 6 図 1 を示した。

リネゾリド 1 回 600 mg , 1 日 2 回投与時の血漿中リネゾリド濃度が , *Staphylococcus* 属に対する MIC 値を上回る時間の割合は , MIC : 4 $\mu\text{g/mL}$ では 100% , MIC : 8 $\mu\text{g/mL}$ では約 80%であった (表 10 , 参考文献⁶⁾)。これらのことから , 本薬の *Staphylococcus* 属に対する MIC のブレイクポイントは 4 $\mu\text{g/mL}$ (注) であると考えられた。

表 10 リネゾリド 600 mg , 1 日 2 回投与時の血漿中リネゾリド濃度が
Staphylococcus 属の MIC 値を上回る時間

リネゾリド	血漿中リネゾリド濃度が下記濃度を上回る時間の百分率		
	2 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$	8 $\mu\text{g/mL}$
600 mg , 1 日 2 回	100%	100%	約 80%

参考文献 6 表 4 を示した。

日本人 MRSA 感染症患者 (試験 73) および外国人患者 (試験 09 , 10 , 11 , 54) において得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団解析した結果 , リネゾリド 1 回 600 mg , 1 日 2 回を反復静脈内投与したときの C_{max} は 16.5 ~ 30.1 $\mu\text{g/mL}$, $C_{12\text{ hr}}$ (投与 12 時間後の値) は 4.9 ~ 10.9 $\mu\text{g/mL}$, 反復経口投与したときの C_{max} は 17.4 ~ 32.9 $\mu\text{g/mL}$, $C_{12\text{ hr}}$ は 8.6 ~ 18.3 $\mu\text{g/mL}$ と推定され , いずれの場合においても , 投与期間をとおして , リネゾリドの MRSA に対する MIC₉₀ 値 (4 $\mu\text{g/mL}$) を上回ることが確認された (図 2 , 2.7.2.2.1.2 図 3 リネゾリドの血漿中濃度の体重および年齢別の推定推移参照)。

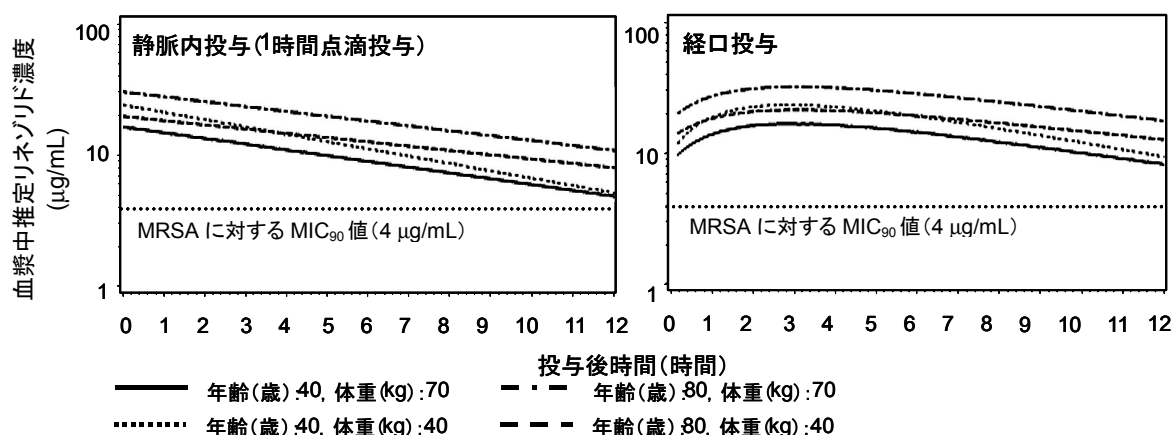


図 2 リネゾリド 1 回 600 mg , 1 日 2 回投与時の推定血漿中リネゾリド濃度推移

2.7.2.2.1.2 図 3 リネゾリドの血漿中濃度の体重および年齢別の推定推移を再掲した。

1.8.1.3.3.3 臨床試験成績

1.8.1.3.3.3.1 リネゾリドの薬物動態における民族差

リネゾリド 1 回 600 mg , 1 日 2 回静脈内投与した場合の薬物動態は外国人のそれと類似しており , 人種差がリネゾリドのクリアランスに及ぼす影響は少なく , 安全性にも民族差は認められな

注) NCCLS におけるリネゾリドに対する *Staphylococcus* 感受性株の MIC ブレイクポイントは 4 $\mu\text{g/mL}$ であった (既提出資料概要参照)。

かった（既提出資料概要参照）。

1.8.1.3.3.3.2 外国用量設定試験

リネゾリドの用量選択を目的に、市中肺炎患者（試験 09）および皮膚・軟部組織感染症患者（試験 10）を対象に、無作為化非対照第 2 相比較試験を実施した（既提出資料概要参照）。投与量は、高用量（375 mg，1 日 3 回または 600 または 625 mg を 1 日 2 回：1 日量として 1,125～1,250 mg）または低用量（250 mg，1 日 3 回，375 または 400 mg，1 日 2 回：1 日量として 750～800 mg）とし、投与方法はリネゾリドを静脈内投与で開始し、臨床的改善が認められた場合、経口投与に変更する方法で、最高 14 日間まで投与した。

その結果、市中肺炎患者では低用量群に比べ、高用量群の方が臨床効果は高く、皮膚・軟部組織感染症患者では低用量群、高用量群とも同程度の臨床効果であった（表 11）。

これらの結果より、重篤かつ生命の危険の恐れのある入院感染症患者に対する投与量は、投与期間全般を通して MRSA，VRE を含む各種耐性菌の MIC を上回る 1 回 600 mg，1 日 2 回投与を選択した。

表 11 外国用量設定試験における臨床効果および微生物学的効果

診断名	有効性評価項目	追跡調査時	低用量群	高用量群
市中肺炎 ^{a)}	臨床効果	短期	70.3% (26/37)	84.1% (58/69)
		長期	80.0% (28/35)	95.2% (59/62)
	微生物学的効果	短期	100% (19/19)	90.5% (38/42)
		長期	94.4% (17/18)	97.4% (37/38)
皮膚・軟部組織感染症 ^{b)}	臨床効果	短期	82.2% (74/90)	85.3% (99/116)
		長期	87.2% (82/94)	89.6% (112/125)
	微生物学的効果	短期	91.4% (32/35)	88.9% (48/54)
		長期	90.0% (36/40)	82.5% (47/57)

a) 市中肺炎（試験 09），b) 皮膚・軟部組織感染症（試験 10）

評価症例は判定不能例および解析対象除外例を除く。

臨床効果：（治癒）／（治癒+改善+無効），微生物学的効果：（消失）／（消失+存続）

短期追跡調査：投与終了 1～4 日目，長期追跡調査：投与終了 15～28 日目

既提出資料概要ト-68 臨床評価症例における臨床効果，ト-69 細菌学的評価症例における細菌学的効果，ト-83 臨床評価症例における臨床評価およびト-84 臨床評価症例における細菌学的効果を再掲した。

1.8.1.3.3.3.3 日本人 MRSA 感染症患者における臨床成績（試験 73）

(1) 有効性成績

日本人 MRSA 感染症患者を対象にリネゾリド 1 回 600 mg，1 日 2 回の静脈内投与または経口投与を行った。その結果、臨床効果は、有効率ではリネゾリド群 62.9% (39/62)，バンコマイシン群 50.0% (15/30)，治癒率では、リネゾリド群 36.7% (22/60)，バンコマイシン群 36.7% (11/30) であった（表 5）。また、微生物学的効果は、EOT では、リネゾリド群 79.0% (49/62)，バンコマイシン群 30.0% (9/30)，F-U では、リネゾリド群 46.8% (29/62)，バンコマイシン群 36.7% (11/30) であった（表 6）。これらの成績より、リネゾリド 1 回 600 mg，1 日 2 回投与は、バンコマイシンと同様、MRSA 感染症に対して有効であることが確認された。

(2) 安全性成績

日本人 MRSA 感染症患者にリネゾリド 1 回 600 mg, 1 日 2 回投与したときの因果関係を否定できない有害事象は, リネゾリド群では 55.0% (55/100), 156 件, バンコマイシン群では 43.1% (22/51), 40 件に認められた (表 12)。死亡はリネゾリド群で 13.0% (13/100), バンコマイシン群で 13.7% (7/51) に認められ, 因果関係を否定できないものはリネゾリド群 (L-101: 間質性肺炎の急性増悪)^{注1)} およびバンコマイシン群 (V-026: 間質性肺炎)^{注1)} とともに 1 例であった (2.7.4.2.1.2.1.1.1 被験者 L-101 および 2.7.4.2.1.2.1.1.2 被験者 V-026 参照)。

リネゾリド群で認められた因果関係を否定できない主な有害事象 (10%以上の発現率) は血小板減少症 (19.0%, 19/100), 貧血 (13.0%, 13/100) および下痢 (10.0%, 10/100) であった (2.7.4.2.1.1.1.1.1 主な有害事象参照)。

表 12 国内第 3 相試験 (試験 73) における有害事象

	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	リネゾリド群	バンコマイシン群	リネゾリド群	バンコマイシン群
有害事象発現例数	90.0% (90/100)	84.3% (43/51)	55.0% (55/100)	43.1% (22/51)
有害事象発現件数	453	198	156	40
死亡例数	13.0% (13/100)	13.7% (7/51)	1.0% (1/100)	2.0% (1/51)
重篤な有害事象発現例数	19.0% (19/100)	13.7% (7/51)	3.0% (3/100)	2.0% (1/51)
中止例数	25.0% (25/100)	19.6% (10/51)	16.0% (16/100)	13.7% (7/51)

2.7.4.2.1.1.1.1.1 表 97 有害事象の要約, 2.7.4.2.1.3.1.1 表 115 重篤な有害事象より再掲した。

死亡例数は 2.7.4.2.1.2.1.1 表 108 死亡症例一覧より集計した。

造血器に関連する因果関係を否定できない有害事象 (血小板減少症, 貧血, 白血球減少症 7.0% (7/100)) のうち, 臨床検査値の異常変動を伴う症例は血小板減少では 12 例, 貧血では 11 例 (ヘモグロビン量減少), 白血球減少では 2 例であった (2.7.4.2.1.5.3.1.1(2), 2.7.4.2.1.5.3.1.2(2)および 2.7.4.2.1.5.3.1.4(2)臨床検査値異常参照)。死亡例は 1 例 (血小板減少症) 認められたが, 死因は肺炎の悪化による呼吸不全であり, 因果関係は否定された (2.7.4.2.1.5.3.1.1(1)有害事象および 2.7.4.2.2.1.1 被験者 L-099 参照)。また重篤な有害事象が 1 例 (血小板減少症, 汎血球減少症) 認められたが, リネゾリドの投与中止後, 回復した (2.7.4.2.1.3.1.1 被験者 L-092 参照)。その他の造血器に関する有害事象はいずれも軽度または中等度であり, 血球数減少に伴う随伴症状は認められなかった (2.7.4.2.1.5.3.1.1 表 131 血小板減少症発現例一覧: 試験 73 参照)。

血小板減少症が因果関係を否定できない有害事象として報告された 19 例のうち, 血小板数が $50,000 /\text{mm}^3$ 以下 (臨床的に意味のある変動^{注2)} 参考文献⁷⁾) まで低下した症例はなかった (2.7.4.2.1.5.3.1.1(2) 臨床検査値異常参照)。一方, 血小板減少の臨床検査値異常変動が認められた 19 例のうち $50,000 /\text{mm}^3$ まで減少した症例は 2 例で, 1 例 (L-025) は汎血球減少症として有害事象報告 (因果関係を否定できない, 高度) および 1 例 (L-043) は播種性血管内凝固とし

注1) 医師報告用語

注2) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999, 日本語訳 JCOG 版-第 2 版) に準じ, 中等症/中等度以上の場合を, 臨床的に意味のある変動とみなした。

て有害事象報告（因果関係なし，重篤）された^{注1）}。その他，血小板数が $50,000 /\text{mm}^3$ まで低下した症例は認められなかった。またバンコマイシン群でも投与後 $50,000 /\text{mm}^3$ 以下まで減少した症例が 3 例認められた（2.7.4.2.1.5.3.1.1 表 131 血小板減少症発現例一覧：試験 73 参照）。また転帰は，投与終了後に死亡した転帰不明の 1 例（L-099）および抗癌化学療法のため，基準範囲下限以下（ $115,000 /\text{mm}^3$ ）であった 1 例（L-031）を除き，投与中止後，回復しており，可逆的であった。

リネゾリド投与時に認められた血液学的検査値（赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット量，白血球数，血小板数）の減少は軽度であった。投与前値からのヘモグロビン値の変動幅は， $-0.81 \pm 1.49 \text{ g/dL}$ （ $n=92$ ）とわずかであり，バンコマイシン投与時（ $-0.66 \pm 1.74 \text{ g/dL}$ ， $n=48$ ）と同程度であった（2.7.4.3.1 表 154 血液学的検査値の投与前後の変化量：試験 73 参照）。治験責任医師によって汎血球減少症と判断された症例は 3 例あったが，赤血球数，白血球数および血小板数のすべてが異常値を示した^{注2）参考文献 7）}症例はわずかに 1 例（L-025）のみであり，その他はいずれか 2 つが異常とされたものであった（2.7.4.2.1.5.3.1.3 汎血球減少症参照）。

リネゾリド投与時に認められた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おり，投与開始 14 日目を超えると，発現頻度は高くなる（2.7.4.2.1.5.3.3(2)投与期間の影響参照）。これは外国人患者でも認められている（既提出資料概要参照）。

これまでに得られている外国人での安全性成績と日本人での成績を併合し，血小板減少の発現に関して検討を行った結果，リネゾリドによる血小板減少は，投与量および AUC に依存せず，投与期間に依存して発現することが確認されている（2.7.4.2.1.5.3.3 国内試験および外国試験との比較参照）。

リネゾリド投与時に血液学的検査を定期的に行い，特に 14 日間を超えて投与される場合には血液学的検査値に注意することにより，重篤な転帰（出血など）の危険性は回避できると考えた。

次に特殊患者集団として，以下に示す腎機能障害者，肝機能障害者，高齢者および低体重者における安全性を検討した。

1) 腎機能障害者

リネゾリドは投与量の 30～40%が未変化体として尿中に排泄される（既提出資料概要参照）。

末期腎疾患（ESRD）患者を対象にリネゾリド反復経口投与時の薬物動態および安全性について検討した結果，血漿中リネゾリド濃度は腎機能障害の影響を受けず，十分な忍容性が認められた（2.7.4.5.1.6.1 末期腎疾患（ESRD）患者に対するリネゾリド反復経口投与の影響（試験 102）参照）。最も発現頻度の高かった有害事象は消化器系の事象であった。可逆的な血小板減少症および貧血の発現頻度は，腎障害患者（正常～中等度）に比べ，高かったが，認められた造血器に関する有害事象の重症度は軽度または中等度であった。これらの結果より，腎機能障害患者

注1）この他に，現疾患に悪性リンパ腫があり，投与前値より血小板数が $50,000 /\text{mm}^3$ を示した症例が 1 例（L-034）あった。

注2）厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による再生不良性貧血の診断基準における汎血球減少症の診断基準に基づく。

でリネゾリドの用量調節の必要はないと考えられた。ただし、高度な腎機能障害のある患者に対し、現添付文書の記述と同様、注意喚起が必要であると考えている。

2) 肝機能障害者

リネゾリドは非酵素的化学酸化により代謝される。一方、チトクローム P450 によるほとんど代謝されないものと考えられ、さらに各種ヒトチトクローム P450 酵素活性に対する誘導または阻害作用を示さない（既提出資料概要参照）。

肝機能障害を有する被験者においてリネゾリドの薬物動態を検討した結果、肝機能障害被験者における AUC および $t_{1/2}$ 値は健康成人の 1.3 倍であり、薬物動態パラメータにほとんど差は認められなかった（既提出資料概要参照）。

外国第 3 相試験（試験 83）で得られた安全性成績を解析し、各種肝機能障害患者（ALT または AST >90 IU/mL あるいは血清ビリルビン >26 $\mu\text{mol/L}$ ）における安全性について検討した結果、肝機能障害者においても、リネゾリド投与時の有害事象の発現頻度が高くなることはないと考えられた（2.7.4.5.1.5 肝機能障害の影響参照）。

これらの結果より、肝機能障害患者ではリネゾリドの用量調節の必要はないと考えられた。

3) 低体重者（国内第 3 相試験）

試験 73 で得られた安全性成績を体重別（40 kg 以上、40 kg 未満）で検討した結果、因果関係を否定できない有害事象発現頻度は、低体重者（40 kg 未満）では 64.3%（9/14）、非低体重者（40 kg 以上）では 53.0%（44/83）であり、体重により発現頻度が大きく異なることはなかった（表 13）。また、リネゾリド投与時に散見される血小板減少症は低体重者では 14.3%（2/14）、非低体重者では 18.1%（15/83）であり、ほぼ同程度であった（2.7.4.5.1.3.1 表 168 体重別有害事象参照）。

表 13 体重別有害事象（試験 73）

有害事象	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	40 kg 未満	40 kg 以上	40 kg 未満	40 kg 以上
対象例数	14	83	14	83
有害事象発現例数（%）	14 (100.0)	73 (88.0)	9 (64.3)	44 (53.0)
有害事象による中止例数（%）	5 (35.7)	17 (20.5)	2 (14.3)	12 (14.5)

2.7.4.5.1.3.1 表 168 体重別有害事象の一部を再掲した。

4) 高齢者（国内第 3 相試験）

試験 73 で得られた安全性成績を年齢別（65 歳以上、65 歳未満）で検討した結果、高齢者（65 歳以上）における因果関係を否定できない有害事象発現頻度は 57.1%（40/70）、非高齢者では 50.0%（15/30）であり、ほぼ同程度であった（表 14）。またリネゾリド投与時に認められる血小板減少症は高齢者では 21.4%（15/70）、非高齢者では 13.3%（4/30）であった。高齢者における血小板減少症の発現頻度は、ITT 集団における発現頻度（19.0%）とほぼ同程度であった（2.7.4.5.1.1.1 表 161 年齢別有害事象参照）。

表 14 年齢別有害事象（試験 73）

有害事象	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
対象例数	30	70	30	70
有害事象発現例数（％）	24 (80.0)	66 (94.3)	15 (50.0)	40 (57.1)
有害事象による中止例数（％）	5 (16.7)	20 (28.6)	2 (6.7)	14 (20.0)

2.7.4.5.1.1.1 表 161 年齢別有害事象の一部を再掲した。

日本人 MRSA 感染症患者（試験 73）および外国人患者（試験 09, 10, 11, 54）で得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団薬物動態解析した結果、高齢および低体重者ではリネゾリドの AUC 値は高くなり、超高齢（80 歳以上）・低体重者では、非高齢・非低体重者の AUC 値（ $217.6 \pm 129.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）に比べ、3.7 倍高値（ $811.3 \pm 280.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）を示した（表 15, 2.7.2.2.1.2 低体重者（MRSA または VRE 感染症）におけるリネゾリドの薬物動態参照）。

表 15 リネゾリド反復静脈内投与時の定常状態における AUC 値

体重	年齢 ^{a)}	例数	AUC ₀₋₂₄ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 平均値 $\pm$ 標準偏差 (最小値 - 最大値)
40 kg 未満	60 歳以下	0	N/A
	61 ~ 79 歳	7	597.3 ± 504.4 (285.5 – 1710.1)
	80 歳以上	5	811.3 ± 280.7 (528.7 – 1204.2)
40 kg 以上	60 歳以下	106	217.6 ± 129.9 (95.9 – 1262.1)
	61 ~ 79 歳	96	308.8 ± 174.6 (114.7 – 1112.5)
	80 歳以上	29	554.7 ± 286.5 (154.7 – 1398.3)

国内試験（試験 73）および外国試験（09, 10, 11, 54）で得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団薬物動態解析して得られた AUC 値を集計した。

最終投与経路が静脈内投与の患者にリネゾリド 1 回 600 mg, 1 日 2 回投与後の推定値 N/A: 該当なし

a) 小数点以下を四捨五入した。

2.7.2.2.1.2 表 7 リネゾリドを反復静脈内投与時の体重および年齢別の定常状態におけるリネゾリドの AUC₀₋₂₄ を再掲した。

このようにリネゾリドの AUC は、年齢が高いほど、および体重が低いほど高くなる可能性が示唆された。そこで、高曝露時の安全性について検討した（2.7.4.5.1.4 曝露量の影響参照）。

高曝露被験者（AUC $\geq$ 800 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）における因果関係を否定できない有害事象発現頻度は 63.6%（7/11）、非高曝露被験者（AUC<800 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）では 51.3%（41/80）であり、ほぼ同程度であった（表 16）。またリネゾリド投与時に認められる血小板減少症の発現頻度は高曝露被験者では 27.3%（3/11）、非高曝露被験者では 17.5%（14/80）であった。また高曝露被験者で認められた有害事象の重症度は、腎不全（高度）の 1 例を除き、軽度または中等度であった。

表 16 曝露量別有害事象（試験 73）

有害事象	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	非高曝露 ^{a)}	高曝露 ^{a)}	非高曝露 ^{a)}	高曝露 ^{a)}
対象例数	80	11	80	11
有害事象発現例数（％）	70（87.5）	11（100）	41（51.3）	7（63.6）
有害事象による中止例数（％）	12（15.0）	5（45.5）	9（11.3）	4（36.4）

国内試験（試験 73）で得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団薬物動態解析して得られた AUC を集計した。

a) 高曝露：AUC $\geq$ 800 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ，非高曝露：AUC $<$ 800 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$

2.7.4.5.1.4 表 174 曝露量別有害事象の一部を再掲した。

5) 安全性成績のまとめ

これらの成績より，腎機能障害者，肝機能障害者，高齢者および低体重者にリネゾリドを投与する場合でも，用量調節の必要はないと考えた。

なお，高度な腎機能障害のある患者に対し，現添付文書の記述と同様，引き続き慎重投与の注意喚起を行うことにした。

1.8.1.3.4 用法・用量設定根拠のまとめ

リネゾリドの非臨床試験成績，国内および外国臨床試験成績を踏まえ，日本人 MRSA 感染症患者に対するリネゾリドの用法・用量は，以下に示す有効性および安全性の観点から，600 mg，12 時間ごとの投与が好ましいと考えた。

有効性の観点

- リネゾリドの MIC ブレイクポイントは 4 $\mu\text{g/mL}$ であり，600 mg，12 時間ごとの投与で，投与期間を通じて，MRSA の MIC を上回る血中濃度を維持できる（図 1，図 2）。
- 日本人 MRSA 感染症（肺炎，皮膚・軟部組織感染症，敗血症）患者に対し，リネゾリド 1 回 600 mg，1 日 2 回投与で有効であった（表 2）。

安全性の観点

- 日本人 MRSA 感染症患者で，有害事象が高頻度（55.0％）認められたが，比較薬であるバンコマイシン投与時（43.1％）でも同程度認められた（表 12）。
- リネゾリド投与時に，認められた因果関係を否定できない有害事象（副作用）はそのほとんどが軽度～中等度であった。
- 主な副作用は造血器に及ぼす影響（血小板減少症：19.0％，貧血：13.0％）と他の抗菌薬でも認められる下痢（10.0％）であった。
- 血小板減少症を始めとするリネゾリドによる造血器に及ぼす影響もそのほとんどが軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象として高頻度見られた血小板減少症発現例 19 例のうち，臨床的に意味のある血小板減少（50,000 / mm^3 ）を示した症例はなかった。さらに血小板減少の臨床検査値異常変動を示した症例（19 例）のうち，50,000

/mm³まで減少した症例は2例^{注)}認められたのみであった。

- ・ リネゾリド投与時に認められた造血器に及ぼす影響は可逆的であり、投与中止後、回復した。
- ・ 腎機能障害者、肝機能障害者、高齢者および低体重者においても、リネゾリド投与時の安全性に大きな問題はなかった。

以上を踏まえ、MRSA 感染症に対するリネゾリドの用法・用量は VRE 感染症と同様、「1 日 1200 mg を 2 回に分け、1 回 600 mg を 12 時間ごとに投与する」で妥当であると考えた。

なお、リネゾリド投与時に認められる造血器に及ぼす影響に伴う重篤な転帰にいたる危険性の回避を図るため、引き続き「血液学的検査を定期的に行い、特に 14 日間を超えて投与される場合には血液学的検査値に注意すること。」を添付文書中、使用上の注意に記載し、注意喚起することとした。

用法・用量

（リネゾリド注射液 600 mg）

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。

（リネゾリド錠 600 mg）

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。

注) L-025：汎血球減少症として有害事象報告（因果関係を否定できない，高度）
L-043：播種性血管内凝固として有害事象報告（因果関係なし，高度，重篤）

参考文献一覧

- 1) Shinabarger D. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8(8): 1195-202.
- 2) Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinone: Effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10): 2132-6.
- 3) 社内資料：[REDACTED]. SENTRY antimicrobial surveillance program: I. Activity of linezolid against clinical bacterial isolates from the Americas (7,268 isolates) and Europe (1,562 isolates). Pharmacia & Upjohn Study Report a0055893, [REDACTED] 19[REDACTED].
- 4) Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1475-80.
- 5) Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(6): 1843-6.
- 6) 社内資料：[REDACTED]. Linezolid for the treatment of gram-positive infections. Expert Report on the Clinical Documentation. 20[REDACTED]; Pharmacia & Upjohn a0090678, [REDACTED], 20[REDACTED].
- 7) エッセンシャル血液病学, 第 2 章 赤血球系の疾患, §5. 造血障害, 編 柴田昭, 池田康夫, 押味和夫, 朝長万佐男, 堀田知光, 医歯薬出版株式会社, 1999 第 5 版. p. 56-61

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第 607 号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の国内外臨床試験成績を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータ及び情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

〔 _____ : 追加・変更部分 〕

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	変更なし
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	変更なし
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 1. 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。〔「薬効薬理」1.(2)の項参照〕 (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。 2. 点滴静注、経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても、28 日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は 28 日を超えないことが望ましい。なお、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。〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕 3. グラム陰性菌等を含む複合感染症の場合、又はこれらの複合感染が疑われる場合は適切な薬剤との併用を行うこと。 4. 本剤は添加物としてブドウ糖 5%（1 バッグ 300mL 中、15.072g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10mL/kg/hr（ブドウ糖として 0.5g/kg/hr）以下とすること。（注射液のみ） 5. 注射剤から錠剤への切り替え 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。	市販後において、長期投与した場合、視神経障害等の副作用の発現が集積されてきたため、適正使用の観点から、注意喚起のために下線部を追記した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と	(1) 国内第 3 相試験（試験 73）において、14 日を超えての使用経験（15 例）が得られたため、〔日本人では、健康成人に対する単回及び 9 日間反復投与試験のみ実施

使用上の注意（案）	設定根拠
併用して投薬される患者，14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者 [「重要な基本的注意」(1) の項参照] (2) 高度な腎機能障害のある患者 [「薬物動態」1.(2) の項参照] (3) 授乳婦 [「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」(2) の項参照]	されている。] の文を削除した。 (2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照) (2) 変更なし (3) 変更なし 国内第 3 相試験（試験 73）において，体重 40 kg 未満の患者における使用経験（14 例）が得られ，本薬投与時の安全性に体重の影響は認められなかったことから，体重 40 kg 未満の患者に対する慎重投与の必要はないと判断し，「(3) 体重 40 kg 未満の患者 [臨床試験において使用経験が限られている。]」を削除した。 (2.7.4.5.1.3 体重の影響参照)
2. 重要な基本的注意 （注射液・錠剤） (1) 本剤の投与にあたっては，血液検査を定期的実施し，貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髓抑制の傾向や悪化が認められた場合には，本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 特に投与前に貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者，骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者，感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた，あるいは，本剤と併用して投薬される患者，14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。 [「副作用」(1) の項参照] (2) 本剤の投与により，まれに発熱，腹痛，白血球増多，粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で，内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調，低蛋白血症等に陥り，特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となることがある。したがって本剤を投与する場合には，投与患者に対し，投与中又は投与後 2 ～ 3 週間までに腹痛，頻回な下痢があらわれた場合，直ちに医師に通知するように注意すること。また，偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。 (3) 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り，さらに視力喪失に進行する可能性があるため観察を十分に行うこと。また，視力低下，色覚異常，霧視，視野欠損のような自覚症状があらわれた場合，直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [「副作用」(1) の 2) の項参照] (4) <u>本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群が稀に報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては，セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）に十分注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には，本剤と併用薬の</u>	米国添付文書（2005 年 11 月改訂）の記載を参考に，セロトニン作動薬との併用に対し，適正使用の観点から，より具体的な注意喚起を行なうために追記した。

使用上の注意（案）			設定根拠
両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項参照] （注射液） (5) 本剤によるショック，アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。 （注射液・錠剤） (6) 抗菌薬の使用は，非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため，治療中に重複感染が発現した場合には，適切な処置を行うこと。			
3. 相互作用			
併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アドレナリン作動薬 ドーパミン エピネフリン フェニルプロパノールアミン等	血圧上昇，動悸があらわれることがあるので，患者の状態を観察しながら，これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。	
セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱，せん妄，情緒不安，振戦，潮紅，発汗，超高熱）があらわれるおそれがあるので，十分に注意すること。 <u>これらの徴候や症状が認められた場合には，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など適切な処置を行うこと。</u>	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。	米国添付文書（2005 年 11 月改訂）の記載を参考に，セロトニン作動薬との併用に対し，適正使用の観点から，より具体的な注意喚起を行なうために追記した。
チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ^{注)}	血圧上昇，動悸があらわれることがあるので，本剤投与中には，チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取（1 食あたりチラミン 100mg 以上）を避けさせること。	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。	
注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g，ビール；1.1 mg/100mL，赤ワイン；0～2.5 mg/100mL			
4. 副作用			
国内で実施された 2 件の第Ⅲ相試験及び外国で実施された 8 件の第Ⅲ相対照薬比較試験（注射剤及び錠剤を用いた試験）における安全性評価対象例 2,467 例中，副作用の発現症例は 544 例（22.1%）であった。その主なものは，下痢 111 例（4.5%），悪心 76 例（3.1%），頭痛 46 例（1.9%），嘔吐 29 例（1.2%），肝機能検査値異常 28 例（1.1%），及び血小板減少症 28 例			国内第 3 相試験（試験 73，試験 67）及び外国臨床試験 8 試験 ^{注)} 成績に基づき，設定した。なお，試験 67 は，中間成績のため，申請時の副作用の集計には含まれていない。 （1.8.2.2 副作用の項参照）

注) 外国第 Ⅲ 相試験 8 試験：試験 31，33，39A，39，48A，48，51 および 55

使用上の注意（案）					設定根拠
(1.1%) 等であった。					
(1) 重大な副作用 1) 可逆的な貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（臨床試験における発現頻度は、血小板減少症（<u>1.1%</u>）、貧血（<u>0.7%</u>）、白血球減少症（<u>0.4%</u>）、汎血球減少症（<u>0.2%</u>）であった。） 2) 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺炎（<u>0.1%未満</u>）：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 腎不全（<u>0.2%</u>）：クレアチニン上昇、BUN 上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					1) 国内第 3 相試験（試験 73，試験 67）及び外国臨床試験 8 試験成績に基づき、発現頻度を修正した。 （1.8.2.2 副作用の項参照） 2) 3) 変更なし 4), 5) 国内第 3 相試験（試験 73）において発現し、両事象とも重篤な事象であるため設定した。
(2) その他の副作用					国内第 3 相試験（試験 73，試験 67）及び外国臨床試験 8 試験成績に基づき、下線部を変更した。なお、試験 67 は、中間成績のため、申請時の副作用の集計には含まれていない。 （1.8.2.2 副作用の項参照）
	1～5% 未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度 不明	
血液		好酸球増加症，好中球減少症	白血球増加症，血小板血症，紫斑		
代謝・栄養		アミラーゼ増加，高血糖，低クロール血症，低ナトリウム血症，リパーゼ増加，CK (CPK)増加	脱水，痛風，高カリウム血症，低カリウム血症，高尿酸血症，低カルシウム血症，代謝性アシドーシス，体重増加	乳酸アシドーシス ^{注1)}	
神経		浮動性めまい， <u>回転性眩暈</u> ，感覚鈍麻，錯感覚，不眠症	<u>痙攣</u> ， <u>振戦</u> ，身震い，失見当識，一過性脳虚血発作，不安， <u>落ち着きのなさ</u> ，多幸症，幻覚，傾眠， <u>昏睡</u> ，薬物依存	末梢神経障害	
感覚器		霧視，耳鳴， <u>味覚倒錯</u>	眼の障害，視覚異常， <u>瞳孔反射障害</u> ， <u>耳の障害</u> ，味覚消失		
循環器		高血圧， <u>動悸</u> ， <u>静脈炎</u>	<u>上室性期外収縮</u> ，QT延長，低血圧，頻脈，血管拡張，血栓性静脈炎		
呼吸器			呼吸困難，咳嗽，喘鳴音，鼻出血，咽頭炎，気管炎，気管支炎， <u>肺炎</u> ， <u>気胸</u> ，胸水， <u>肺水腫</u>		

使用上の注意（案）					設定根拠
（ 続き ）					
	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明	
消化器	悪心，嘔吐，下痢	広汎性腹痛，限局性腹痛，口内乾燥，口渇感，舌障害，舌炎，舌変色，口内炎，口腔内カンジダ症，食欲不振，消化不良，胃炎，軟便，便秘	腹部膨満，口腔病変，アフタ性口内炎，口腔内潰瘍，口唇炎，口腔内白斑症，歯の変色，食道炎，胃食道逆流，胃腸炎，麻痺性イレウス，小腸炎，消化管障害，食欲減退，食欲亢進，胃腸出血，メレナ，消化器カンジダ症，脾炎，便異常		
肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加，ALT (GPT)増加， <u>γ-GTP 増加</u>	LDH 増加， <u>ALP 増加</u> ， <u>ビリルビン血症</u> ， <u>肝疾患</u> ， <u>肝炎</u>		
皮膚		皮膚炎，真菌性皮膚炎，皮膚カンジダ症，適用部位以外のそう痒，発疹，斑状丘疹状皮疹，蕁麻疹	剥脱性皮膚炎，湿疹，クインケ浮腫，紅斑，皮膚単純疱疹，小胞水疱性皮疹，皮膚びらん，皮膚感染，適用部位以外の皮膚刺激		
筋・骨格			筋痛		
泌尿器・生殖器	腔カンジダ症	多尿，外陰腔障害，腔炎／腔感染	排尿困難，頻尿，白帯下，腔分泌物，不正子宮出血，腔痛，陰茎感染		
その他	頭痛	<u>アレルギー反応</u> ，悪寒，発熱，発汗，疲労，倦怠感， <u>その他の臨床検査値異常</u> ^{注 2)} ，限局性疼痛，カンジダ症，真菌感染， <u>微生物学的検査異常</u> ^{注 3)} ，注射部／血管カテーテル部疼痛，注射部／血管カテーテル部静脈炎／血栓性静脈炎	無力症，背部痛，粘膜障害，顔面浮腫，限局性浮腫，末梢性浮腫， <u>全身性浮腫</u> ， <u>膿瘍</u> ， <u>腹部仙痛</u> ， <u>非全身性脱力</u> ， <u>光線過敏性反応</u> ，評価不能の反応 ^{注 4)} ，注射部／血管カテーテル部浮腫，注射部／血管カテーテル部そう痒感， <u>注射部／血管カテーテル部反応</u>	血管浮腫	

注 1)：本剤の投与中に嘔気，嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には，直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合，アシドーシス，血中重炭酸塩減少の症状を観察すること。

注 2)：網状赤血球減少，網状赤血球増加，β-HCG 増加，電解質異常

注 3)：検体からの真菌，細菌などの検出

注 4)：他の項目に分類できない副作用

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕	変更なし
6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔比較試験等によるデータは得られていない。（10 mg/kg を静脈内投与した小児患者の C_{max} については，625mg のリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが，小児の体重（kg）あたりの平均クリアランスは高く，見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。小児患者については，成人と同様の薬物動態を示すような用法・用量は確立されていない。）〕	変更なし
7. 過量投与 (1) 症状 ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが，動物実験（イヌ，ラット）において，ラットに自発運動低下と運動失調（投与量 3,000mg/kg/日），イヌに嘔吐と振戦（投与量 2,000 mg/kg/日）があらわれた。 (2) 処置 患者の状態を注意深く観察し，本剤の過量投与が疑われた場合は，必要に応じ系球体過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第Ⅰ相臨床試験において，リネゾリドの投与量の約 30%は，リネゾリド投与 3 時間後に始めた 3 時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については，データが得られていない。	変更なし
8. 適用上の注意 （注射液） 本剤は用法・用量にしたがって，点滴静注のみに使用すること。 本剤の使用に際しては，以下の点に注意すること。 (1) 投与前 1) 本剤は，調製不要の使い切りバッグであるので残液は使用しないこと。 2) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。 3) 投与前に，不溶物の認められるものは使用しないこと。 4) バッグを押すことにより液漏れの有無の確認を行うこと。液漏れが認められた場合には，無菌性が損なわれている可能性があるため使用しないこと。 5) 投与は，バッグのゴム栓のついていないポートより行い，ゴム栓付きのポートは使用しないこと。 6) 本剤は，軟らかいバッグであるので，大気圧で自然に内容液が排出されるため，通気針は不要である。 7) U 字管連結は行わないこと。 8) バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。 9) 本剤は，時間の経過とともに黄色を呈することがあるが，効力に影響を及ぼすことはない。 (2) 配合変化	変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
1) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。 アムホテリシン B、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、イセチオン酸ペンタミジン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、フェニトインナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソンナトリウム 2) 本剤を他の薬剤と併用投与する場合には、各薬剤の定められた用法・用量に従い、別々に投与すること。 3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤及び他の薬剤と配合変化を起こさない輸液（生理食塩液）を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。 (3) 静脈内投与時 本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。 （錠剤） 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	
9. その他の注意 (1) イヌにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（0、20、40 及び 80mg/kg/日）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。 (2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0、2.5、15 及び 50 mg/kg/日）において、高用量群に統計学的に有意差の認められない精子運動能の軽度低下が報告されている。 (3) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0、50 及び 100mg/kg/日、9 週間投与）において、投与 4 週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復 12 週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。	変更なし

1.8.2.2 副作用

国内第 3 相試験^{注)}(試験 73) および外国の第 3 相試験(試験 31, 33, 39A, 39, 48A, 48, 51 および 55)において発現した副作用を表 1 に示した。

副作用の集計に際しては、医師記載の英語事象名を COSTART の英語報告用語に読替えた後、COSTART の器官分類で分類し発現率を算出した。日本語表現については、COSTART の英語報告用語を MedDRA/J 7.0 またはそれに準ずる医学辞書を用いて翻訳した。

COSTART 器官分類には「肝臓」の分類がないが、市販後における利便性を考慮し、肝臓に関する事象(肝機能検査値異常、血清 AST (GOT) 増加、血清 ALT(GPT)増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、Al-P 増加、ビリルビン血症、肝疾患及び肝炎)を「肝臓」の項にまとめた。

市販後における利便性を考慮し、腹部膨満、広汎性腹痛及び限局性腹痛は「その他」から「消化器」へ、末梢性浮腫は「代謝・栄養」から、発汗は「皮膚」から「その他」へ移動した。

国内第 3 相試験(試験 73)において、「ジギタリス中毒」の副作用が発現したが、以下の理由により添付文書中の「4.副作用(2)その他の副作用」に記載しなかった。

症例番号 L-043

本症例は、合併症である心不全の治療のため、ジギタリス製剤(デスラノシド)がリネゾリド投与前から投与中に併用された。リネゾリド投与 2 日目に腎不全(高度)が認められたため、血中ジギタリス濃度を測定した結果、7.0 ng/mL であった。そこで、「ジギタリス中毒(中等度、投与 5 日後)」が因果関係を否定できない有害事象として報告された。

一方、その後に実施した治験責任医師へのモニタリングの結果は、以下のとおりである。

治験薬との因果関係は完全には否定できないが、直接的原因は腎不全の影響と考えている。

なお、腎不全は播種性血管内血液凝固が関与したものとする。

「ジギタリス中毒」発現時に、不整脈、高度の徐脈などの心電図異常は認められず、また自覚症状も観察されていない。

併用薬剤との相互作用ではないと判断している。

これらを踏まえ、治験責任医師は、本事象を「ジギタリス中毒」として報告したが、「ジギタリス血中濃度上昇」としても問題ないと判断している。

注) 試験 67 は、中間成績での申請のため、申請時の副作用の集計に、試験 67 の副作用は含んでいない。

表 1 国内試験及び海外試験別副作用集計表

副作用 (COSTART 器官分類)		外国						国内		合計	
試験名		外国 7 試験 合計		外国試験 48		外国試験 合計		試験 73			
副作用評価例数		2046		321		2367		100		2467	
副作用発現例数及び発現率		444	21.7	45	14.0	489	20.7	55	55.0	544	22
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
その他	腹部仙痛	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	腹部膨満	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	広汎性腹痛	7	0.3	.	.	7	0.3	.	.	7	0.28
	限局性腹痛	15	0.7	.	.	15	0.6	1	1	16	0.65
	膿瘍	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	アレルギー反応	2	0.1	1	0.3	3	0.1	.	.	3	0.12
	無力症	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	背部痛	.	.	.	.			1	1	1	0.04
	悪寒	5	0.2	1	0.3	6	0.3	.	.	6	0.24
	ジギタリス中毒	.	.	.	.	0	.	1	1	1	0.04
	粘膜障害	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	顔面浮腫	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	疲労	7	0.3	.	.	7	0.3	.	.	7	0.28
	発熱	2	0.1	.	.	2	0.1	1	1	3	0.12
	全身性浮腫	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	頭痛	44	2.2	1	0.3	45	1.9	1	1	46	1.86
	真菌感染	10	0.5	.	.	10	0.4	.	.	10	0.41
	注射部/血管カテーテル部 浮腫	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	注射部/血管カテーテル部 そう痒感	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	注射部/血管カテーテル部 疼痛	9	0.4	.	.	9	0.4	.	.	9	0.36
	注射部/血管カテーテル部 静脈炎/血栓性静脈炎	5	0.2	.	.	5	0.2	.	.	5	0.20
	注射部/血管カテーテル部 反応	.	.	1	0.3	1	0	.	.	1	0.04
	その他の臨床検査値異常	.	.	.	.		.	6	6	6	0.24
	限局性浮腫	1	0	.	.	1	0	1	1	2	0.08
	局所疼痛	7	0.3	.	.	7	0.3	3	3	10	0.41
	倦怠感	2	0.1	.	.	2	0.1	2	2	4	0.16
	微生物学的検査異常	2	0.1	1	0.3	3	0.1	.	.	3	0.12
	カンジダ症	9	0.4	2	0.6	11	0.5	.	.	11	0.45
	非全身性脱力	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	光線過敏性反応	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	評価不能の反応	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
循環器	上室性期外収縮	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	高血圧	5	0.2	3	0.9	8	0.3	1	1	9	0.36
	低血圧	1	0	1	0.3	2	0.1	.	.	2	0.08
	動悸	2	0.1	.	.	2	0.1	1	1	3	0.12
	静脈炎	3	0.1	2	0.6	5	0.2	.	.	5	0.20
	QT 延長	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	頻脈	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	血栓性静脈炎	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	血管拡張	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08

副作用 （COSTART 器官分類）		外国						国内		合計	
試験名		外国 7 試験 合計		外国試験 48		外国試験 合計		試験 73			
副作用評価例数		2046		321		2367		100		2467	
副作用発現例数及び発現率		444	21.7	45	14.0	489	20.7	55	55.0	544	22
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
消化器	食欲不振	.	.	.	.		.	4	4	4	0.16
	食欲減退	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	食欲亢進	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	口唇炎	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	便秘	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	下痢	89	4.3	12	3.7	101	4.3	10	10	111	4.50
	消化管障害	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	舌障害	9	0.4	.	.	9	0.4	.	.	9	0.36
	口内乾燥	7	0.3	.	.	7	0.3	.	.	7	0.28
	消化不良	17	0.8	.	.	17	0.7	.	.	17	0.69
	小腸炎	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	食道炎	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	胃炎	3	0.1	.	.	3	0.1	1	1	4	0.16
	胃腸炎	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	胃食道逆流	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	胃腸出血	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	消化器カンジダ症	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	舌炎	4	0.2	.	.	4	0.2	.	.	4	0.16
	口渇感	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	口腔内白斑症	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	肝疾患	.	.	2	0.6	2	0.1	.	.	2	0.08
	肝機能検査値異常	21	1	1	0.3	22	0.9	6	6	28	1.13
	軟便	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	メレナ	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	口腔内カンジダ症	18	0.9	3	0.9	21	0.9	.	.	21	0.85
	悪心	69	3.4	1	0.3	70	3	6	6	76	3.08
	肝炎	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	口腔病変	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	脾炎	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	麻痺性イレウス	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	口内炎	4	0.2	.	.	4	0.2	.	.	4	0.16
	アフタ性口内炎	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
便異常	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04	
舌変色	9	0.4	.	.	9	0.4	.	.	9	0.36	
歯の変色	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04	
口腔内潰瘍	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04	
嘔吐	23	1.1	1	0.3	24	1	5	5	29	1.18	
血液	貧血	2	0.1	1	0.3	3	0.1	13	13	16	0.65
	好酸球増加症	9	0.4	.	.	9	0.4	2	2	11	0.45
	白血球増加症	.	.	1	0.3	1	0	.	.	1	0.04
	白血球減少症	2	0.1	.	.	2	0.1	7	7	9	0.36
	好中球減少症	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	汎血球減少症	1	0	.	.	1	0	3	3	4	0.16
	紫斑	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	血小板血症	1	0	.	.	1	0	1	1	2	0.08
	血小板減少症	8	0.4	1	0.3	9	0.4	19	19	28	1.13

副作用 （COSTART 器官分類）		外国						国内		合計	
試験名		外国 7 試験 合計		外国試験 48		外国試験 合計		試験 73			
副作用評価例数		2046		321		2367		100		2467	
副作用発現例数及び発現率		444	21.7	45	14.0	489	20.7	55	55.0	544	22
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
代謝・栄養	アミラーゼ増加	7	0.3	2	0.6	9	0.4	4	4	13	0.53
	ビリルビン血症	1	0	.	.	1	0	1	1	2	0.08
	脱水	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	γ-GTP 増加	1	0	2	0.6	3	0.1	1	1	4	0.16
	痛風	.	.	1	0.3	1	0	.	.	1	0.04
	高血糖	3	0.1	.	.	3	0.1	3	3	6	0.24
	高カリウム血症	.	.	.	.		.	2	2	2	0.08
	高尿酸血症	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	低カルシウム血症	.	.	1	0.3	1	0	.	.	1	0.04
	低クロール血症	.	.	.	.		.	3	3	3	0.12
	低カリウム血症	.	.	.	.		.	2	2	2	0.08
	低ナトリウム血症	3	0.1	.	.	3	0.1	7	7	10	0.41
	LDH 増加	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	リパーゼ増加	5	0.2	2	0.6	7	0.3	2	2	9	0.36
	代謝性アシドーシス	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	末梢性浮腫	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	ALP 増加	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	CK (CPK)上昇	4	0.2	.	.	4	0.2	1	1	5	0.20
	血清 AST(GOT)増加	3	0.1	1	0.3	4	0.2	2	2	6	0.24
	血清 ALT(GPT)増加	6	0.3	1	0.3	7	0.3	2	2	9	0.36
	体重増加	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
筋・骨格	筋痛	1	0	.	.	1	0	1	1	2	0.08
神経	不安	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	昏睡	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	痙攣	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	失見当識	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	浮動性めまい	12	0.6	.	.	12	0.5	2	2	14	0.57
	薬物依存	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	多幸症	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	幻覚	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	感覚鈍麻	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	不眠症	12	0.6	.	.	12	0.5	.	.	12	0.49
	錯感覚	4	0.2	.	.	4	0.2	.	.	4	0.16
	落ち着きのなさ	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	身震い	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	傾眠	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	一過性脳虚血発作	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	振戦	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	回転性眩暈	1	0	2	0.6	3	0.1	.	.	3	0.12
呼吸器	気管支炎	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	咳嗽	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	呼吸困難	1	0	.	.	1	0	1	1	2	0.08
	肺水腫	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	胸水	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	鼻出血	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	間質性肺炎	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04

副作用 （ COSTART 器官分類 ）		外国						国内		合計	
試験名		外国 7 試験 合計		外国試験 48		外国試験 合計		試験 73			
副作用評価例数		2046		321		2367		100		2467	
副作用発現例数及び発現率		444	21.7	45	14.0	489	20.7	55	55.0	544	22
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器（続き）	咽頭炎	1	0	1	0.3	2	0.1	.	.	2	0.08
	肺炎	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	気胸	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	気管炎	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	喘鳴音	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
皮膚	皮膚炎	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	剥脱性皮膚炎	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	真菌性皮膚炎	6	0.3	1	0.3	7	0.3	.	.	7	0.28
	発汗	8	0.4	.	.	8	0.3	.	.	8	0.32
	湿疹	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	クインケ浮腫	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	紅斑	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	皮膚単純疱疹	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	皮膚カンジダ症	6	0.3	2	0.6	8	0.3	.	.	8	0.32
	適用部位以外のそう痒	11	0.5	.	.	11	0.5	.	.	11	0.45
	発疹	11	0.5	2	0.6	13	0.5	2	2	15	0.61
	斑状丘疹状皮疹	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	小胞水疱性皮疹	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	皮膚びらん	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	皮膚感染	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	適用部位以外の皮膚刺激	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	蕁麻疹	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
感覚器	霧視	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	耳の障害	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	眼の障害	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	瞳孔反射障害	.	.	1	0.3	1	0	.	.	1	0.04
	味覚消失	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	味覚倒錯	24	1.2	.	.	24	1	.	.	24	0.97
	耳鳴	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12
	視覚異常	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
泌尿器 ・生殖器	外陰腔障害	4	0.2	.	.	4	0.2	.	.	4	0.16
	排尿困難	.	.	1	0.3	1	0	1	1	2	0.08
	頻尿	.	.	.	.		.	1	1	1	0.04
	腎不全	1	0	1	0.3	2	0.1	2	2	4	0.16
	白帯下	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	不正子宮出血	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	膣カンジダ症	24	1.2	1	0.3	25	1.1	.	.	25	1.01
	陰茎感染	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	多尿	3	0.1	.	.	3	0.1	1	1	4	0.16
	膣分泌物	2	0.1	.	.	2	0.1	.	.	2	0.08
	膣痛	1	0	.	.	1	0	.	.	1	0.04
	膣炎/膣感染	3	0.1	.	.	3	0.1	.	.	3	0.12

1.8.3 添付文書（案）

以下に、ザイボックス[®]錠 600mg およびザイボックス[®]注射液 600mg の添付文書（案）を示す。

ザイボックス[®]錠 600mg

ファイザー株式会社

**200〇年〇月改訂（第〇版）

*200〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 6 2 4 9

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

指定医薬品，処方せん医薬品^{注)}ザイボックス[®]錠 600mgZYVOX[®] Tablets 600mg

リネゾリド錠

貯 法：遮光，室温保存

使用期限：2 年（最終年月を外箱等に記載）

承認番号	21300AMY00123
------	---------------

薬価収載	2001 年 6 月
------	------------

販売開始	2001 年 5 月
------	------------

効能追加	200〇年〇月
------	---------

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

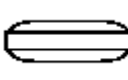
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**1. 組成**

1 錠中：

販売名 成 分	ザイボックス錠 600mg
有効成分 (含量)	リネゾリド (600 mg)
添加物	カルナルバロウ カルボキシメチルスターチナトリウム 結晶セルロース 酸化チタン ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 マクロゴール 400

2. 性状

外 形				識別コード	色調等
上面	下面	側面			
				ZYVOX 600mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠
長径	短径	厚さ	重量		
18mm	10mm	6mm	861mg		

【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】

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1.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。[「薬効薬理」1.(2)の項参照]

(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。

2.点滴静注，経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても，28日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は28日を超えないことが望ましい。なお、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。[「重要な基本的注意」(3)の項参照]

3.グラム陰性菌等を含む複合感染症の場合，又はこれらの複合感染が疑われる場合は適切な薬剤との併用を行うこと。

4.注射剤から錠剤への切り替え

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。

【使用上の注意】**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1)投与前に貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者，骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者，感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた，あるいは，本剤と併用して投薬される患者，14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者〔「重要な基本的注意」(1) の項参照〕
- (2)高度な腎機能障害のある患者〔「薬物動態」1.(2)の項参照〕
- (3)授乳婦〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」(2)の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与にあたっては，**血液検査を定期的に実施し**，貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髓抑制の傾向や悪化が認められた場合には，本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 特に投与前に貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者，骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者，感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた，あるいは，本剤と併用して投薬される患者，14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。
- 〔「副作用」(1)の項参照〕
- (2)本剤の投与により，まれに発熱，腹痛，白血球増多，粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で，内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる**偽膜性大腸炎**があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調，低蛋白血症等に陥り，特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となることがある。したがって本剤を投与する場合には，投与患者に対し，投与中又は投与後 2～3 週間までに腹痛，頻回な下痢があらわれた場合，直ちに医師に通知するよう注意すること。
- また，偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。
- (3)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り，さらに視力喪失に進行する可能性があるので観察を十分に行うこと。また，視力低下，色覚異常，霧視，視野欠損のような自覚症状があらわれた場合，直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 〔「副作用」(1)の 2) の項参照〕
- (4)本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群が稀に報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）に十分注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、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など適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
- (5)抗菌薬の使用は，非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるので，治療中に重複感染

が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン作動薬 ドーパミン エピネフリン フェニルプロパノール アミン等	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら、これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。	本剤は非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。
セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）があらわれるおそれがあるので、十分に注意すること。 <u>これらの徴候や症状が認められた場合には、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など適切な処置を行うこと。</u>	本剤は非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。
チラミンを多く含有する 飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ^注	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、本剤投与中には、チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取（1食あたりチラミン 100mg 以上）を避けさせること。	本剤は非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。

注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g，ビール；1.1 mg/100mL，赤ワイン；0～2.5 mg/100mL

4. 副作用

国内で実施された2件の第Ⅲ相試験及び外国で実施された8件の第Ⅲ相對照薬比較試験（注射剤及び錠剤を用いた試験）における安全性評価対象例 2,467 例中、副作用の発現症例は 544 例（22.1%）であった。その主なものは、下痢 111 例（4.5%），悪心 76 例（3.1%），頭痛 46 例（1.9%），嘔吐 29 例（1.2%），肝機能検査値異常 28 例（1.1%），及び血小板減少症 28 例（1.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **可逆的な貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髓抑制**：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髓抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（臨床試験における発現頻度は、血小板減少症（1.1%），貧血（0.7%），白血球減少症（0.4%），汎血球減少症（0.2%）であった。）
- 2) **視神経症（頻度不明）**：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）**：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **間質性肺炎（0.1%未満）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場

合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 5) **腎不全**（0.2％）：クレアチニン上昇，BUN 上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1 ～ 5 %未満	0.1～1 %未満	0.1%未満	頻度不明
血液		好酸球増加症，好中球減少症	<u>白血球増加症</u> ，血小板血症，紫斑	
代謝・栄養		アミラーゼ増加，高血糖， <u>低クロール血症</u> ，低ナトリウム血症，リパーゼ増加，CK (CPK)増加	脱水， <u>痛風</u> ， <u>高カリウム血症</u> ， <u>低カリウム血症</u> ， <u>高尿酸血症</u> ， <u>低カルシウム血症</u> ， <u>代謝性アシドーシス</u> ，体重増加	乳酸アシドーシス ^{注1)}
神経		浮動性めまい， <u>回転性眩暈</u> ，感覚鈍麻，錯感覚，不眠症	<u>痙攣</u> ，振戦，身震い，失見当識，一過性脳虚血発作，不安， <u>落ち着きのなさ</u> ，多幸症，幻覚，傾眠， <u>昏睡</u> ，薬物依存	末梢神経障害
感覚器		霧視，耳鳴， <u>味覚倒錯</u>	眼の障害，視覚異常， <u>瞳孔反射障害</u> ，耳の障害，味覚消失	
循環器		高血圧， <u>動悸</u> ，静脈炎	<u>上室性期外収縮</u> ，QT 延長，低血圧，頻脈，血管拡張，血栓性静脈炎	
呼吸器			呼吸困難，咳嗽，喘鳴音，鼻出血，咽頭炎，気管炎，気管支炎， <u>肺炎</u> ， <u>気胸</u> ，胸水， <u>肺水腫</u>	
消化器	悪心，嘔吐，下痢	広汎性腹痛，限局性腹痛，口内乾燥，口渴感，舌障害，舌炎，舌変色，口内炎，口腔内カンジダ症， <u>食欲不振</u> ，消化不良，胃炎，軟便，便秘	腹部膨満，口腔病変，アフタ性口内炎，口腔内潰瘍，口唇炎，口腔内白斑症，歯の変色，食道炎，胃食道逆流，胃腸炎， <u>麻痺性イレウス</u> ， <u>小腸炎</u> ，消化管障害，食欲減退，食欲亢進， <u>胃腸出血</u> ，メレナ，消化器カンジダ症，腭炎，便異常	
肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加，ALT (GPT)増加， <u>γ-GTP 増加</u>	LDH 増加， <u>ALP 増加</u> ，ビリルビン血症， <u>肝疾患</u> ，肝炎	
皮膚		皮膚炎，真菌性皮膚炎，皮膚カンジダ症，適用部位以外のそう痒，発疹，斑状丘疹状皮疹，蕁麻疹	剥脱性皮膚炎，湿疹，クインケ浮腫，紅斑，皮膚単純疱疹， <u>小胞水疱性皮疹</u> ，皮膚びらん，皮膚感染，適用部位以外の皮膚刺激	
筋・骨格			筋痛	
泌尿器・生殖器	膣カンジダ症	多尿，外陰陰障害，陰炎／陰感染	<u>排尿困難</u> ， <u>頻尿</u> ，白帯下，膣分泌物，不正子宮出血，陰痛，陰茎感染	
その他	頭痛	<u>アレルギー反応</u> ，悪寒， <u>発熱</u> ，発汗，疲労，倦怠感， <u>その他の臨床検査値異常</u> ^{注2)} ，限局性疼痛，カンジダ症，真菌感染， <u>微</u>	無力症，背部痛，粘膜障害，顔面浮腫，限局性浮腫， <u>末梢性浮腫</u> ， <u>全身性浮腫</u> ， <u>膿瘍</u> ， <u>腹部仙痛</u> ， <u>非全身性脱力</u> ， <u>光線過敏性反応</u> ，評価不能の反	血管浮腫

	1 ～ 5 %未満	0.1 ～ 1 %未満	0.1%未満	頻度不明
		生物学的検査異常 ^{注3)} ，注射部／血管カテーテル部疼痛，注射部／血管カテーテル部静脈炎／血栓性静脈炎	応 ^{注4)} ，注射部／血管カテーテル部浮腫，注射部／血管カテーテル部そう痒感， <u>注射部／血管カテーテル部反応</u>	

注 1)：本剤の投与中に嘔気，嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には，直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合，アシドーシス，血中重炭酸塩減少の症状を観察すること。

注 2)：網状赤血球減少，網状赤血球増加， β -HCG 増加，電解質異常

注 3)：検体からの真菌，細菌などの検出

注 4)：他の項目に分類できない副作用

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔比較試験等によるデータは得られていない。

（10 mg/kg を静脈内投与した小児患者の C_{max} については，625mg のリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが，小児の体重（kg）あたりの平均クリアランスは高く，見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。小児患者については，成人と同様の薬物動態を示すような用法・用量は確立されていない。）〕

7. 過量投与

(1) 症状

ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが，動物実験（イヌ，ラット）において，ラットに自発運動低下と運動失調（投与量 3,000mg/kg/日），イヌに嘔吐と振戦（投与量 2,000 mg/kg/日）があらわれた。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し，本剤の過量投与が疑われた場合は，必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第 I 相臨床試験において，リネゾリドの投与量の約 30%は，リネゾリド投与 3 時間後に始めた 3 時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については，データが得られていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

- (1) イヌにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（0, 20, 40 及び 80mg/kg/日）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。
- (2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0, 2.5, 15 及び 50 mg/kg/日）において、高用量群に統計学的に有意差の認められない精子運動能の軽度低下が報告されている。
- (3) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0, 50 及び 100mg/kg/日, 9 週間投与）において、投与 4 週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復 12 週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人（外国人及び日本人データ）^{1～3)}

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表 1 に要約する。

リネゾリド 600mg の錠剤を 12 時間ごとに反復経口投与した時のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（Cmin）は 6.15 μ g/mL, 平均最高血漿中濃度（Cmax）は 21.2 μ g/mL であり、反復経口投与後の血漿中濃度は適応菌種における MIC₉₀（ $\leq 4 \mu$ g/mL）を上回った。リネゾリド 625mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに反復経口投与した後の血漿中濃度の推移を図 1 に示す。

表 1 リネゾリドの薬物動態パラメータの平均（標準偏差, 外国人）

投与量	Cmax (μ g/mL)	Cmin ^{注 1)} (μ g/mL)	Tmax (h)	AUC ^{注 2)} (μ g·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)
600mg 静脈内 投与 ^{注 3)}						
単回投与	12.90 (1.60)	—	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
1 日 2 回 反復投与	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600mg 経口投 与（錠剤）						
単回投与	12.70 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
1 日 2 回 反復投与	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)

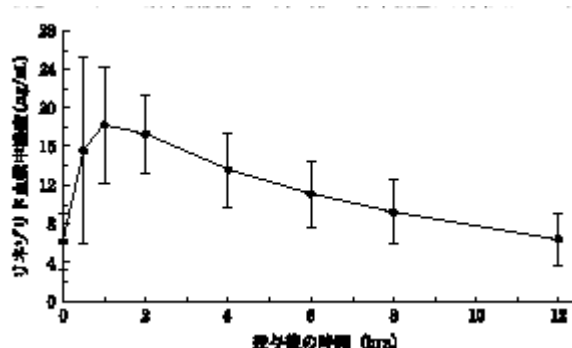
注 1) : Cmin = 反復投与時の最低血漿中濃度（投与後 12 時間値）

注 2) : 単回投与時の AUC = AUC_{0-∞}（0 時間から無限大までの AUC）

反復投与時の AUC = AUC_{0-τ}（0 時間から 12 時間（投与間隔）までの AUC）

注 3) : 625 mg 投与時の結果より換算し表示した。

図 1 リネゾリド 600mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに反復経口投与した後の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，外国人，n=16）



なお、日本人健康成人にリネゾリド 600 mg 1 日 2 回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）については、 C_{max} は $19.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ ， AUC は $110.5 \pm 9.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ， $t_{1/2}$ は $5.3 \pm 0.6\text{h}$ であった。体重（kg）あたりの CL は $1.55 \pm 0.18 \text{mL/min/kg}$ であり、欧米人の CL と同様な値を示した。

(2) 患者（外国人及び日本人データ）⁴⁾

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ、リネゾリドの薬物動態は、体重および年齢の影響を受け、体重 70 kg 年齢 40 歳、及び体重 40 kg 年齢 80 歳のそれぞれの患者にリネゾリド 1 時間の静脈内持続注入後における AUC はそれぞれ 241.3 及び 473.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ， C_{max} はそれぞれ 16.5 及び 30.1 $\mu\text{g/mL}$ ， $t_{1/2}$ は 6.9 および 8.2 h と推定されるが、この薬物動態の変化により、忍容性の範囲を超えることはないと考えられる。

(3) 腎機能障害患者（外国人データ）⁵⁾

腎機能障害により、リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし、2 種の主要代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、 AUC の増加がみられた（表 2）。腎機能障害により、リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず、腎機能障害患者において、投与量調節の必要はないものと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。したがって、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

血液透析によりリネゾリドと 2 種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において、リネゾリドを投与した 3 時間後から血液透析を開始したところ、投与量の約 30% が 3 時間の血液透析により消失した。このことから、血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

表 2 腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド 600mg を単回経口投与した後のリネゾリド、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）の AUC 及び $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）

薬物動態 パラメータ	健康成人 CL _{CR} > 80 (mL/min)	中等度腎機能 障害患者 30 < CL _{CR} < 80 (mL/min)	重度腎機能 障害患者 10 < CL _{CR} < 30 (mL/min)	血液透析患者	
				非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t _{1/2} (h)	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物 A					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t _{1/2} (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	—	—
代謝物 B					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t _{1/2} (h)	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	—	—

—：計算せず

(4)肝機能障害患者（外国人データ）⁶⁾

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は、健康成人と比較し、変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

(5)高齢者（外国人データ）⁷⁾

高齢者（65 歳以上の患者）におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人（患者）と同様であった。

(6)性差（健康成人）（外国人データ）⁷⁾

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを 600mg 単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性の方が男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる。

2. 吸収（健康成人）（外国人データ）⁸⁾

リネゾリドは、経口投与（錠剤）後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後 1～2 時間で到達し、生物学的利用率は約 100%であった。リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、Tmax は投与後 1.5 時間から 2.2 時間に遅れ、Cmax は約 17%減少したが、AUC は空腹時投与と同様の値を示した。

3. 分布（健康成人）（外国人データ）^{2,9,10)}

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合

率は約 31%で、0.1～100 $\mu\text{g/mL}$ の広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均 40～50L であった。健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は 1.2 : 1、汗中濃度と血漿中濃度は 0.55 : 1 であった。

4. 代謝¹¹⁾

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開環し 2 種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）が生成する。代謝物 B は、*in vitro* 試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる。

5. 排泄（健康成人）（外国人データ）¹²⁾

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約 65%を占めた。定常状態では、投与量の約 30%がリネゾリドとして、40%が代謝物 B として、10%が代謝物 A として尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス（平均 40mL/min）は糸球体ろ過速度よりも低く、尿細管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約 6%が代謝物 B として、3%が代謝物 A として排泄された。

リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった。

6. 薬物相互作用

(1) チトクローム P450 により代謝される薬物^{13～15)}

リネゾリドはヒトチトクローム P 450 (CYP) により代謝されないと考えられ、ヒト CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主に CYP2C9 によって代謝される(S)-ワルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。

【参考】リネゾリドは、動物実験（ラット）において（CYP）を誘導しなかった。

(2) 抗生物質（健康成人）（外国人データ）^{16,17)}

1) アズトレオナム：リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

2) ゲンタマイシン：リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

【臨床成績】

1. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症（外国人データ）¹⁸⁾

VRE 感染症あるいは VRE 感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量（600mg1 日 2 回）と低用量（200mg1 日 2 回）を比較する無作為化多施設二重盲検試験（投与期間 7～28 日）を行った。

この試験（注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験）における有効率は以下のとおりである。

疾患名	リネゾリド 600mg 1日2回 n/N (%)	対照薬 ^{注2)} 1日2回 n/N (%)
VRE 感染症 ^{注1)}	39/58 (67)	24/46 (52)
感染源不明の菌血症	5/10 (50)	2/7 (29)
皮膚・軟部組織感染症	9/13 (69)	5/5 (100)
尿路感染症	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/3 (67)	0/1 (0)
その他の感染症 ^{注3)}	11/13 (85)	5/13 (39)

注1) : *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* 等（適応は *Enterococcus faecium* のみ）。病原菌ごとの有効率は、600mg 投与群における *E. faecium* による感染症患者：38/57 (66.7%) , *E. faecalis* による感染症患者：3/4 (75%) , 200mg 投与群における *E. faecium* による感染症患者：24/45 (53.3%) , *E. faecalis* による感染症患者：0/2 (0.0%) であった（一部、両病原菌による感染症患者を含む）。

注2) : 対照薬はリネゾリド 200 mg : 本用量は承認された用量ではない。

注3) : 肝膿瘍、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺膿瘍、膵炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴う VRE 感染症に対する有効率は、600mg1 日 2 回投与で 59% (10/17), 200mg1 日 2 回投与で 29% (4/14) であった。

2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症^{19, 20)}

MRSA 感染症あるいは MRSA 感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験（投与期間 7～28 日）を行った。

投与終了時の有効率は以下のとおりである。

疾患名	n / N (有効率)
	投与終了時
敗血症	4/9
深在性皮膚感染症	1/1
慢性膿皮症	2/3
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	11/14 (78.6%)
肺炎	21/35 (60%)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌力^{19, 21)}

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) 及び MRSA に対するリネゾリドの MIC₉₀ 値は、いずれも $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の標準法に準ずる) であった。なお、*Enterococcus faecalis* は臨床経験が少ないため、適応外である。

(2) 感受性試験方法及び判定基準²²⁾

VRE 及び MRSA のうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、NCCLS の標準法に準ずる。

リネゾリドの感受性判定基準

病原菌	感受性判定基準					
	希釈法による最小発育 阻止濃度（ μ g/mL）			ディスク拡散法による 阻止円径（mm）		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp. ^{注)}	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	-	-	≥ 21	-	-

S：感受性，I：中等度耐性，R：耐性

注：E. faecium, E. faecalis, E. casseliflavus 等

2. 耐性 ²³⁾

(1)VRE 及び MRSA に対して，リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

(2)In vitro 試験において，*Staphylococcus aureus* 及び *Staphylococcus epidermidis* における自然発生変異の頻度は $10^{-8} \sim 10^{-11}$ であった。また，薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における *Enterococcus faecium* 及び *Enterococcus faecalis* を用いた 20 回の継代培養で，各々の菌種で MIC は 4μ g/mL から 8μ g/mL 及び 2μ g/mL から 64μ g/mL に感受性の低下が認められた。また，*Staphylococcus aureus* では 19 回の継代培養で， 4μ g/mL から $>64 \mu$ g/mL に感受性の低下が認められた。

3. 作用機序 ²⁴⁾

リネゾリドは細菌リボソームと結合し，翻訳過程の 70S 開始複合体の形成を妨げ，細菌の蛋白合成を阻害する。一方，ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず，作用機序は従来の抗菌薬と異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

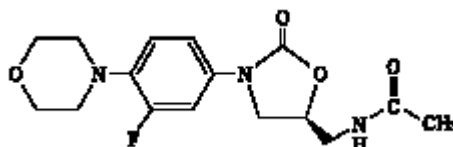
一般名：リネゾリド (linezolid)

化学名：(-)-N - [[(S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl] acetamide

分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

構造式：



性 状：白色～微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶解やすく，アセトニトリルにやや溶解やすく，ジクロロメタンにやや溶解にくく，エタノール（99.5）又は水に溶解にくく，ヘキサンにほとんど溶解しない。

【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。

【包装】

ザイボックス錠 600mg : 10 錠, 30 錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料.
- 2) 社内資料.
- 3) 社内資料.
- 4) 社内資料.
- 5) Brier, M. E.: Antimicrob. Agents Chemother. 47 (9) : 2775, 2003
- 6) 社内資料.
- 7) 社内資料.
- 8) Welshman, I. R. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 22 (3): 91, 2001
- 9) 社内資料.
- 10) 社内資料.
- 11) 社内資料.
- 12) 社内資料.
- 13) 社内資料.
- 14) 社内資料.
- 15) 社内資料.
- 16) 社内資料.
- 17) 社内資料.
- 18) 社内資料.
- 19) 社内資料.
- 20) 社内資料.
- 21) Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob, Agents Chemother. 40(7) : 1745, 1996
- 22) NCCLS Document M100-S14 24(1): 40-51+104-113, 2004
- 23) 社内資料.
- 24) Shinabarger, D. : Exp. Opin. Invest. Drugs 8(8) : 1195, 1999

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

ザイボックス[®]注射液 600mg

ファイザー株式会社

* * 200 ○ 年 ○ 月改訂（第 ○ 版）

* 200 ○ 年 ○ 月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 6 2 4 9

オキサゾリジノン系合成抗菌剤
指定医薬品，処方せん医薬品^注
ザイボックス[®]注射液 600mg
ZYVOX[®] Injection 600mg
リネゾリド注射液

貯 法：遮光，室温保存（凍結を避けること）

使用期限：2 年（最終年月をバッグ・外箱等に記載）

（取扱い上の注意参照）

承認番号	21300AMY00122
薬価収載	2001 年 6 月
販売開始	2001 年 5 月
効能追加	200 ○ 年 ○ 月

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 バッグ中：

成分	販売名 容量	ザイボックス注射液 600mg
		300mL
有効成分		リネゾリド 600 mg
添加物		ブドウ糖 15.072 g クエン酸ナトリウム 無水クエン酸 pH 調節剤

2. 性状

本剤は無色～黄色澄明の水性注射液で，その溶液の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	4.4～5.2
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）

【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】

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 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。[「薬効薬理」1.(2)の項参照]
 - (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。
2. 点滴静注，経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても，28 日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は 28 日を超えないことが望ましい。なお、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。[「重要な基本的注意」(3)の項参照]
3. グラム陰性菌等を含む複合感染症の場合，又はこれらの複合感染が疑われる場合は適切な薬剤との併用を行うこと。
4. 本剤は添加物としてブドウ糖 5%（1 バッグ 300mL 中，15.072g）を含有する。点滴静注する場合の速度は，10mL/kg/hr（ブドウ糖として 0.5g/kg/hr）以下とすること。
5. 注射剤から錠剤への切り替え
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 投与前に貧血，白血球減少症，汎血球減少症，血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者，骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者，感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた，あるいは，本剤と併用して投薬される患者，14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者 [「重要な基本的注意」(1)の項参照]
 - (2) 高度な腎機能障害のある患者 [「薬物動態」1.(2)の項参照]

(3) 授乳婦 [「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」(2)の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的実施し、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

特に投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた、あるいは、本剤と併用して投薬される患者、14 日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。

[「副作用」(1)の項参照]

(2)本剤の投与により、まれに発熱、腹痛、白血球増多、粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調、低蛋白血症等に陥り、特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となることがある。したがって本剤を投与する場合には、投与患者に対し、投与中又は投与後2～3週間までに腹痛、頻回な下痢があらわれた場合、直ちに医師に通知するよう注意すること。

また、偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。

(3)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り、さらに視力喪失に進行する可能性があるので観察を十分に行うこと。また、視力低下、色覚異常、霧視、視野欠損のような自覚症状があらわれた場合、直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[「副作用」(1)の2)の項参照]

(4)本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群が稀に報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）に十分注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、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など適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項参照]

(5) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (6) 抗菌薬の使用は、非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン作動薬 ドーパミン エピネフリン フェニルプロパノール アミン等	血圧上昇，動悸があらわれることがあるので，患者の状態を観察しながら，これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。
セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱，せん妄，情緒不安，振戦，潮紅，発汗，超高熱）があらわれるおそれがあるので，十分に注意すること。 <u>これらの徴候や症状が認められた場合には，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など適切な処置を行うこと。</u>	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。
チラミンを多く含有する 飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ^{注）}	血圧上昇，動悸があらわれることがあるので，本剤投与中には，チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取（1食あたりチラミン 100mg 以上）を避けさせること。	本剤は非選択的，可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。

注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g，ビール；1.1 mg/100mL，赤ワイン；0～2.5 mg/100mL

4. 副作用

国内で実施された2件の第Ⅲ相試験及び外国で実施された8件の第Ⅲ相対照薬比較試験（注射剤及び錠剤を用いた試験）における安全性評価対象例 2,467 例中，副作用の発現症例は 544 例（22.1％）であった。その主なものは，下痢 111 例（4.5％），悪心 76 例（3.1％），頭痛 46 例（1.9％），嘔吐 29 例（1.2％），肝機能検査値異常 28 例（1.1％），及び血小板減少症 28 例（1.1％）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **可逆的な貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髓抑制**：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髓抑制があらわれることがあるので，血液検査を定期的実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（臨床試験における発現頻度は，血小板減少症（1.1％），貧血(0.7％)，白血球減少症(0.4％)，汎血球減少症（0.2％）であった。）
- 2) **視神経症**（頻度不明）：視神経症があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック**（頻度不明），**アナフィラキシー様症状**（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **間質性肺炎**（0.1％未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腎不全**（0.2％）：クレアチニン上昇，BUN 上昇等を伴う腎不全があらわれることがある

ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1 ～ 5 %未満	0.1～ 1 %未満	0.1%未満	頻度不明
血液		好酸球増加症，好中球減少症	白血球増加症，血小板血症，紫斑	
代謝・栄養		アミラーゼ増加，高血糖， <u>低クロール血症</u> ，低ナトリウム血症，リパーゼ増加，CK (CPK)増加	脱水，痛風， <u>高カリウム血症</u> ， <u>低カリウム血症</u> ， <u>高尿酸血症</u> ， <u>低カルシウム血症</u> ， <u>代謝性アシドーシス</u> ，体重増加	乳酸アシドーシス ^{注1)}
神経		浮動性めまい， <u>回転性眩暈</u> ，感覚鈍麻，錯感覚，不眠症	痙攣，振戦，身震い，失見当識，一過性脳虚血発作，不安， <u>落ち着きのなさ</u> ，多幸症，幻覚，傾眠，昏睡，薬物依存	末梢神経障害
感覚器		霧視，耳鳴， <u>味覚倒錯</u>	眼の障害，視覚異常， <u>瞳孔反射障害</u> ，耳の障害，味覚消失	
循環器		高血圧， <u>動悸</u> ， <u>静脈炎</u>	<u>上室性期外収縮</u> ，QT 延長，低血圧，頻脈，血管拡張， <u>血栓性静脈炎</u>	
呼吸器			呼吸困難，咳嗽，喘鳴音，鼻出血，咽頭炎，気管炎， <u>気管支炎</u> ， <u>肺炎</u> ， <u>気胸</u> ， <u>胸水</u> ， <u>肺水腫</u>	
消化器	悪心，嘔吐，下痢	広汎性腹痛，限局性腹痛，口内乾燥，口渇感，舌障害，舌炎，舌変色，口内炎，口腔内カンジダ症， <u>食欲不振</u> ，消化不良，胃炎，軟便，便秘	腹部膨満，口腔病変，アフタ性口内炎，口腔内潰瘍，口唇炎，口腔内白斑症，歯の変色，食道炎，胃食道逆流，胃腸炎， <u>痙攣性イレウス</u> ， <u>小腸炎</u> ，消化管障害，食欲減退， <u>食欲亢進</u> ， <u>胃腸出血</u> ，メレナ，消化器カンジダ症，脾炎，便異常	
肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加，ALT (GPT)増加， <u>γ-GTP 増加</u>	LDH 増加， <u>ALP 増加</u> ， <u>ビリルビン血症</u> ， <u>肝疾患</u> ，肝炎	
皮膚		皮膚炎，真菌性皮膚炎，皮膚カンジダ症，適用部位以外のそう痒，発疹，斑状丘疹状皮疹，蕁麻疹	剥脱性皮膚炎，湿疹，クイんケ浮腫，紅斑，皮膚単純疱疹， <u>小胞水疱性皮疹</u> ，皮膚びらん，皮膚感染，適用部位以外の皮膚刺激	
筋・骨格			筋痛	
泌尿器・生殖器	膣カンジダ症	多尿，外陰陰障害， <u>膣炎</u> / 膣感染	<u>排尿困難</u> ，頻尿，白帯下， <u>膣分泌物</u> ，不正子宮出血， <u>膣痛</u> ， <u>陰茎感染</u>	
その他	頭痛	<u>アレルギー反応</u> ，悪寒， <u>発熱</u> ， <u>発汗</u> ， <u>疲労</u> ， <u>倦怠感</u> ， <u>その他の臨床検査値異常</u> ^{注2)} ， <u>限局性疼痛</u> ， <u>カンジダ症</u> ， <u>真菌感染</u> ， <u>微生物学的検査異常</u> ^{注3)} ， <u>注射部 / 血管カテーテル部疼痛</u> ， <u>注射部 / 血管カテ</u>	無力症，背部痛，粘膜障害，顔面浮腫，限局性浮腫， <u>末梢性浮腫</u> ， <u>全身性浮腫</u> ， <u>膿瘍</u> ， <u>腹部仙痛</u> ， <u>非全身性脱力</u> ， <u>光線過敏性反応</u> ， <u>評価不能の反応</u> ^{注4)} ， <u>注射部 / 血管カテーテル部浮腫</u> ， <u>注射部 / 血管カテーテル部そう痒感</u> ， <u>注射部</u>	血管浮腫

	1 ～ 5 %未満	0.1 ～ 1 %未満	0.1%未満	頻度不明
		ーテル部静脈炎 / 血栓性 静脈炎	/ 血管カテーテル部反応	

注 1): 本剤の投与中に嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合、アシドーシス、血中重炭酸塩減少の症状を観察すること。

注 2): 網状赤血球減少、網状赤血球増加、 β -HCG 増加、電解質異常

注 3): 検体からの真菌、細菌などの検出

注 4): 他の項目に分類できない副作用

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔比較試験等によるデータは得られていない。〕

（10 mg/kg を静脈内投与した小児患者の C_{max} については、625mg のリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが、小児の体重（kg）あたりの平均クリアランスは高く、見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。小児患者については、成人と同様の薬物動態を示すような用法・用量は確立されていない。）

7. 過量投与

(1) 症状

ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験（イヌ、ラット）において、ラットに自発運動低下と運動失調（投与量 3,000mg/kg/日）、イヌに嘔吐と振戦（投与量 2,000 mg/kg/日）があらわれた。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ系球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第 I 相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約 30%は、リネゾリド投与 3 時間後に始めた 3 時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。

8. 適用上の注意

本剤は用法・用量にしたがって、点滴静注のみに使用すること。本剤の使用に際しては、以下の点に注意すること。

(1) 投与前

- 1) 本剤は、調製不要の使い切りバッグであるので残液は使用しないこと。
- 2) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 3) 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 4) バッグを押すことにより液漏れの有無の確認を行うこと。液漏れが認められた場合には、

無菌性が損なわれている可能性があるため使用しないこと。

- 5) 投与は、バッグのゴム栓のついていないポートより行い、ゴム栓付きのポートは使用しないこと。
- 6) 本剤は、軟らかいバッグであるので、大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。
- 7) U字管連結は行わないこと。
- 8) バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。
- 9) 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。

(2) 配合変化

- 1) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。

アムホテリシン B、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、イセチオン酸ペンタミジン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、フェニトインナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソンナトリウム

- 2) 本剤を他の薬剤と併用投与する場合には、各薬剤の定められた用法・用量に従い、別々に投与すること。
- 3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤及び他の薬剤と配合変化を起こさない輸液（生理食塩液）を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

(3) 静脈内投与時

本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。

9. その他の注意

- (1) イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（0, 20, 40 及び 80mg/kg/日）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。
- (2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0, 2.5, 15 及び 50 mg/kg/日）において、高用量群に統計学的に有意差の認められない精子運動能の軽度低下が報告されている。
- (3) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0, 50 及び 100mg/kg/日, 9 週間投与）において、投与4週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復12週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人（外国人及び日本人データ）^{1）～3）}

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表1に要約する。

リネゾリド 600mg を 12 時間ごとに反復静脈内持続投与（30 分）した後のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（Cmin）は $3.68 \mu\text{g/mL}$ ，平均最高血漿中濃度（Cmax）は $15.1 \mu\text{g/mL}$ と計算され，反復静脈内持続投与後の血漿中濃度は適応菌種における MIC_{90} （ $4 \mu\text{g/mL}$ ）を概ね上回った。リネゾリド 625mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに反復静脈内持続投与した後の定常状態における血漿中濃度推移を図 1 に示す。

表 1 リネゾリドの薬物動態パラメータの平均（標準偏差，外国人）

投与量	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Cmin 注1) ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC 注2) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
600mg 静脈内 投与注3)						
単回投与	12.90 (1.60)	-	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
1 日 2 回 反復投与	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600mg 経口投 与（錠剤）						
単回投与	12.70 (3.96)	-	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
1 日 2 回 反復投与	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)

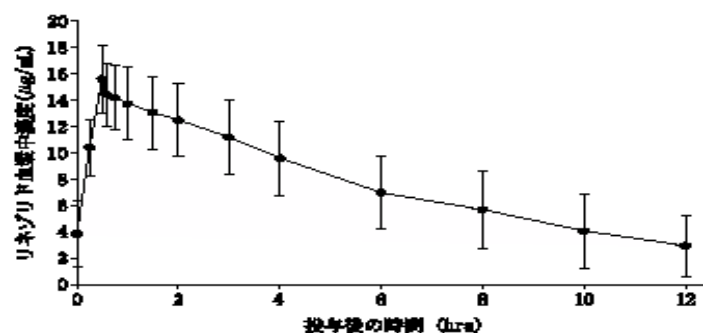
注 1) : Cmin = 反復投与時の最低血漿中濃度（投与後 12 時間値）

注 2) : 単回投与時の AUC = $\text{AUC}_{0-\infty}$ （0 時間から無限大までの AUC）

反復投与時の AUC = $\text{AUC}_{0-\tau}$ （0 時間から 12 時間（投与間隔）までの AUC）

注 3) : 625 mg 投与時の結果より換算し表示した。

図 1 リネゾリド 625mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに反復静脈内持続投与（30 分）した後の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，外国人，n=6）



なお，日本人健康成人にリネゾリド 600 mg 1 日 2 回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）については，Cmax は $19.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ ，AUC は $110.5 \pm 9.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ， $t_{1/2}$ は $5.3 \pm 0.6\text{h}$ であった。体重（kg）あたりの CL は $1.55 \pm 0.18 \text{ mL/min/kg}$ であり，欧米人の CL と同様な値を示した。

(2) 患者（外国人及び日本人データ）⁴⁾

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ，リネゾリドの薬物動態は，体重および年齢の影響を受け，体重 70 kg 年

年齢 40 歳，及び体重 40 kg 年齢 80 歳のそれぞれの患者にリネゾリド 1 時間の静脈内持続注入後における AUC はそれぞれ 241.3 及び 473.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ， C_{max} はそれぞれ 16.5 及び 30.1 $\mu\text{g/mL}$ ， $t_{1/2}$ は 6.9 および 8.2 h と推定されるが，この薬物動態の変化により，忍容性の範囲を超えることはないと考えられる。

(3) 腎機能障害患者（外国人データ）⁵⁾

腎機能障害により，リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし，2 種の主要代謝物，アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）については、腎機能障害の程度が高くなるに従い，AUC の増加がみられた（表 2）。腎機能障害により，リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず，腎機能障害患者において，投与量調節の必要はないものと考えられるが，主要代謝物の蓄積性については，臨床的に十分に検討されていない。したがって，高度の腎機能障害患者においては，慎重に投与すること。

血液透析によりリネゾリドと 2 種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において，リネゾリドを投与した 3 時間後から血液透析を開始したところ，投与量の約 30% が 3 時間の血液透析により消失した。このことから，血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

表 2 腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド 600mg を単回経口投与した後のリネゾリド，アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）の AUC 及び $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）

薬物動態 パラメータ	健康成人 CL _{CR} > 80 (mL/min)	中等度腎機能 障害患者 30 < CL _{CR} < 80 (mL/min)	重度腎機能 障害患者 10 < CL _{CR} < 30 (mL/min)	血液透析患者	
				非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t _{1/2} (h)	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物 A					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t _{1/2} (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	-	-
代謝物 B					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t _{1/2} (h)	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	-	-

- : 計算せず

(4) 肝機能障害患者（外国人データ）⁶⁾

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は，健康成人と比較し，変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

(5) 高齢者（外国人データ）⁷⁾

高齢者（65 歳以上の患者）におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人（患者）と同様であった。

(6)性差（健康成人）（外国人データ）⁷⁾

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを 600mg 単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性の方が男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる。

2. 吸収（健康成人）（外国人データ）⁸⁾

リネゾリドは、経口投与（錠剤）後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後 1～2 時間で到達し、生物学的利用率は約 100%であった。リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、Tmax は投与後 1.5 時間から 2.2 時間に遅れ、Cmax は約 17%減少したが、AUC は空腹時投与と同様の値を示した。

3. 分布（健康成人）（外国人データ）^{2,9,10)}

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合率は約 31%で、0.1～100 µg/mL の広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均 40～50L であった。健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は 1.2：1、汗中濃度と血漿中濃度は 0.55：1 であった。

4. 代謝¹¹⁾

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開環し 2 種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）が生成する。代謝物 B は、*in vitro* 試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる。

5. 排泄（健康成人）（外国人データ）¹²⁾

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約 65%を占めた。定常状態では、投与量の約 30%がリネゾリドとして、40%が代謝物 B として、10%が代謝物 A として尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス（平均 40mL/min）は糸球体ろ過速度よりも低く、尿細管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約 6%が代謝物 B として、3%が代謝物 A として排泄された。

リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった。

6. 薬物相互作用

(1)チトクローム P450 により代謝される薬物^{13～15)}

リネゾリドはヒトチトクローム P 450 (CYP) により代謝されないと考えられ、ヒト CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主に CYP2C9 によって代謝される(S)-ワルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。

[参考] リネゾリドは、動物実験（ラット）において CYP を誘導しなかった。

(2) 抗生物質（健康成人）（外国人データ）^{16,17)}

1) アズトレオナム：リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

2) ゲンタマイシン：リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

【臨床成績】

1. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症（外国人データ）¹⁸⁾

VRE 感染症あるいは VRE 感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量（600mg1 日 2 回）と低用量（200mg1 日 2 回）を比較する無作為化多施設二重盲検試験（投与期間 7～28 日）を行った。

この試験（注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験）における有効率は以下のとおりである。

疾患名	リネゾリド 600mg1 日 2 回 n/N (%)	対照薬 ^{注2)} 1 日 2 回 n/N (%)
VRE 感染症 ^{注1)}	39/58 (67)	24/46 (52)
感染源不明の菌血症	5/10 (50)	2/7 (29)
皮膚・軟部組織感染症	9/13 (69)	5/5 (100)
尿路感染症	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/3 (67)	0/1 (0)
その他の感染症 ^{注3)}	11/13 (85)	5/13 (39)

注 1) : *Enterococcus faecium* , *Enterococcus faecalis* 等（適応は *Enterococcus faecium* のみ）。病原菌ごとの有効率は、600mg 投与群における *E. faecium* による感染症患者：38/57（66.7%）、*E. faecalis* による感染症患者：3/4（75%）、200mg 投与群における *E. faecium* による感染症患者：24/45（53.3%）、*E. faecalis* による感染症患者：0/2（0.0%）であった（一部、両病原菌による感染症患者を含む）。

注 2) : 対照薬はリネゾリド 200 mg : 本用量は承認された用量ではない。

注 3) : 肝膿瘍、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺膿瘍、脾炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴う VRE 感染症に対する有効率は、600mg1 日 2 回投与で 59%（10/17）、200mg1 日 2 回投与で 29%（4/14）であった。

2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症^{19, 20)}

MRSA 感染症あるいは MRSA 感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験（投与期間 7～28 日）を行った。

投与終了時の有効率は以下のとおりである。

疾患名	n / N (有効率)
	投与終了時
敗血症	4/9
深在性皮膚感染症	1/1
慢性膿皮症	2/3
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	11/14 (78.6%)
肺炎	21/35 (60%)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌力^{19,21)}

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) 及び MRSA に対するリネゾリドの MIC₉₀ 値は、いずれも 4 µg/mL (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の標準法に準ずる) であった。なお、*Enterococcus faecalis* は臨床経験が少ないため、適応外である。

(2) 感受性試験方法及び判定基準²²⁾

VRE 及び MRSA のうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、NCCLS の標準法に準ずる。

リネゾリドの感受性判定基準

病原菌	感受性判定基準					
	希釈法による最小発育阻止濃度 (µg/mL)			ディスク拡散法による阻止円径 (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp. 注)	2	4	8	23	21-22	20
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	-	-	21	-	-

S：感受性，I：中等度耐性，R：耐性

注：E. *faecium*，E. *faecalis*，E. *casseliflavus* 等

2. 耐性²³⁾

(1)VRE 及び MRSA に対して、リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

(2)*In vitro* 試験において、*Staphylococcus aureus* 及び *Staphylococcus epidermidis* における自然発生変異の頻度は 10^{-8} ~ 10^{-11} であった。また、薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における *Enterococcus faecium* 及び *Enterococcus faecalis* を用いた 20 回の継代培養で、各々の菌種で MIC は 4 µg/mL から 8 µg/mL 及び 2 µg/mL から 64 µg/mL に感受性の低下が認められた。また、*Staphylococcus aureus* では 19 回の継代培養で、4 µg/mL から >64 µg/mL に感受性の低下が認められた。

3. 作用機序²⁴⁾

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の 70S 開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

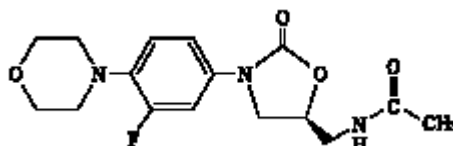
一般名：リネゾリド (linezolid)

化学名：(-)-N - [[(S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl] acetamide

分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

構造式：



性 状：白色～微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶けやすく，アセトニトリルにやや溶けやすく，ジクロロメタンにやや溶けにくく，エタノール（99.5）又は水に溶けにくく，ヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

製品の品質を保持するため，本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

【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。

【包装】

ザイボックス注射液 600mg ： 600 mg × 5 バッグ

【主要文献】

- 1) 社内資料．
- 2) 社内資料．
- 3) 社内資料．
- 4) 社内資料．
- 5) Brier, M. E.: Antimicrob. Agents Chemother. 47 (9) : 2775, 2003
- 6) 社内資料．
- 7) 社内資料．
- 8) Welshman, I. R. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 22 (3): 91, 2001
- 9) 社内資料．
- 10) 社内資料．
- 11) 社内資料．
- 12) 社内資料．
- 13) 社内資料．
- 14) 社内資料．

- 15) 社内資料 .
- 16) 社内資料 .
- 17) 社内資料 .
- 18) 社内資料 .
- 19) 社内資料 .
- 20) 社内資料 .
- 21) Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob, Agents Chemother. 40(7) : 1745, 1996
- 22) NCCLS Document M100-S14 24(1): 40-51+104-113, 2004
- 23) 社内資料 .
- 24) Shinabarger, D. : Exp. Opin. Invest. Drugs 8(8) : 1195, 1999

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7