

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景および概観

リネゾリドは、新しい作用機序を有するオキサゾリジノン系の抗菌薬であり、本邦では、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム (VRE) 感染症の適応を取得し、市販されている。

米国をはじめとする世界 63 カ国・地域で、リネゾリドは疑診例を含む好気性グラム陽性感受性菌感染症 (菌血症の併発を含む) の適応 (院内肺炎、市中肺炎、皮膚・軟部組織感染症) を取得している。

本邦では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対する効能追加の開発に関する治験相談を実施し、その結果を踏まえ、MRSA 感染症 (肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症) を対象とした臨床試験を 2 試験実施した (試験 M/1260/0073: 以下、試験 73、試験 M/1260/0067: 以下、試験 67)。

試験 73 は、塩酸バンコマイシン (以下、バンコマイシン) を対照とした多施設共同非盲検比較試験であり、本薬の日本人 MRSA 感染症患者における有効性および安全性を評価するための試験である。本試験は外国で実施されたメチシリン耐性ブドウ球菌種 (MRSS) 感染症患者におけるバンコマイシンとの非盲検比較試験 (M/1260/0031、以下、試験 31) を参考にデザインされた。

本邦でも外国試験と同様、MRSA 感染症治療薬としてバンコマイシンが汎用されていることから、試験デザインは試験 31 同様、バンコマイシンを対照薬として設定した。なお、本試験ではバンコマイシンと同程度の有効性が得られることを想定したが、バンコマイシンに対するリネゾリドの同等性または優越性を統計的に論証することは目的としなかった。

試験 67 は、MRSA 感染症標準療法 (バンコマイシン、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症例に対する多施設共同非盲検非対照試験である。本試験は、リネゾリドが MRSA 感染症に対して承認されるまで継続することとしたため、今回は中間成績を提示した。

これらの国内第 3 相試験 2 試験はいずれも評価資料とした。

外国第 3 相試験として、MRSS 感染症を対象とした試験 (試験 31)、および院内肺炎を対象とした試験 (M/1260/0048A、M/1260/0048、それぞれ^{注)}試験 48A および試験 48) があり、いずれの試験においても MRSA 感染症症例が多く含まれ、バンコマイシンを対照薬としていることから、有効性評価に際し、参考資料とした。

注) これら 2 試験の成績を併合して提示する場合は、試験 48A/48 と表示した。

外国試験を有効性の参考資料として含めた理由を下記に要約した。

・試験 73 は試験 31 を参考として計画され、リネゾリドの有効性とバンコマイシンの有効性を国内および外国の両試験で比較することができる。
・試験 31 の肺炎の組み入れ症例数〔リネゾリド群：5.0% (12/240)、ME-MRSA 集団 ^{a)} 〕は少ない。院内肺炎を対象とした試験 48A/48 も MRSA 肺炎例〔リネゾリド群：7.6% (40/524)、ME-MRSA 集団〕が多く組み入れられており、院内肺炎に対するリネゾリドの有効性を比較する際に試験 48A/48 も評価の参考となる。
・有効性評価に用いた各外国試験の投与量は、1 回 600 mg 1 日 2 回の固定で、国内試験と同様である（投与方法は静脈内投与から経口投与への切り替えを可能としたが、試験 48A/48 はバンコマイシンを対照とした二重盲検試験として実施したため、静脈内投与のみ行った）。
・機構相談の結果、本薬の有効性評価にあたり、外国試験成績を参考として用いることができるとの助言を受けた。
・MRSA に対するリネゾリドの感受性を比較した結果、MIC は国内と外国で同程度（MIC ₉₀ ：4 µg/mL）である。

a) 微生物学的評価可能集団（ME）のうち、原因菌が検出された MRSA 感染症の確定診断例

試験 31 および試験 48A/48 から MRSA 感染症に対する有効性成績をそれぞれ抽出し、試験 73 における MRSA 感染症に対する有効性成績と比較した。同一の治験実施計画書を用いた試験 48A および試験 48^{注)} は有効性成績を併合し、提示した。

外国試験の有効性成績を国内における評価に用いる際の各試験の類似性および相違を 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討に示した。

注) 試験 48A は 19■■年■■月から開始し、米国でのリネゾリドの申請のため、19■■年■■月に終了した。試験 48 は試験 48A と同一の治験実施計画にて 19■■年■■月から治験実施施設を拡大し、20■■年■■月まで実施した。

有効性評価に用いた第 3 相試験を、表 2.7.3.1 および表 23 に要約した。

表 23 有効性の評価に用いた試験の要約

	国内		外国	
試験№	試験 73	試験 67 ^{a)}	試験 31	試験 48A/48
評価 / 参考	評 価	評 価	参 考	参 考
対象疾患	MRSA 感染症	MRSA 感染症のうち、標準療法が無効であるか、あるいは標準療法に対して不耐容の患者	メチシリン耐性ブドウ球菌種 (MRSS) 感染症	院内肺炎
疾患領域	肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症	肺炎、皮膚・軟部組織感染、敗血症	肺炎、皮膚・軟部組織感染症、尿路感染症、右心内膜炎、菌血症	肺炎
主要目的	MRSA 感染症患者に対するリネゾリドの有効性、安全性および体内薬物動態の検討	標準療法が無効であるか、あるいは標準療法に対して不耐容の MRSA 感染症患者の治療におけるリネゾリドの有効性、安全性および忍容性を評価	MRSS 感染症治療におけるリネゾリドの有効性、安全性、ならびに忍容性をバンコマイシンと比較する	入院中の成人院内肺炎患者の治療におけるリネゾリドとバンコマイシン（それぞれ、アズトレオナム併用）の有効性、安全性、ならびに忍容性を比較する
試験デザイン	非盲検、無作為化	非盲検、非対照	非盲検、無作為化	二重盲検、無作為化
対照薬	バンコマイシン	なし	バンコマイシン	バンコマイシン

a) 2004 年 11 月の申請時には、2004 年 3 月 31 日までに組み入れられた症例を対象に中間成績を提示した。本試験は継続中であるため、さらに 2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業（修正・追記による問い合わせ）が終了した症例を対象に、再度中間成績を提示した。

有効性の主要評価試験とした国内試験 73 の主要有効性評価項目を表 24 に示した。

表 24 試験 73 の主要有効性評価

評価項目	臨床効果	微生物学的効果
評価集団	微生物学的評価可能集団（ME-MRSA）	微生物学的評価可能集団（ME-MRSA）
評価時期（算出パラメータ）	投与終了時（有効率） 追跡調査時（治癒率）	投与終了時（菌消失率） 追跡調査時（菌消失率）
評価者	治験依頼者	治験依頼者

有効性の評価では以下の3集団を特定した(図16)。

- (1) Intent-to-treat (ITT): 無作為化され、1回以上の治験薬投与を受けた全被験者
- (2) 臨床評価可能集団 (CE): 臨床評価不能に関する基準に該当しない ITT 集団

下記条件のいずれかを満たす場合、臨床評価不能例とみなした。

事前の抗菌薬の使用: 治験薬投与開始前に抗菌薬(併用可能薬は除く)の使用を開始し、投与中継続していた場合(治験薬投与開始当日にそれまでの抗菌薬使用を中止した場合は除外しないものとした)

不十分な投与: 2日間4回投与(不変/悪化の場合)または5日間10回投与(治癒の場合)の最小投与日数および回数を満たす前に治験薬投与を中止した被験者

治験薬の処方量の不遵守: 治験薬投与が処方量の80%を下回った場合

治験に影響を及ぼす可能性がある合併症に対する抗菌薬の併用: 治験薬の初回投与後から、追跡調査来院時の評価までの間のいずれかの時点で、有害事象または合併症に対して有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある併用抗菌薬を処方された場合(効果不十分のための併用抗菌薬療法の使用は、臨床評価可能患者集団からの除外理由とはならない)

ベースライン後に観察データなし: 追跡調査来院時の評価がない場合(判定不能は評価に含まれる)。治験責任医師による臨床効果が投与終了時点で不変/悪化であった場合または投与2日目から追跡調査解析最終日(含む)までの間のいずれかの時点で効果不十分のために抗菌薬を投与された場合を除く。

選択/除外基準を満たさない。

- (3) 微生物学的評価可能集団 (ME-MRSA): 微生物学的評価不能に関する基準に該当しない CE 集団

ベースライン時^{注)}に原因菌がない: ベースライン時点で血液またはその他の部位の培養から黄色ブドウ球菌が分離されない。

ベースライン時の原因菌が治験薬に耐性: ベースラインで検出された原因菌(MRSA)が、リネゾリドまたはバンコマイシンに耐性である。

注) 治験薬投与開始前 72 時間以内

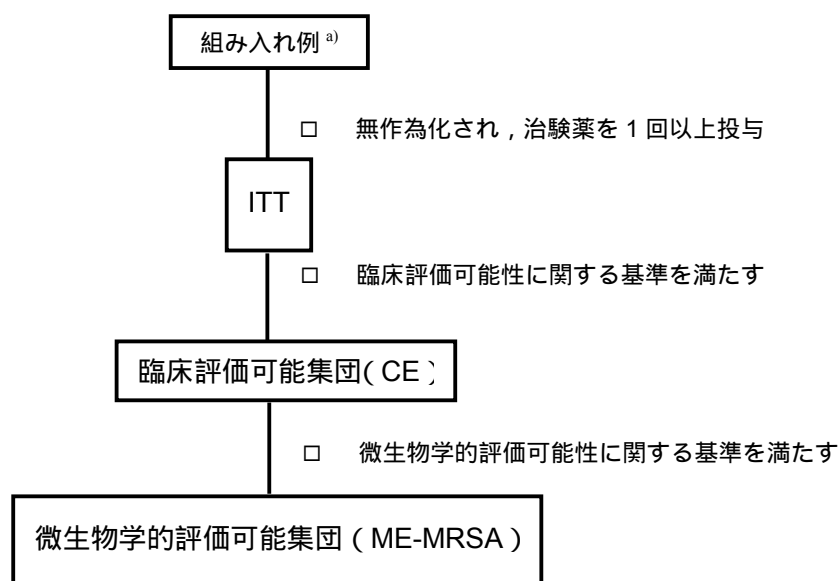


図 16 各解析対象集団への振り分け

a) 疑診例含む

試験 73 における主たる有効性評価集団は、MRSA 感染症の確定診断例に対する評価を行うため、ME-MRSA 集団を主要評価集団とした。

主たる有効性評価における評価項目は、臨床効果と原因菌に対する微生物学的効果とし、評価時期は、投与終了 (EOT) 時と追跡調査 (F-U) 時 (投与終了後 7~14 日) とした (図 17)。

EOT：本邦では既承認の MRSA 感染症治療薬等における臨床試験では、投与終了時に有効性の評価が行われている。本邦における他の抗菌薬との比較を容易とするために、投与終了時の評価を行うこととした。

F-U：一般に外国では、抗菌薬の有効性評価は、投与終了後の追跡調査時に行われている^{注)}。試験 31 との有効性の比較を行うため、追跡調査時 (投与終了後 7~14 日) の評価を行うこととした。

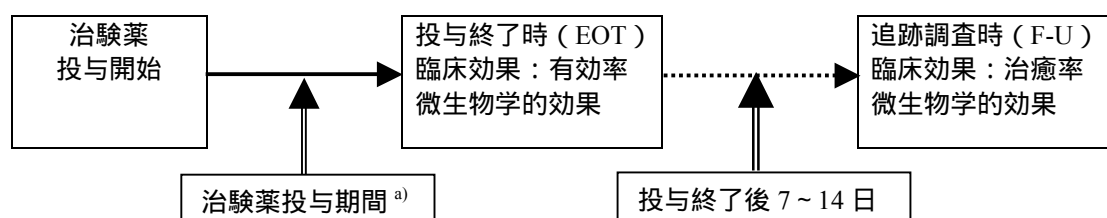


図 17 治験薬の有効性評価時期

a) 最低 7 日間、最長 28 日間とした。投与期間は肺炎、皮膚・軟部組織感染症の場合は 10~21 日間、敗血症は 10~28 日間とした。

注) 外国試験では、追跡調査時の評価は FDA ガイドラインに基づき設定された。

治験責任医師は EOT および F-U に、表 25 の基準に従い、臨床効果を評価した。

表 25 臨床的有効性（臨床効果）の評価

治癒	投与開始時と比較して臨床症状や感染症の消失が認められる。肺炎については、感染が原因と考えられる X 線または CT 像の異常が改善、または進行していないことが認められていなければならない。
改善 （投与終了時のみ）	投与開始時と比較して臨床症状感染徴候が、2 つ以上部分的でも改善している。肺炎については、感染が原因と考えられる X 線または CT 像の異常所見が改善、または進行していない。
不変 / 悪化	投与開始時の臨床症状や感染徴候が不変もしくは悪化している。肺炎については、投与開始時の感染が原因と考えられる X 線または CT 像の異常が悪化している。
判定不能	評価できない。

臨床効果の主要評価判定は治験依頼者判定とし、治験責任医師判定を基に、あらかじめ定められた基準（表 26）に従って行われた。EOT 判定は、「治癒」、「改善」、「不変/悪化」、「判定不能」、「欠測」の 5 項目とし、F-U 判定は、「治癒」、「不変/悪化」、「判定不能」、「欠測」の 4 項目とした。投与 2 日未満または投与 4 回未満であった場合、「欠測」とした。

表 26 治験依頼者による臨床効果判定基準

抗菌薬併用なし^{a)}の場合：

治験薬投与日数			
治験責任医師 による評価	≥5 日 および ≥10 回投与	2～4 日 および ≥4 回投与 または ≥5 日 および 4-9 回投与	<2 日 または <4 回投与
投与終了時			
治癒	治癒	欠測	欠測
改善	改善	欠測	欠測
不変/悪化	不変/悪化	不変/悪化	欠測
判定不能	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：判定不能	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：判定不能	欠測
欠測	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：欠測	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：欠測	欠測
追跡調査時			
治癒	治癒	欠測	欠測
改善	改善	欠測	欠測
不変/悪化	不変/悪化	不変/悪化	欠測
判定不能	治験依頼者の投与終了時評価が 不変/悪化，判定不能または欠測 ：不変/悪化 その他：判定不能	治験依頼者の投与終了時評価が 不変悪化，判定不能または欠測 ：不変/悪化 その他：判定不能	欠測
欠測	治験依頼者の投与終了時評価が 不変/悪化，判定不能または欠測： 不変/悪化 その他：判定不能	治験依頼者の投与終了時評価が 不変悪化，判定不能または欠測： 不変/悪化 その他：判定不能	欠測

a) 治験薬の効果不十分のために，MRSA に対して有効性が認められている抗菌薬（テイコブラニン，アルベカシン，バンコマイシンおよびリネゾリド）を併用していない，もしくは試験 2 日目より前または評価日翌日以降に使用していない。

抗菌薬併用^{b)}の場合：

治験薬投与日数			
治験責任医師 による評価	≥5 日 および ≥10 回投与	2～4 日 および ≥4 回投与 または ≥5 日 および 4-9 回投与	<2 日 または <4 回投与
投与終了時			
治癒	不変/悪化	不変/悪化	欠測
改善	不変/悪化	不変/悪化	欠測
不変/悪化	不変/悪化	不変/悪化	欠測
判定不能	不変/悪化	不変/悪化	欠測
欠測	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：欠測	治験責任医師の追跡調査時評価 が判定不能または欠測：不変/悪化 その他：欠測	欠測
追跡調査時			
治癒	不変/悪化	不変/悪化	欠測
改善	不変/悪化	不変/悪化	欠測
不変/悪化	不変/悪化	不変/悪化	欠測
判定不能	不変/悪化	不変/悪化	欠測
欠測	不変/悪化	不変/悪化	欠測

b) 治験薬の効果不十分のために，試験 2 日目から評価翌日までの間に MRSA に対して有効性が認められている抗菌薬（テイコブラニン，アルベカシン，バンコマイシンおよびリネゾリド）が使用された。

微生物学的効果の判定は、評価時期にかかわらず、「消失」、「存続」、「判定不能」、「欠測」の4項目とした（表 27）。微生物学的効果は、投与終了時および追跡調査時の原因菌の消長に、臨床効果を加味した（表 28）。

表 27 微生物学的効果

消失（確定）	投与終了時または追跡調査時の培養で原因菌が存在しない。
消失（推定）	治験依頼者が評価した臨床効果では治癒または改善であるが、投与終了時または追跡調査時に微生物学的データが得られていない。
存続（確定）	投与終了時または追跡調査時の培養でベースライン原因菌が存在する。
存続（推定）	治験依頼者が評価した臨床効果は不変/悪化であり、投与終了時または追跡調査時に微生物学的データが得られていない、または投与2日目（Day 2）から投与終了時または追跡調査時培養前までの間のいずれかの時点で効果不十分のため抗菌薬を使用した、または Day 2 から投与終了時または追跡調査時（当日を含む）までの間のいずれかの時点で培養結果がない。
判定不能	上記カテゴリーのいずれにも分類することができず、かつ、治験依頼者が評価した臨床効果が判定不能。
欠測	上記カテゴリーのいずれにも分類することができない。

表 28 微生物学的効果（投与終了時および追跡調査時）

臨床効果	微生物学的効果		
	ベースラインの原因菌あり	培養でベースラインの原因菌なし	データなし ^{a)}
治癒または改善	存続（確定）	消失（確定）	消失（推定）
不変/悪化	存続（確定）	消失（確定）	存続（推定）
判定不能	存続（確定）	消失（確定）	判定不能
欠測	存続（確定）	消失（確定）	欠測

a) 当該検体から微生物学的データが得られていない場合

表 29 に各試験共通（国内および外国）の有効性評価項目の算出方法を示した。

表 29 各有効性評価項目の算出方法

有効性評価項目	評価時期 ^{a)}	評価項目	算出方法
臨床効果	EOT	有効率	有効率 = $\frac{\text{改善} + \text{治癒}}{\text{改善} + \text{治癒} + \text{不変/悪化}}$
	F-U	治癒率	治癒率 = $\frac{\text{治癒}}{\text{治癒} + \text{不変/悪化}}$
微生物学的効果	EOT	菌消失率（確定および推定）	菌消失率 = $\frac{\text{ベースライン原因菌の消失数（確定および推定）}}{\text{ベースラインで同定された原因菌数}}$
	F-U	菌消失率（確定および推定）	菌消失率 = $\frac{\text{ベースライン原因菌の消失数（確定および推定）}}{\text{ベースラインで同定された原因菌数}}$

a) 臨床効果は各評価時期に治験責任医師および治験依頼者がそれぞれ判定を行った。

抗菌薬の使用は、投与開始前 24 時間は投与禁止とした。ただし、投与開始前 3 日以内に 24 時間を超える抗菌薬投与を受けている場合には、その抗菌薬が 72 時間以上投与され、かつ無効であることが確認されていること、または同定された原因菌がその抗菌薬に対して耐性を示すことが確認されていれば 24 時間を待たずに投与開始可能とした。抗 MRSA 薬は併用禁止とし、グラム陰性菌に対してアズトレオナムまたはゲンタマイシン（MRSA に感受性を持たないその他のアミノグリコシド系抗菌薬を含む）等を併用可能とした。

試験 73 における有効性解析対象集団の選定の経緯を図 18 に示した。

試験 73 では、試験実施期間中、治験調整医師および医学専門家を中心とした症例レビュー委員会を設置し、組み入れられた症例の妥当性の確認を行い、治験が適切に実施されているかどうか、および本治験が目的とした MRSA 感染症の確定診断例が 30 例以上集積^{注)}されたか、さらに治験責任医師による臨床効果判定の妥当性について助言を得た。

最終症例組み入れおよびデータクリーンアップ終了後、全ての統計解析の実施に先立ち、最終的な有効性解析対象集団の選定および治験依頼者の有効性評価（臨床効果、微生物学的効果）の確定を行った。なお、これらの作業は、偏りを最小にするため、盲検下で実施した（試験 73 総括報告書 付録 7）。

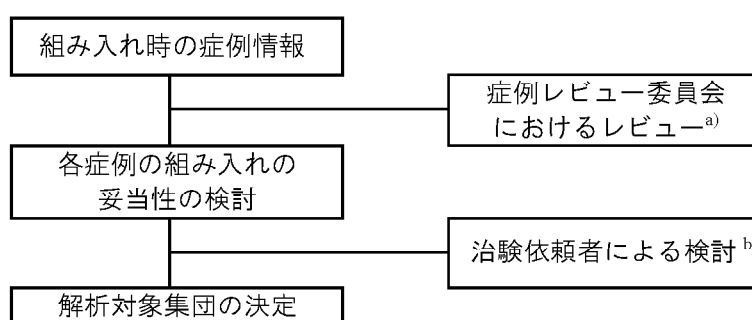


図 18 試験 73 における有効性解析対象集団の選定および臨床効果確定の経緯

- a) 治験実施計画書における選択・除外基準の確認および原因菌確認のための助言
b) 盲検下で実施した。

2.7.3 項（2.7.3.2 項を除く）では有効性評価成績をベースラインにおいて MRSA が同定された ME 集団、すなわち ME-MRSA 集団の成績として提示した。また、本資料では治験依頼者判定を提示したが、中間成績である試験 67 の臨床効果は、治験責任医師判定を提示した。

注) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談（個別相談）において「

」との助言を受けた（第 5 部参照）。

MRSA 感染症に対する申請効能・効果の裏付けとなった試験および参考にした試験を表 30 に示した。

表 30 申請効能・効果（MRSA 感染症）を評価した試験

治療領域	国内試験 （評価資料）	外国試験 （参考資料）
肺炎	試験 73	試験 31，試験 48A/48
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	試験 73	試験 31 ^{a)}
敗血症	試験 73	試験 31 ^{b)}

a) 慢性膿皮症は含まない。

b) 菌血症のデータ。

有効率，治癒率および菌消失率の表示は，分数での表記（n/N）とし，評価対象例数が 6 例以上の場合のみ百分率（％）を表記した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本邦で実施した MRSA 感染症を対象とした試験 73 および試験 67 の試験結果の要約を示す。また、参考とした外国試験成績（試験 31，試験 48A および試験 48）の要約も示す。

有効性の評価資料とした試験 73 の症例一覧表については、5.3.7 項に添付した。

2.7.3.2.1 MRSA 感染症に対する国内第 3 相試験：試験№ M/1260/0073（試験 73）

本試験は、MRSA 感染症（肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症）を対象に、リネゾリドを静脈内投与および経口投与したときの有効性（臨床的および微生物学的）、安全性ならびに薬物動態を検討することを目的とする多施設共同非盲検比較対照試験である。

被験者は、感染症ごとにリネゾリド群：バンコマイシン群が 2：1 になるよう動的に割付けられた。リネゾリド 1 回 600 mg，1 日 2 回（12 時間間隔）を点滴静注し、最低 3 日間の静脈内投与後、経口投与可能と医師が判断した場合、1 回 600 mg，1 日 2 回（12 時間間隔）の経口（錠剤）投与に変更可能とした。バンコマイシンは添付文書の用法・用量に則り、1 日 2 g を 2～4 回に分割して点滴静注した（必要に応じ用量・投与間隔の調節可）。本試験はベースライン、投与開始 3，7，14，21 日目、投与終了（EOT）時および追跡調査（F-U）時に評価・観察を行った。有効性および安全性（有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査）は治験期間を通して評価した。

登録された計 154 例のうち、101 例がリネゾリド群、53 例がバンコマイシン群に無作為に割付けられ、リネゾリド群 100 例、バンコマイシン群 51 例に治験薬が投与された。リネゾリド群、バンコマイシン群の微生物学的評価可能集団（ME-MRSA）はそれぞれ 62 例および 30 例であった。ITT 集団の投与中止の内訳は、リネゾリド群で有害事象 27.0%（27/100）、効果不十分 2.0%（2/100）であり、バンコマイシン群では有害事象 21.6%（11/51）、効果不十分 13.7%（7/51）、同意撤回 2.0%（1/51）であった。両投与群で有害事象による投与中止例の頻度は同程度であったが、バンコマイシン群では効果不十分による投与中止例が多かった。

ベースライン時の平均体重および年齢・性別の分布は、両投与群で統計的な有意差は認められなかった（年齢： $p=0.7370$ ，一元配置 ANOVA，性別： $p=0.9404$ ， χ^2 検定）。平均年齢（標準偏差）はリネゾリド群 68.4 ± 16.4 歳（範囲：22～95 歳）、バンコマイシン群 67.5 ± 16.3 歳（範囲：24～96 歳）であった。MRSA 感染症（肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症）の内訳は、リネゾリド群とバンコマイシン群で同様であった。

治験依頼者判定による臨床効果（投与終了時：有効率，追跡調査時：治癒率，ME-MRSA 集団）を表 31 に示した。有効率は、リネゾリド群では 62.9%（39/62）、バンコマイシン群では 50.0%（15/30）であり、リネゾリド群の有効率はバンコマイシン群と比較して高かった。治癒率は、リネゾリド群では 36.7%（22/60）、バンコマイシン群では 36.7%（11/30）であり、両群の治癒率は同程度であった。

ITT 集団および臨床評価可能集団の結果においても ME-MRSA 集団の結果と大きく異なることはなかった。

全症例の症例経過表を 2.7.3.6 項付録に添付した。

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

評価項目		リネゾリド		バンコマイシン		p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)} (%)
		n/N	%	n/N	%		
投与終了時							
有効率	有効 ^{c)} /評価例数 ^{d)}	39/62	62.9	15/30	50.0	0.2387	-8.7, 34.5
追跡調査時							
治癒率	治癒/評価例数 ^{d)}	22/60	36.7	11/30	36.7	1.0000	-21.1, 21.1

a) χ^2 検定による p 値を示す。

総括報告書 Table 6.1.4 を改変

b) 治癒率または有効率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

c) 改善と治癒の和を有効とした。

d) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

MRSA 感染症の診断名別臨床効果を表 32 に示した。

リネゾリド群の診断名別臨床効果は，肺炎では有効率 60.0% (21/35)，治癒率 32.4% (11/34)，皮膚・軟部組織感染症では有効率 77.8% (14/18)，治癒率 52.9% (9/17)，敗血症では有効率 44.4% (4/9)，治癒率 22.2% (2/9) であった。

バンコマイシン群の診断名別臨床効果は，肺炎では有効率 47.4% (9/19)，治癒率 31.6% (6/19)，皮膚・軟部組織感染症では有効率 60.0% (6/10)，治癒率 50.0% (5/10)，敗血症 (1 例) では EOT および F-U の評価はともに「不変/悪化」であった。

肺炎，皮膚・軟部組織感染症，敗血症に対するリネゾリドの臨床効果は，有効率ではバンコマイシン群と比較して高く，治癒率ではバンコマイシンと同程度であった。

表 32 試験 73 における診断名別臨床効果：治験依頼者判定，ME-MRSA 集団

肺炎：

	リネゾリド n/N (%)	バンコマイシン n/N (%)	p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)}
投与終了時				
有効率	21/35 (60.0)	9/19 (47.4)	0.3724	[-15.1, 40.3]
追跡調査時				
治癒率	11/34 (32.4)	6/19 (31.6)	0.9538	[-25.4, 26.9]

皮膚・軟部組織感染症：

投与終了時				
有効率	14/18 (77.8)	6/10 (60.0)	0.3184	[-18.2, 53.7]
追跡調査時				
治癒率	9/17 (52.9)	5/10 (50.0)	0.8826	[-36.1, 42.0]

敗血症：

投与終了時				
有効率	4/9 (44.4)	0/1	NA	NA
追跡調査時				
治癒率	2/9 (22.2)	0/1	NA	NA

NA: Not Applicable

総括報告書 Table 6.1.4 より引用

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 治癒率または有効率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

微生物学的効果（菌消失率）を表 33 に示した。EOT の菌消失率は、リネゾリド群では 79.0%（49/62）、バンコマイシン群では 30.0%（9/30）であった。F-U の菌消失率は、リネゾリド群では 46.8%（29/62）、バンコマイシン群では 36.7%（11/30）であった。EOT の菌消失率は、リネゾリド群ではバンコマイシン群と比較して統計的に有意に高かった（ $p < 0.0001$, χ^2 検定）。

表 33 微生物学的効果：MRSA 菌消失率^{a)}（ME-MRSA 集団）

	リネゾリド	バンコマイシン	p 値 ^{b)}	95% CI ^{c)}
	n/N (%)	n/N (%)		
投与終了時	49/62(79.0)	9/30(30.0)	<0.0001	29.8, 68.3
追跡調査時	29/62(46.8)	11/30(36.7)	0.3593	-11.1, 31.4

a) 消失（確定）および消失（推定）

総括報告書 7.3.1.2 項 Table 34 より引用

b) χ^2 検定による p 値を示す。

c) 菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

n/N = 消失数/評価数

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、リネゾリド群 90.0%（90/100）、バンコマイシン群 84.3%（43/51）に認められ、重症度は多くの事象において軽度から中等度であった。因果関係を否定できない有害事象は、リネゾリド群 55.0%（55/100）およびバンコマイシン群 43.1%（22/51）に認められ、リネゾリド群で認められた主なものは血小板減少症（19.0%）、貧血（13.0%）、下痢（10.0%）であった。

重篤な有害事象は、リネゾリド群で 19.0%（19/100）、バンコマイシン群で 13.7%（7/51）に認められた。死亡例はリネゾリド群 13 例（13.0%）およびバンコマイシン群 7 例（13.7%）であった。

臨床検査値異常が認められた主な項目は、リネゾリド群でヘモグロビン量（減少）、ヘマトクリット値（低下）、赤血球（減少）および血小板（減少）、白血球（増加）、好中球（増加）であった。バンコマイシン群ではヘモグロビン（減少）、ヘマトクリット値（低下）、赤血球（減少）、血小板（増加）および白血球（増加）であった。

その他の臨床検査値、身体所見、バイタルサインに及ぼす影響は、投与群間で同様であり、臨床的に意味のある変動はみられなかった。治験薬以外の抗菌薬およびその他の併用薬の使用状況も両投与群間で同様であった。また、MAO 阻害作用に起因する薬物相互作用は認められなかった。

2.7.3.2.2 標準療法で治療が困難な MRSA 感染症患者を対象とした国内第 3 相試験：

試験№ M/1260/0067（試験 67） 中間成績

本試験は MRSA 感染症に対する標準療法（バンコマイシン，テイコプラニン，アルベカシン）が無効あるいは標準療法に不耐容を示す MRSA 感染症患者において，リネゾリドの静脈内投与および経口投与したときの有効性（臨床的および微生物学的），安全性，ならびに忍容性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験である。

年齢 16 歳以上の患者を対象とし，リネゾリド（1 回 600 mg，12 時間ごと）を 7～28 日間反復投与とした。リネゾリドは静脈内投与から開始し，治験責任医師の判断で途中からリネゾリド（1 回 600 mg，12 時間ごと）の経口投与への変更を可能とした。

2004 年 11 月の申請時には，2004 年 3 月 31 日までに組み入れられた症例を対象に，中間成績を提示した。2004 年 3 月 31 日までに計 9 例の被験者が登録され，治験薬が投与された。

症例の内訳を表 34 に示した。治験薬の投与理由は，「標準薬が無効」が 3 例（バンコマイシン無効 1 例，アルベカシン無効 1 例，アルベカシンおよびバンコマイシン無効 1 例），「標準薬治療に不耐容」が 6 例（バンコマイシンによる腎毒性：4 例，バンコマイシンによる肝障害 1 例，アルベカシンによる腎機能障害 1 例，注射剤投与不可：1 例）であった。MRSA 感染症の内訳は敗血症 4 例，皮膚・軟部組織感染症 1 例，肺炎 4 例であった。有害事象のため，1 例が投与中止となった。

表 34 症例の要約

症例番号	年齢(歳)	体重(kg)	性別	MRSA 感染症	投与経路	投与期間(日)	治験薬投与の理由
67-01	76	45.0	女	敗血症	静注	29	標準療法(バンコマイシン)に不耐容
67-02	74	不明	男	敗血症	経口	7	標準療法(バンコマイシン)に不耐容
67-03	26	38.0	女	皮膚・軟部組織感染症	静注	4	標準療法(バンコマイシン)に不耐容
67-04	83	44.0	男	肺炎	静注	7	標準療法(アルベカシン)に不耐容
67-05	74	49.2	男	敗血症	切替	14	標準療法(バンコマイシン)に無効
67-06	54	77.4	男	肺炎	静注	15	標準療法(バンコマイシン)に不耐容
67-07	70	58.6	女	肺炎	切替	8	標準療法(バンコマイシン)に不耐容
67-08	75	40.0	女	敗血症	静注	15	標準療法(アルベカシン)に無効
67-09	76	44.6	男	肺炎	静注	7	標準療法(アルベカシンおよびバンコマイシン)に無効

治験責任医師による判定において，臨床効果の内訳は EOT で「治癒」2 例，「改善」5 例，「不変/悪化」1 例，「判定不能」1 例であり，F-U では「治癒」5 例，「不変/悪化」2 例，「判定不能」2 例であった（表 35）。

表 35 治験責任医師による臨床効果：試験 67

組み入れ理由	標準療法無効	標準療法不耐容
例数	3	6
EOT		
有効（治癒 + 改善）	3	4
治癒	2	0
改善	1	4
不変/悪化	0	1
判定不能	0	1
F-U		
治癒	3	2
不変/悪化	0	2
判定不能	0	2

因果関係を問わない有害事象は、9 例中 8 例に 40 件、因果関係を否定できない有害事象は 9 例中 4 例、14 件に認められた。因果関係を否定できない有害事象は、血小板減少症（軽度）が 3 件、網状赤血球減少（軽度）が 2 件、貧血（高度）、リパーゼ増加（軽度）、ALP 増加（軽度）、局所疼痛（軽度）、嘔吐（軽度）、 γ -GTP 増加（軽度）、白血球減少症（軽度）、貧血（軽度）および電解質異常（軽度）が各 1 件認められた。因果関係を否定できない貧血により 1 例（67-06）が投与中止となったが、人赤血球濃厚液の投与により回復した（後述）。

本試験の調査期間内に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、1 例に貧血が認められた。本症例（67-06）は治験薬投与開始前から成人呼吸窮迫症候群、敗血症を引き起こしており、貧血が進行していたが、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。この有害事象は、人赤血球濃厚液投与により回復した。

さらに 2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業（修正・追記による問い合わせ）が終了した症例を対象に、再度中間成績を提示した。

2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業（修正・追記による問い合わせ）が終了した 22 例の内訳を表 34-1 に示した。治験薬の投与理由は、「標準薬が無効」が 11 例、「標準薬治療に不耐容」が 10 例、「標準薬が無効」および「標準薬治療に不耐容」が 1 例であった。MRSA 感染症の内訳は敗血症 7 例、皮膚・軟部組織感染症 7 例、肺炎 8 例であった。有害事象のため、4 例が投与中止となった。

表 34-1 症例の要約

症例 番号	年齢 (歳)	体重 (kg)	性別	MRSA 感染症	投与 経路	投与期間 (日)	治験薬投与の理由
67-01	76	45.0	女	敗血症	静注	29	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-02	74	不明	男	敗血症	経口	7	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-03	26	38.0	女	皮膚・軟部組織 感染症	静注	4	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-04	83	44.0	男	肺炎	静注	7	標準療法（アルベカシン）に不耐容
67-05	74	49.2	男	敗血症	切替	14	標準療法（バンコマイシン）に無効
67-06	54	77.4	男	肺炎	静注	15	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-07	70	58.6	女	肺炎	切替	8	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-08	75	40.0	女	敗血症	静注	15	標準療法（アルベカシン）に無効
67-09	76	44.6	男	肺炎	静注	7	標準療法（アルベカシンおよびバンコマイ シン）に無効
67-10	81	58.5	男	肺炎	静注	15	標準療法（ミノサイクリン）に不耐容 ^{a)}
67-11	77	46.6	男	皮膚・軟部組織 感染症	静注	5	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-12	71	64.0	男	肺炎	静注	10	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-13	26	33.6	女	皮膚・軟部組織 感染症	静注	18	標準療法（バンコマイシン）に不耐容およ び標準療法（アルベカシン）が無効
67-14	54	64.0	男	敗血症	静注	21	標準療法（アルベカシン）が無効
67-15	27	67.6	男	皮膚・軟部組織 感染症	切替	25	標準療法（バンコマイシン）に無効
67-16	53	66.0	男	皮膚・軟部組織 感染症	切替	14	標準療法（バンコマイシン）に不耐容
67-17	58	71.0	男	敗血症	切替	14	標準療法（テイコブラニン）が無効
67-18	28	40.8	女	皮膚・軟部組織 感染症	静注	11	標準療法（アルベカシン、テイコブラニン、 バンコマイシン）が無効
67-19	32	55.2	男	皮膚・軟部組織 感染症	切替	19	標準療法（アルベカシン、テイコブラニン） が無効
67-20	71	41.3	女	肺炎	静注	17	標準療法（バンコマイシン）が無効
67-21	41	50.9	男	敗血症	静注	14	標準療法（バンコマイシン）が無効
67-22	75	72.0	男	肺炎	静注	15	標準療法（バンコマイシン）が無効

a) ミノサイクリン無効例であり、腎機能障害のためバンコマイシンおよびアルベカシンによる治療が困難

治験責任医師判定による臨床効果における EOT の有効率は 85.7%〔18/21, 内訳:「治癒」5 例, 「改善」13 例, 「不変/悪化」3 例, 「判定不能」1 例〕であり, F-U の治癒率は 81.3%〔13/16, 内訳:「治癒」13 例, 「不変/悪化」3 例, 「判定不能」5 例, 「欠測」1 例〕であった（表 35-1 参照）。

表 35-1 治験責任医師による臨床効果^{a)}: 試験 67

組み入れ理由	標準療法無効	標準療法不耐容	標準療法無効 および不耐容	合計
例数	11	10	1	22
EOT				
有効（治癒 + 改善）	10	7	1	18
治癒	4	1	0	5
改善	6	6	1	13
不変/悪化	1	2	0	3
判定不能	0	1	0	1
F-U				
治癒	9	4	0	13
不変/悪化	0	3	0	3
判定不能	1	3	1	5
欠測	1	0	0	1

a) 2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業（修正・追記による問い合わせ）が終了した 22 例の成績

因果関係を問わない有害事象は、22 例中 21 例（95.5%）に 99 件、因果関係を否定できない有害事象は 22 例中 15 例（68.2%）に 50 件認められた。因果関係を否定できない有害事象のうち、2 例以上に認められたものは、血小板減少症が 7 例、その他の臨床検査値異常が 6 例（7 件）、貧血が 5 例、リパーゼ増加が 4 例、悪心および嘔吐が各 3 例、ならびに γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加、アミラーゼ増加、肝機能検査値異常、食欲不振、白血球減少症および汎血球減少症が各 2 例であった。因果関係を否定できない主な有害事象は、血液・リンパ系の有害事象であり、いずれも回復した。有害事象による投与中止例は 22 例中 4 例に認められた。因果関係を否定できない有害事象による投与中止例は 3 例に認められ、貧血により投与中止となった症例では、人赤血球濃厚液の投与により回復し、食欲不振、失見当識および悪心により投与中止となった症例および血小板減少症により投与中止となった症例においても投与中止後回復した。

重篤な有害事象は 3 例（貧血、心内膜炎、膀胱癌・腸穿孔各 1 例）に認められた。1 例は死亡例（膀胱癌・腸穿孔）であり、他の 1 例（67-06）は「貧血の悪化」^{注）}として報告され、治験薬との因果関係を否定できないと判定された。なお、1 例に認められた心内膜炎は、治験薬との因果関係を否定された。

以上の中間成績から、標準療法が無効あるいは標準療法に不耐容を示す MRSA 感染症患者において、本薬の有効性（臨床的効果）が示唆された。また、リネゾリドの安全性および忍容性は特に問題は認められなかった。

注）医師報告用語

2.7.3.2.3 外国試験（参考資料）

2.7.3.2.3.1 メチシリン耐性ブドウ球菌種（MRSS）感染症に対する第3相試験：
試験№ M/1260/0031（試験31）

本試験はMRSS感染症患者を対象に、リネゾリドを静脈内投与および経口投与したときの有効性、安全性、ならびに忍容性をバンコマイシンと比較することを目的とした多国間・多施設共同無作為化非盲検比較対照試験である。

年齢13歳以上の患者を対象とし、下記の投与のいずれかに1:1の割合で無作為に割付け、治験薬を7～28日間反復投与した。

- リネゾリド(1回600mg,12時間ごと)の静脈内投与,あるいは途中からリネゾリド(600mg,12時間ごと)の経口投与へ変更して投与
- バンコマイシン(原則として1回1g,12時間ごと)の静脈内投与

合計529例が登録され、そのうち243例がリネゾリド群、225例がバンコマイシン群に無作為に割付けられた。なお、51例がバンコマイシンからリネゾリドへ切り替える群^{注)}に割付けられ、これらの被験者については治験を中止したため、解析から除外した。リネゾリド群、バンコマイシン群のITT集団はそれぞれ240例、220例であった。リネゾリド群、バンコマイシン群の臨床評価可能集団(CE)はそれぞれ124例、130例、微生物学的評価可能集団(ME)はそれぞれ64例、70例であった。ITT集団のうち、リネゾリド群78例(32.5%)、バンコマイシン群69例(31.4%)が治験薬の投与を中止した。また、死亡のため試験を中止した被験者はリネゾリド群16例(6.7%)、バンコマイシン群13例(5.9%)であった。

ITT集団におけるMRSS感染症の内訳を表36に示した。感染症の内訳では、皮膚・軟部組織感染症がリネゾリド群、バンコマイシン群ともに最も多かった。

表36 MRSS感染症の内訳：ITT集団

感染症	リネゾリド N=240	バンコマイシン N=220
肺炎	50 (20.8)	49 (22.3)
皮膚・軟部組織感染症	122 (50.8)	108 (49.1)
尿路感染症	12 (5.0)	15 (6.8)
その他	30 (12.5)	23 (10.5)

(%) 総括報告書 10.2.6.7 項 Table 23 より引用

ベースライン時の平均体重および人種別・性別・地域別の被験者背景の分布は、両投与群で同様であった。平均年齢(標準偏差)はリネゾリド群63.9±16.1歳、バンコマイシン群59.8±20.2

注) 本治験は、当初、3群[リネゾリド群、バンコマイシン群、バンコマイシンからリネゾリドへ切り替える群(バンコマイシン1gの12時間ごと静脈内投与からリネゾリド600mgの12時間ごと経口投与へ切り替える群)]の比較試験であったが、治験デザインを簡略化するため、治験実施計画書を変更し、バンコマイシンからリネゾリドへ切り替える群を削除し、2群の比較試験とした。そのため、治験実施計画書変更前までに、バンコマイシンからリネゾリドへ切り替える群へ割付けられた被験者は解析対象集団から除外した。(総括報告書9.9項より引用)

歳であり、投与群間に統計的有意差が認められた（一元配置 ANOVA： $p=0.0157$ ）。

表 37 に追跡調査時の治験責任医師による臨床効果、治験依頼者による臨床効果、微生物学的効果、および全般的効果を示した。臨床効果は CE 集団を、微生物学的効果および全般的効果^{注)}は、ME 集団を主要評価集団とした。

CE 集団における臨床効果は治験責任医師判定でリネゾリド群 94.2% (97/103)、バンコマイシン群 87.3% (96/110)、治験依頼者による判定ではリネゾリド群 77.0% (94/122)、バンコマイシン群 74.4% (87/117) であった。ME 集団における菌消失率は、リネゾリド群 59.4% (38/64)、バンコマイシン群 64.2% (43/67) であり、全般的効果の評価では、リネゾリド群 57.8% (37/64)、バンコマイシン群 60.9% (39/64) の治癒率であった。

肺炎、皮膚・軟部組織感染症、尿路感染症、その他、感染源不明の菌血症を含む MRSA 感染症およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) 感染症の治療におけるすべての有効性の評価項目にてリネゾリドとバンコマイシンは同様の結果であった。

表 37 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 ^{c)}	リネゾリド		バンコマイシン		p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)} (%)
			n/N	%	n/N	%		
臨床効果 ^{d)}	治験責任医師	治癒率	97/103	94.2	96/110	87.3	0.0844	-0.8, 14.6
	治験依頼者	治癒率	94/122	77.0	87/117	74.4	0.6277	-8.2, 13.6
微生物学的効果 ^{e)}		菌消失率	38/64	59.4	43/67	64.2	0.5715	-21.4, 11.8
全般的効果 ^{e)}		治癒率	37/64	57.8	39/64	60.9	0.7189	-20.1, 13.9

総括報告書 10.4.1.1 項 Table 28, 10.4.1.2 項 Table 30, 10.4.1.3 項 Table 34 および 10.4.1.4 項 Table 35 を改変

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 治癒率または菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

c) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

d) 臨床評価可能集団 (CE)

e) 微生物学的評価可能集団 (ME)

表 38 に主な原因菌別の菌消失率を示した。リネゾリドの MRSA に対する菌消失率は、バンコマイシンと同程度であった。

表 38 主な原因菌の菌消失率^{a)} (追跡調査時): ME 集団

原因菌	リネゾリド	バンコマイシン	p 値 ^{b)}	95% CI ^{c)}
	n/N (%)	n/N (%)		
MRSA	34/56 (60.7)	36/57 (63.2)	0.7891	-20.3, 15.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5/8 (62.5)	7/9 (77.8)	0.4902	-58.4, 27.9
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1/2	1/3	0.7094	-70.8, 100.0

n/N = 消失数/評価数

総括報告書 10.4.2 項 Table 37 より引用

a) 消失 (確定) および消失 (推定)

b) χ^2 検定による p 値を示す。

c) 菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、リネゾリド群 68.3% (164/240) およびバンコマイシ

注) 全般的効果は治験依頼者による臨床効果および微生物学的効果に基づき判定を行った。

ン群 61.8% (136/220) であり、投与群間で差はなかった ($p=0.1428$, χ^2 検定)。因果関係を否定できない有害事象の発現率は、リネゾリド群では 18.3% (44/240) およびバンコマイシン群では 8.2% (18/220) であり、リネゾリド群はバンコマイシン群に比べ有意に高かった ($p=0.0014$, χ^2 検定)。しかし、治験薬の投与中止に至った、因果関係を否定できない有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止の理由となった有害事象の発現率は、リネゾリド群で 4.2% (10/240)、バンコマイシン群で 4.5% (10/220) であった。重篤な有害事象はリネゾリド群 64 例 (26.7%)、バンコマイシン群 56 例 (25.5%)、死亡はそれぞれ 40 例 (16.7%) および 30 例 (13.6%) であり両群に有意差はみられなかった (それぞれ $p=0.7674$, $p=0.3661$, χ^2 検定)。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、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.3.2.3.2 院内肺炎に対する第3相試験

院内肺炎を対象とした2つの第3相試験（試験№ M/1260/0048A および M/1260/0048）は、入院中の成人院内肺炎患者を対象に、リネゾリドの有効性（臨床的および微生物学的）、安全性、ならびに忍容性をバンコマイシンと比較することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。両試験は同一の治験実施計画で実施された。投与方法を以下に示す。

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とし、下記のいずれかに1:1の割合で無作為に割付け、治験薬を7~21日間投与した。いずれの群もグラム陰性菌が同定されない場合はアズトレオナムの投与は任意とした。

- リネゾリド静脈内投与（600 mg, 12 時間ごと）+ アズトレオナム静脈内投与（1~2 g, 8 時間ごと）
- バンコマイシン静脈内投与（1 g, 12 時間ごと）+ アズトレオナム静脈内投与（1~2 g, 8 時間ごと）

2.7.3.2.3.2.1 試験№ M/1260/0048A（試験 48A）

登録された計402例のうち、203例がリネゾリド群、193例がバンコマイシン群に無作為に割付けられ、治験薬が投与された（ITT 集団）。リネゾリド群、バンコマイシン群の臨床評価可能（CE）集団はそれぞれ108例および96例、微生物学的評価可能集団（ME）は54例および40例であった。ITT 集団のうち、リネゾリド群61例（30.0%）、バンコマイシン群68例（35.2%）が治験薬の投与を中止した。また、死亡のため試験を中止した被験者はリネゾリド群14例（6.9%）、バンコマイシン群17例（8.8%）であった。

ベースライン時の被験者背景（年齢、体重、性別、人種、地域）の分布は両群で同様であった。また、ベースライン時のAPACHE スコア（平均 ± 標準偏差）は、リネゾリド群で 15.7 ± 6.5 、バンコマイシン群で 15.4 ± 6.9 であり、挿管された被験者数はリネゾリド群で116例（57.1%）、バンコマイシン群で111例（57.5%）であり、両群で同程度であった。

表 39 に追跡調査時の治験責任医師による臨床効果、治験依頼者による臨床効果、微生物学的効果および全般的効果を示した。CE 集団における臨床効果は治験責任医師判定でリネゾリド群 90.2%（83/92）、バンコマイシン群 89.9%（71/79）、治験依頼者による判定ではリネゾリド群 66.4%（71/107）、バンコマイシン群 68.1%（62/91）であった。ME 集団における菌消失率は、リネゾリド群 67.9%（36/53）、バンコマイシン群 71.8%（28/39）であり、全般的効果の評価では、リネゾリド群 67.9%（36/53）、バンコマイシン群 68.4%（26/38）の治癒率であった。

院内肺炎の治療におけるすべての有効性の評価項目にて、リネゾリドとバンコマイシンは同程度の結果であった。

表 39 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 ^{c)}	リネゾリド		バンコマイシン		p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)} (%)
			n/N	%	n/N	%		
臨床効果 ^{d)}	治験責任医師	治癒率	83/92	90.2	71/79	89.9	0.9403	-8.7, 9.4
	治験依頼者	治癒率	71/107	66.4	62/91	68.1	0.7908	-14.9, 11.3
微生物学的効果 ^{e)}		菌消失率	36/53	67.9	28/39	71.8	0.6901	-22.8, 15.0
全般的効果 ^{e)}		治癒率	36/53	67.9	26/38	68.4	0.9600	-19.9, 18.9

総括報告書 10.3.1.1 項 Table 27, 10.3.1.2 項 Table 28, 10.3.1.3 項 Table 31 および 10.3.1.4 項 Table 32 を改変

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 治癒率または菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

c) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

d) 臨床評価可能集団 (CE)

e) 微生物学的評価可能集団 (ME)

ME 集団における *S. aureus* および *S. pneumoniae* に対する菌消失率はリネゾリド群およびバンコマイシン群で同様の結果であった (表 40)。

表 40 原因菌の菌消失率^{a)} (追跡調査時): ME 集団

原因菌	リネゾリド	バンコマイシン
	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

総括報告書 14 項 Table 6.3.30 より引用

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。

因果関係を問わない有害事象の発現率は，リネゾリド群 70.4% (143/203) およびバンコマイシン群 74.1% (143/193) であり，因果関係を否定できない有害事象の発現率は，リネゾリド群 13.3% (27/203) およびバンコマイシン群 15.5% (30/193) であり，いずれも投与群間で差はなかった (それぞれ， $p=0.4176$ ， $p=0.5250$ ， χ^2 検定)。重篤な有害事象はリネゾリド群 63 例 (31.0%)，バンコマイシン群 65 例 (33.7%) であり，死亡はそれぞれ 36 例 (17.7%) および 49 例 (25.4%) であり，両群間に有意差はみられなかった (それぞれ， $p=0.5739$ ， $p=0.0637$ ， χ^2 検定)。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状況は，院内肺炎の治療を受けている患者でよく認められるものであった。

2.7.3.2.3.2.2 試験№ M/1260/0048 (試験 48)

登録された 628 例のうち、321 例がリネゾリド群、302 例がバンコマイシン群に無作為に割付けられ、治験薬が投与された (ITT 集団)。リネゾリド群、バンコマイシン群の臨床評価可能集団 (CE 集団) はそれぞれ 169 例および 176 例、微生物学的評価可能集団 (ME 集団) は 76 例および 83 例であった。ITT 集団のうち、リネゾリド群 104 例 (32.4%)、バンコマイシン群 90 例 (29.8%) が治験薬の投与を中止した。また、死亡のため試験を中止した被験者はリネゾリド群 22 例 (6.9%)、バンコマイシン群 14 例 (4.6%) であった。ベースライン時の被験者背景 (年齢、体重、性別、人種、地域) の分布は両群間で同様であった。また、ベースライン時の APACHE スコア (平均 ± 標準偏差) はリネゾリド群で 14.1 ± 5.8 、バンコマイシン群で 14.1 ± 6.2 、挿管されていた被験者数はリネゾリド群で 148 例 (46.1%)、バンコマイシン群で 133 例 (44.0%) であり、両群間で差は認められなかった。

表 41 に追跡調査時の治験責任医師による臨床効果、治験依頼者による臨床効果、微生物学的効果および全般的効果を示した。CE 集団における臨床効果 (治癒率) は治験責任医師判定でリネゾリド群 88.1% (126/143)、バンコマイシン群 86.2% (125/145)、治験依頼者による判定ではリネゾリド群 67.9% (114/168)、バンコマイシン群 64.9% (111/171) であった。ME 集団における菌消失率は、リネゾリド群 61.8% (47/76)、バンコマイシン群 53.2% (42/79) であり、全般的効果では、リネゾリド群 61.8% (47/76)、バンコマイシン群 53.2% (42/79) の治癒率であった。

院内肺炎の治療における表 41 に示したすべての有効性の評価項目は、リネゾリドとバンコマイシンで同程度であった。

表 41 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 ^{c)}	リネゾリド		バンコマイシン		p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)} (%)
			n/N	%	n/N	%		
臨床効果 ^{d)}	治験責任医師	治癒率	126/143	88.1	125/145	86.2	0.6291	-5.8, 9.6
	治験依頼者	治癒率	114/168	67.9	111/171	64.9	0.5661	-7.1, 13.0
微生物学的効果 ^{e)}		菌消失率	47/76	61.8	42/79	53.2	0.2747	-6.8, 24.2
全般的効果 ^{e)}		治癒率	47/76	61.8	42/79	53.2	0.2747	-6.8, 24.2

総括報告書 10.3 項 Table 27, 28, 31 および 32 を改変

a) χ^2 検定による p 値を示す。

b) 治癒率または菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間を示す。

c) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

d) 臨床評価可能集団 (CE)

e) 微生物学的評価可能集団 (ME)

ME 集団における *S. aureus* および *S. pneumoniae* に対する菌消失率はリネゾリド群およびバンコマイシン群で同程度であった (表 42)。

表 42 主な原因菌の菌消失率^{a)} (追跡調査時): ME 集団

原因菌	リネゾリド	バンコマイシン
	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 総括報告書 14 項 Table 6.3.30 より引用

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。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、リネゾリド群 76.3% (245/321) およびバンコマイシン群 74.5% (225/302)、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、リネゾリド群 14.0% (45/321) およびバンコマイシン群 13.6% (41/302) であり、それぞれ投与群間で差はなかった (それぞれ、 $p=0.5977$, $p=0.8729$, χ^2 検定)。重篤な有害事象はリネゾリド群 102 例 (31.8%), バンコマイシン群 86 例 (28.5%), 死亡はそれぞれ 64 例 (19.9%) および 61 例 (20.2%) に認められ、両群間に有意差はみられなかった (それぞれ、 $p=0.3700$, $p=0.9532$, χ^2 検定)。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状況は、院内肺炎の治療を受けている患者でよく認められるものであった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では比較試験である試験 73，試験 31 および試験 48A/48 を中心に記載し，試験 67 の成績は並列に提示していない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では主に試験 73 の ME-MRSA 集団について示した。試験 31 および試験 48A/48 は，ME 集団の中から原因菌が MRSA であった被験者を抽出し，新たに ME-MRSA 集団を設定した。

表 43 に各試験の有効性評価対象集団の内訳を示した。

表 43 評価集団の内訳

試験番号	国内		外国（参考資料）			
	73		31		48A/48	
投与群	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)
ITT	100(100)	51(100)	240 (100)	220 (100)	524(100)	495 (100)
ME-MRSA	62(62.0)	30(58.8)	56(23.3)	60(27.3)	40(7.6)	35(7.1)

試験 73 総括報告書 Table 1.1，1.6，2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 1.5, 2.6，試験 48A/48 Table 1.5 より引用

表 44 に治験薬投与中止の理由を示した。試験 73 における治験薬の投与中止理由は，リネゾリド群で「有害事象」が 27.0% (27/100)，「効果不十分」が 2.0% (2/100) であり，バンコマイシン群では「有害事象」が 21.6% (11/51)，「効果不十分」が 13.7% (7/51)，「同意撤回」が 2.0% (1/51) であり，有害事象による投与中止は両投与群とも頻度は高く，バンコマイシン群では「効果不十分」による投与中止も多かった。

試験 31 では「組み入れ基準抵触」および「有害事象」，試験 48A/48 では「有害事象」が主な投与中止理由であったが，死亡，その他の重篤な有害事象を含め，両投与群間で同様の割合であった。

表 44 治験薬の投与を中止した主な理由（ITT）

試験番号	73		31（参考）		48A/48（参考）	
	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)
ITT	100	51	240	220	524	495
中止例	29(29.0)	19(37.3)	78 (32.5)	69 (31.4)	165 (31.5)	158 (31.9)
効果不十分	2(2.0)	7(13.7)	7 (2.9)	3 (1.4)	25 (4.8)	26 (5.3)
有害事象	27(27.0)	11(21.6)	25(10.4)	20(9.1)	63(12.0)	63(12.7)
組み入れ基準抵触	0	0	32 (13.3)	38 (17.3)	10 (1.9)	11 (2.2)
治験実施計画書不遵守	0	0	2 (0.8)	2 (0.9)	5 (1.0)	6 (1.2)
同意撤回	0	1(2.0)	2 (0.8)	0	3 (0.6)	5 (1.0)
その他	0	0	10 (4.2)	6 (2.7)	59 (11.3)	47 (9.5)

試験 73 総括報告書 Table 1.1，1.2，2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 1.2.1，2.7.3.6.2 項 試験 48A/48 Table 1.2.1 より引用

有効性の評価解析対象集団から除外した理由を表 45 に示した。

試験 73 および外国試験で有効性評価解析集団からの除外理由および除外症例の割合は両群で大きな相違はなかった。

表 45 有効性の評価解析対象集団より除外した理由

試験番号	73		31 (参考)		48A/48 (参考)	
	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)
ITT	100(100)	51(100)	240 (100)	220 (100)	524 (100)	495 (100)
臨床評価可能例	93(93.0)	47(92.2)	124 (51.7)	130 (59.1)	277 (52.9)	272 (54.9)
臨床評価可能例から除外	7(7.0)	4(7.8)	116 (48.3)	90 (40.9)	247 (47.1)	223 (45.1)
胸部 X 線所見陰性	0	0	2 (0.8)	3 (1.4)	4 (0.8)	4 (0.8)
抗菌薬の前投与あり ^{a)}	0	0	16 (6.7)	8 (3.6)	11 (2.1)	9 (1.8)
投与期間不十分	4(4.0)	4(7.8)	55 (22.9)	53 (24.1)	120 (22.9)	109 (22.0)
投薬不遵守	0	0	52 (21.7)	26 (11.8)	109 (20.8)	111 (22.4)
抗菌薬併用	0	0	11 (4.6)	3 (1.4)	46 (8.8)	36 (7.3)
投与後臨床評価なし	4(4.0)	2(3.9)	74 (30.8)	61 (27.7)	136 (26.0)	128 (25.9)
診断名が不適切	1(1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.6)
ME-MRSA	62(62.0)	30(58.8)	56(23.3)	60(27.3)	40(7.6)	35(7.1)
MRSA 以外の ME ^{b)}	4(4.0)	4(7.8)	8(3.3)	10(4.5)	90(17.2)	88(17.8)

試験 73 総括報告書 Table 1.6, 1.7, 2.7.3.6.2 試験 31 Table 1.7, 試験 48A/48 Table 1.5, 1.7 より引用

a) 治験薬投与開始前に抗菌薬（併用可能薬は除く）を使用し、治療中継続していた場合、判定不能（治験薬投与開始当日に抗菌薬使用を中止した者は除外しない）

b) 起炎菌が MRSA ではない症例

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性

表 46 に被験者の人口統計学的特性 (ME-MRSA 集団) を示した。

試験 73 のリネゾリド群の平均年齢 (標準偏差) は 71.8 ± 14.2 歳 (範囲: 22 ~ 95) であり, 外国試験と大きな違いはみられなかったが, 80 歳以上 (超高齢者) の被験者の占める割合は試験 73 で 29.0% (18/62) であり, 外国試験 (約 20%) に比べて超高齢者が多く組み入れられた。

性別は全ての試験において男性被験者が多い傾向 (53.6 ~ 75.8%) にあり, 平均体重は外国人被験者 (リネゾリド群: 69.1 ~ 72.0 kg, バンコマイシン群: 71.2 ~ 74.2 kg) に比べて日本人 (リネゾリド群: 49.9 kg, バンコマイシン群: 49.0 kg) の方が低かった。

試験 73 は全例が日本人であり, 外国試験では 8 割以上が白人であった。

試験 73 では両投与群とも肺炎が多く, 敗血症は少なかった。試験 31 では半数以上が皮膚・軟部組織感染症であり, その他の疾患として尿路感染症および右心内膜炎が含まれた。なお, 外国試験では敗血症^{注)}ではなく, 菌血症を対象とした。試験 48A/48 は全例が院内肺炎である。

リネゾリド群で静脈内投与から経口投与へ切り替えられた被験者は, 試験 73 では 62 例中 12 例 (19.4%) であったのに対し, 試験 31 では 56 例中 46 例 (82.1%) であった。試験 73 では皮膚・軟部組織感染症 9 例 (50.0%) および肺炎 3 例 (8.6%) が経口投与へ切り替えられた。なお, 試験 48A/48 は二重盲検試験であったため, バンコマイシンに合わせて本薬は注射剤のみ使用された。

注) 血液からの MRSA 同定の他に, 下記所見のうち少なくとも 2 つが存在する患者

体温 > 38 または < 36 心拍数が 90/分を超える 呼吸数が 20/分を超える, または
PaCO₂ 32Torr 未満 12,000/mm³ を超える末梢白血球数増加, 4,000/mm³ 未満の末梢白血球数減少
または桿状核球 > 10%

表 46 人口統計学的特性：ME-MRSA 集団

	国内		外国			
試験番号	73		31 (参考)		48A/48 (参考)	
投与群	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)
ME-MRSA 例数	62(100)	30(100)	56(100)	60(100)	40(100)	35(100)
年齢 (歳)						
<20	0	0	0	1(1.7)	3 (7.5)	0
20-44	3(4.8)	3(10.0)	7(12.5)	12(20.0)	4 (10.0)	3 (8.6)
45-64	10(16.1)	5(16.7)	19(33.9)	9(15.0)	6 (15.0)	8 (22.9)
65-79	31(50.0)	13(43.3)	19(33.9)	24(40.0)	18 (45.0)	16 (45.7)
80	18(29.0)	9(30.0)	11(19.6)	14(23.3)	9 (22.5)	8 (22.9)
平均 ± 標準偏差	71.8 ± 14.2	69.3 ± 17.7	64.3 ± 15.3	63.7 ± 20.3	64.2 ± 21.0	68.2 ± 14.0
最小 - 最大	22-95	24-94	26-90	15-95	18-87	35-91
性別						
男性	47(75.8)	20(66.7)	30(53.6)	38(63.3)	22 (55.0)	21 (60.0)
女性	15(24.2)	10(33.3)	26(46.4)	22(36.7)	18 (45.0)	14 (40.0)
体重 (kg)						
<40	9(15.0)	6(20.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.6)	0
40	51(85.0)	24(80.0)	50 (98.0)	53 (98.1)	38 (97.4)	35 (100)
不明	2	0	5	6	1	0
平均 ± 標準偏差	49.9 ± 9.6	49.0 ± 10.7	72.0 ± 18.9	71.2 ± 19.9	69.1 ± 18.4	74.2 ± 17.8
最小 - 最大	30.0-78.8	30.8-78.0	38.6-123.2	34.5-122.7	38.0-124.8	44.0-120.2
人種						
白人	0	0	47(83.9)	48(80.0)	37 (92.5)	32 (91.4)
黒人	0	0	3(5.4)	6(10.0)	3 (7.5)	1 (2.9)
アジア人	62(100)	30(100)	1(1.8)	1(1.7)	0	1 (2.9)
その他	0	0	5(8.9)	5(8.3)	0	1 (2.9)
診断名						
肺炎	35(56.5)	19(63.3)	12(21.4)	17(28.3)	40(100)	35(100)
SSTI	18(29.0)	10(33.3)	34(60.7)	34(56.7)	0	0
敗血症 ^{a)}	9(14.5)	1(3.3)	3(5.4)	2(3.3)	0	0
その他 ^{b)}	0	0	7(12.5)	7(11.7)	0	0
投与経路						
静脈内投与のみ	50(80.6)	30	10(17.9)	60	40	35
経口投与へ変更	12(19.4)	NA	46(82.1)	NA	NA	NA

SSTI：皮膚・軟部組織感染症，NA：該当なし

試験 73 総括報告書 Table 2.4, 2.8, 3.1.6, 5.4.2a, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 2.3, 2.6, 3.3, 5.2.2, 6.1.6, 試験 48A/48 Table 2.3, 2.6, 5.2, 6.1.6 より引用

a) 外国試験 31 では原発不明の菌血症

b) その他の内訳（試験 31）：尿路感染症 4 例（リネゾリド群 1 例，バンコマイシン群 3 例）

各 MRSA 感染症（肺炎，皮膚・軟部組織感染症，敗血症）のベースライン特性は同様であり，試験間においても差は認められなかった。

なお，ITT 集団における皮膚・軟部組織感染症における平均病巣サイズは試験 73 では，リネゾリド群で 43.6 cm² およびバンコマイシン群で 62.4 cm² であり，病変の大きさに投与群間で差は認められなかった（試験 73 総括報告書 Table 3.5.5～3.5.8）。試験 31 では，リネゾリド群で 73.1 cm² およびバンコマイシン群で 72.9 cm² であり，病変の大きさに投与群間で差は認められなかった（試験 31 総括報告書 10.2.6.9 項）。

試験 73 および試験 31, 48A/48 の臨床分離株から得られた MIC 値から、本薬に対する耐性菌は認められなかった（表 49）。

表 47 に治験薬の平均投与期間を示した。試験 73 の平均投与期間（標準偏差）はリネゾリド群で 11.3 ± 4.8 日、バンコマイシン群で 12.2 ± 5.4 日であった。試験 31 ではリネゾリド群 16.0 ± 5.9 日、バンコマイシン群 13.7 ± 5.6 日とリネゾリド群で投与期間はやや長かった。試験 48A/48 では平均投与期間は両群間でほぼ同じであった。

表 47 治験薬の平均投与期間（日）(ME-MRSA 集団)

試験No	国内試験		外国試験（参考）			
	73		31		48A/48	
投与日数	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)	リネゾリド n (%)	バンコマイシン n (%)
7 日以下	19(30.6)	9(30.0)	3(5.4)	3(5.0)	2(5.0)	1(2.9)
8 日以上 14 日以下	32(51.6)	12(40.0)	22(39.3)	37(61.7)	28(70.0)	28(80.0)
15 日以上 21 日以下	8(12.9)	7(23.3)	21(37.5)	14(23.3)	9(22.5)	6(17.1)
22 日以上 28 日以下	3(4.8)	2(6.7)	8(14.3)	6(10.0)	1(2.5)	0
29 日以上	0	0	2(3.6)	0	0	0
平均投与日数 $\pm$ SD	11.3 ± 4.8	12.2 ± 5.4	16.0 ± 5.9	13.7 ± 5.6	12.1 ± 3.9	11.9 ± 3.5
範囲	4-23	5-22	7-29	7-28	7-22	7-21
注射剤平均 投与日数 $\pm$ SD (n)	9.7 ± 5.0 (62)	12.2 ± 5.4 (30)	7.6 ± 5.0 (56)	13.7 ± 5.6 (60)	12.1 ± 3.9 (40)	11.9 ± 3.5 (35)
経口剤平均 投与日数 $\pm$ SD (n)	8.6 ± 3.0 (12)		10.8 ± 5.6 (46)			

試験 73 総括報告書 Table 5.4.1, 5.4.2b, 5.4.3, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3 ,
試験 48A/48 Table 5.2 より引用

試験 67（中間成績：2004 年 11 月申請時）の平均年齢は 67.6 歳（範囲：26～83）であり，超高齢者は 1 例組み入れられた。性別の内訳は男性が 5 例，女性が 4 例であった。MRSA 感染症の内訳は肺炎が 4 例，皮膚・軟部組織感染症が 1 例，敗血症が 4 例であった。投与理由は「標準療法に不耐容」が 6 例，「標準療法が無効」が 3 例であった。

2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業（修正・追記による問い合わせ）が終了した 22 例の平均年齢は 59.2 歳（範囲：26～83）であり，超高齢者は 2 例組み入れられた。性別の内訳は男性が 15 例，女性が 7 例であった。MRSA 感染症の内訳は肺炎が 8 例，皮膚・軟部組織感染症が 7 例，敗血症が 7 例であった。投与理由は「標準療法に不耐容」が 10 例，「標準療法が無効」が 11 例，「標準療法に不耐容」および「標準療法が無効」が 1 例であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 緒言

有効性の主要評価試験は試験 73 および 67 である。試験 67 は本薬が MRSA 感染症に対して承認されるまで継続することとしたため、有効性の評価は試験 73 を中心に行った。また、外国試験成績（試験 31 および 48A/48）は参考資料とし、国内試験成績との比較を行った。

本項ではまず、外国臨床試験の有効性成績を国内において有効性の評価に参考資料として利用できる根拠を考察し、その後全試験を通して MRSA 感染症の診断名別の有効性を提示した。

なお、各試験間の比較を容易にするため、可能な限り解析対象集団、評価時期、評価判定者を統一し、特に示さない限り、解析対象集団は ME-MRSA 集団、評価判定者は治験依頼者とした。

2.7.3.3.2.2 外国試験成績を有効性の評価に参考資料として用いることができる根拠

外国試験を参考として提示できる理由を以下に示した。

- 薬理学的特性
 - リネゾリドはグラム陽性菌に対する抗菌薬で、その作用部位は細菌の 50S リボゾーム・サブユニットであり、個体差が問題となりうるヒトの酵素・レセプター等の蛋白ではない。
 - MRSA に対するリネゾリドの感受性に、国内と外国との間で差は認められない（表 49）。
- 薬物動態特性
 - リネゾリドはヒトチトクローム P450 による代謝を受けず、非酵素的酸化反応により代謝される。また、リネゾリドの蛋白結合率は低く（31%）、組織移行性に優れる。
- 第 1 相試験成績
 - 日本人および外国人健康成人を対象とした第 1 相試験の結果、リネゾリドの薬物動態および安全性に民族差は認められず、日本人においても外国人で設定された用法・用量で投与可能であると判断された（VRE 承認時申請資料、既提出）。
- 第 3 相試験成績
 - 外国試験 31 は MRSS 感染症患者を対象とした試験であり、MRSA 感染症患者に対する有効性も確認されている。試験 73 はこの試験 31 を参考に立案された。
 - 国内試験および外国試験とも、肺炎^{参考文献1)}、皮膚・軟部組織感染症に対する診断方法を統一した（表 48）。なお、外国では敗血症例が組み入れられなかったため、菌血症例を比較の対象とした。
 - 試験 31 および試験 48A/48 の有効性成績から MRSA 感染症に対する有効性成績を抽出することが可能である。
 - 試験 73 と同様、試験 48A/48 および試験 31 は対照薬としてバンコマイシンを用いた。
- 機構相談の結果
 - 試験 73 は外国試験成績をある程度比較できる形で実施することから、外国試験成績を参考にできるとの助言を受けた。

表 48 各疾患別感染症の診断基準

肺炎	投与開始前の胸部 X 線写真（正面）が肺炎の診断と一致する患者。なお，CT 像による診断でも可能とする。 発熱（腋窩計測で 37.5 ，口腔内計測で 38 以上）または低体温症（腋窩計測で 36 以下）の患者。 下記臨床所見のうち，少なくとも 2 つが存在するもの。 • 咳 • 聴打診（湿性ラ音，打診での濁音、呼吸音の減弱等） • 呼吸困難の症状（心拍数の増加，呼吸数の増加，チアノーゼ，低酸素血症等） • 膿性痰 • 人工呼吸が行われている患者については，吸引検体の性状の悪化 下記所見のうち，少なくとも 1 つが存在するもの。 • 白血球増加（白血球数 $> 10,000/\text{mm}^3$）または白血球減少（白血球数 $< 4,500/\text{mm}^3$） • 桿状核球 $> 15\%$ • 心拍数の増加（> 120 回/分） • 収縮期低血圧（収縮期血圧 < 90 mmHg）
皮膚・軟部組織感染症	下記の皮膚・軟部組織感染症の臨床的徴候・症状のうち，少なくとも 2 つが存在する患者。 • 排膿 • 紅斑 • 波動 • 局所熱感 • 疼痛 / 圧痛 • 腫脹 / 硬結 下記所見が、少なくとも 1 つ存在する患者。 • 発熱（腋窩計測で 37.5 ，口腔内計測で 38 以上） • 低体温症（腋窩計測で 36 以下） • 入院治療（創面切除術，排膿，入院期間の延長，創傷治療，皮膚移植等）を必要とする皮膚・軟部組織感染症 • 白血球増加（白血球数 $> 10,000/\text{mm}^3$）または白血球減少（白血球数 $< 4,500/\text{mm}^3$） • 桿状核球 $> 15\%$ • 心拍数の増加（> 120 回/分） • 呼吸数の増加（> 30 回/分） • 収縮期低血圧（収縮期血圧 < 90 mmHg）
敗血症 ^{a)}	下記所見のうち，少なくとも 2 つが存在する患者。 • 体温 > 38 または < 36 • 心拍数が 90/分を超える • 呼吸数が 20/分を超える，または PaCO_2 32Torr 未満 • $12,000/\text{mm}^3$ を超える末梢白血球数増加，$4,000/\text{mm}^3$ 未満の末梢白血球数減少または桿状核球 $> 10\%$

a) 試験 73 のみ^{参考文献2)}

表 49 MRSA 分離菌に対するリネゾリドの MIC

	MIC (μg/mL)					
	リネゾリド			バンコマイシン		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
国内試験 73 分離株	1～4	1	2	<0.5～2	1	1
国内 2002 年分離株 ^{a)}	1～4	4	4			
国内 1996～1997 年分離株 ^{b)}	0.5～1	1	1	0.5 - 1	1	1
国内 1993～1998 年分離株 ^{c)}	0.5～2	1	2	≤0.25 - 2	0.5	1
国内 1993～1998 年分離株 ^{d)}	1～2	2	2	0.5 - 1	1	1
国内 1997 年分離株 ^{e)}	0.5～2	1	2	0.5 - 4	1	2
国内 1993～1998 年分離株 ^{f)}	1～4	2	4	0.5 - 4	2	2
欧米諸国分離株 ^{g)}	0.25～4	2	4	—	—	—
外国試験 31, 48A/48 分離株 ^{h)}	0.5～8	2	4	≤0.25～4	1	2

試験 73 総括報告書 付録 3.6.2 より引用

a) 安全性定期報告

b) 資料番号 4.2.1.1-1 : (1996 年～1997 年分離菌)

c) 資料番号 4.2.1.1-2 : (1993 年～1998 年分離菌)

d) 資料番号 4.2.1.1-3 : (1994 年～1997 年分離菌)

e) 資料番号 4.2.1.1-4 : (1997 年分離菌)

f) 資料番号 4.2.1.1-5 : (1993 年～1998 年分離菌)

g) 5.3.5.3.1 項 Microbiology Table 2.3.3.3, 2.3.3.4

h) 5.3.5.3.1 項 Microbiology Table 4.2.3.2

2.7.3.3.2.3 全試験を通しての各疾患別の有効性

2.7.3.3.2.3.1 各試験デザインの相違と各試験別有効性の比較のための検討

本項では国内で実施された第 3 相比較対照試験（試験 73）と外国試験（試験 31, 48A/48）の結果について、可能な限り解析対象集団、評価時期を統一した上で試験ごとの臨床効果を探索的に比較検討した。なお、試験 67 に関しては、現在試験実施中で例数が少ない上、対象が他の試験とは異なり、MRSA 感染症に対する標準治療が無効または不耐容な患者であり、患者救済の意味も含むことから比較検討は行わない。

国内試験〔試験 73, 試験 67（中間成績）〕および外国試験（参考資料）（試験 31, 試験 48A, 試験 48）はそれぞれ試験目的および対象疾患が異なる（表 50）。また、各試験のデザインおよび主要評価項目等にも相違が認められる（表 51）。

表 50 主要有効性試験の目的

	試験 No.	主要目的
国内	73	MRSA 感染症患者に対するリネゾリドの有効性, 安全性および体内薬物動態の検討
	67	標準療法が無効であるか, あるいは標準療法に対して不耐容の MRSA 患者の治療におけるリネゾリドの有効性, 安全性および忍容性を評価
外国	31 (参考資料)	MRSS 感染症治療におけるリネゾリドの有効性, 安全性, ならびに忍容性をバンコマイシンと比較する
	48A/48 (参考資料)	入院中の成人院内肺炎患者の治療におけるリネゾリドとバンコマイシン（それぞれ, アズトレオナム併用）の有効性, 安全性, ならびに忍容性を比較する

表 51 臨床試験間でのデザインの相違点

試験№	73 (国内)	67 (国内)	31(外国) (参考資料)	48A/48(外国) (参考資料)
対象疾患	MRSA 感染症 (肺炎, SSTI, 敗血症)	MRSA 感染症のうち、標準療法が無効であるか、あるいは標準療法に対して不耐容の患者	MRSS 感染症(肺炎, SSTI, 菌血症, 尿路感染症他)	院内肺炎
試験デザイン	非盲検, 動的割付け (LZD:VCM, 2:1)	非盲検, 非対照薬	非盲検, 無作為化	二重盲検, 無作為化
対照薬	バンコマイシン	なし	バンコマイシン	バンコマイシン
主要解析対象集団	ME-MRSA	ITT ME-MRSA	臨床効果: CE 微生物学的効果および全般的効果: ME	
主要評価時点	EOT F-U	EOT F-U	F-U	F-U
F-U の評価時点 (EOT 後日数)	7 ~ 14 日	7 ~ 14 日	7 ~ 35 日 SSTI は 15 ~ 21 日	15 ~ 21 日
主要評価項目	臨床効果 微生物学的効果 (MRSA 菌消失率)		臨床効果 微生物学的効果 全般的効果	
主要臨床効果判定者	治験依頼者		治験責任医師および治験依頼者	

LZD: リネゾリド, VCM: バンコマイシン

SSTI: 皮膚・軟部組織感染症, MRSS: メチシリン耐性ブドウ球菌種,

EOT: 投与終了時, F-U: 追跡調査時

CE: 臨床評価可能集団

ME: 微生物学的評価可能集団

ME-MRSA: 微生物学的評価可能集団 (原因菌: MRSA)

表 51 に示したように、国内試験および外国試験間の主な相違は、以下の通りである。

- 1) 対象疾患: 国内試験では敗血症を対象として含めたが、外国試験では対象とはしなかった。ただし、外国試験では原発不明の菌血症が組み入れられている。
- 2) 主要解析対象集団: 国内試験では ME-MRSA 集団を対象としたが、外国試験では臨床効果は CE 集団を、微生物学的効果は ME 集団を用いた。
- 3) 主要評価時点: 国内試験では F-U および既存薬における標準的評価時期である EOT としたが、外国試験では F-U のみとした。
- 4) 主要評価項目: 国内試験では臨床効果および微生物学的効果としたが、外国ではこれに全般的効果を加えた。
- 5) 主要臨床効果判定者: 国内試験では治験依頼者のみとしたが、外国試験では治験依頼者に加え、治験責任医師も加えた。

主な相違は、対象疾患、主要解析対象集団、主要評価時点、主要評価項目、主要臨床効果判定者である。したがって、各試験の有効率を比較検討する際には、可能な限り条件を統一するため、各試験を以下のように統一して比較検討した。

本申請は MRSA 感染症を対象としていることから、比較のための有効性評価では、ME 集団の中から MRSA 感染症確定例を ME-MRSA 集団として抽出し、臨床効果および微生物学的効果の成績を提示した。

これまでに国内で開発されてきた既存薬の臨床効果の判定は投与終了時(EOT)に行われてきた。また、本薬の国内試験では外国試験成績と比較することも検討していたことから、主要評価項目の評価時期に EOT とともに F-U^{注1)} の評価も加えた。また、効果判定は上述の理由から治験依頼者の評価を主要評価項目とした。院内肺炎を対象とした試験 48A および試験 48 は同一の治験実施計画書^{注2)}を用いて実施されており、すべての結果を併合し、提示した。なお、試験 31 と試験 48A/48 の成績は併合しなかった。

試験 67 は、現在継続中であるため、成績は別途提示した。

2.7.3.3.2.4 MRSA 感染症に対する有効性

ME-MRSA 集団の臨床効果を表 52 に示した。

試験 73 では有効率は、リネゾリド群で 62.9% (39/62)、バンコマイシン群で 50.0% (15/30)であり、バンコマイシン群と比較してリネゾリド群が高かった。治癒率は、リネゾリド群で 36.7% (22/60)、バンコマイシン群で 36.7% (11/30)であった。

試験 31 および試験 48A/48 における臨床効果は、リネゾリド群では、有効率でそれぞれ 83.6% (46/55)、80.0% (32/40)、治癒率でそれぞれ 73.2% (41/56)、71.1% (27/38)であった。バンコマイシン群では、有効率でそれぞれ 85.7% (48/56)、82.9% (29/35)、治癒率でそれぞれ 73.1% (38/52)、54.5% (18/33)であった。有効率は両群間で同程度であったが、治癒率は試験 48A/48 でリネゾリド群の方がバンコマイシン群に比べ、高かった。

注1) 追跡調査時の評価は外国試験では FDA ガイドラインに基づき設定された。

注2) 実施時期および実施地域が異なるが、治験実施計画は同様である。

表 52 治験依頼者による臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号	試験 73		試験 31 (参考)		試験 48A/48 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時 (EOT) 評価						
有効 (治癒+改善)	39/62(62.9)	15/30(50.0)	46/55(83.6)	48/56(85.7)	32/40(80.0)	29/35(82.9)
治癒	15/62(24.2)	6/30(20.0)	37/55 (67.3)	35/56 (62.5)	17/40 (42.5)	13/35 (37.1)
改善	24/62(38.7)	9/30(30.0)	9/55 (16.4)	13/56 (23.2)	15/40 (37.5)	16/35 (45.7)
不変/悪化	23/62(37.1)	15/30(50.0)	9/55 (16.4)	8/56 (14.3)	8/40 (20.0)	6 /35 (17.1)
判定不能	—	—	—	—	—	—
欠測	—	—	1	4	—	—
p 値(95%信頼区間) ^{a)}	0.2387 (-8.7, 34.5)		—		—	
追跡調査時 (F-U) 評価						
治癒	22/60(36.7)	11/30(36.7)	41/56(73.2)	38/52(73.1)	27/38(71.1)	18/33(54.5)
不変/悪化	38/60(63.3)	19/30(63.3)	15/56 (26.8)	14/52 (26.9)	11/38 (28.9)	15/33 (45.5)
判定不能	2	—	—	5	2	2
欠測	—	—	—	3	—	—
p 値(95%信頼区間) ^{a)}	1.0000 (-21.1, 21.1)		0.9872 (-16.6, 16.9)		0.1499 (-5.8, 38.8)	

n/N(%)

試験 73 総括報告書 Table 6.1.4, 2.7.3.6.2.1 項 試験 31 Table 6.2.3, 2.7.3.6.2.2 項 試験 48A/48 Table 6.2.3 より引用

a) χ^2 検定による p 値を示す。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。

試験 73 において、有効率と治癒率との間に差が認められ、その傾向はバンコマイシン群でも同様であった。これについて以下のとおり考察した。

本治験では、F-U には「改善」という評価カテゴリーを設けなかったため、「治癒」以外の評価可能な判定はすべて「不変/悪化」となる。すなわち、F-U で改善傾向が認められた場合でも臨床症状の残存、または検査値異常の残存が認められた場合、評価は「不変/悪化」となることから、評価カテゴリーの違いが有効率と治癒率に間の差となった要因の一つと考えられた。実際、治験依頼者による臨床効果評価において、EOT で「有効 (治癒または改善)」と評価されたリネゾリド群 15 例およびバンコマイシン群 4 例は、F-U で「不変/悪化」と評価された。また、両投与群の F-U の治癒率 (リネゾリド群 36.7%, バンコマイシン群 36.7%) は EOT の治癒率 (リネゾリド群 24.2%, バンコマイシン群 20.0%) よりも高かったことから裏付けられる (表 52)。判定不能症例一覧は 2.7.3.6 項 表 83 に示した。

さらに F-U の「治験責任医師判定」における「判定不能」例および「欠測」例の占める割合はリネゾリド群 25.8% (16/62), バンコマイシン群 23.3% (7/30) であった。「治験責任医師判定」で F-U 判定が「判定不能」または「欠測」とされた場合、「治験依頼者判定」は「不変/悪化」に分類される。このように F-U における「治験責任医師判定」で「判定不能」例および「欠測」例が多く含まれたため、治験依頼者判定における治癒率は低くなった可能性が考えられた。

なお、治験責任医師による臨床効果判定 (副次評価) 結果 (表 53) は、リネゾリド群およびバンコマイシン群においてそれぞれ EOT で有効 (治癒または改善) と判定された症例は 72.1% (44/61)

および 62.1%(18/29)であり ,F-U で治癒と判定された症例はそれぞれ 50.0%(23/46)および 56.5%(13/23)といずれの評価時期においても投与群間で同様の結果であった。

表 53 治験責任医師による臨床効果判定：試験 73 (ME-MRSA 集団)

	リネゾリド N =62 N (%)	バンコマイシン N =30 n (%)
投与終了時		
有効 (治癒+改善)	44 (72.1)	18 (62.1)
治癒	15 (24.6)	6 (20.7)
改善	29 (47.5)	12 (41.4)
不変/悪化	17 (27.9)	11 (37.9)
評価例数 ^{a)}	61 (100.0)	29 (100.0)
判定不能	1	1
追跡調査時		
治癒	23 (50.0)	13 (56.5)
不変/悪化	23 (50.0)	10 (43.5)
評価例数 ^{a)}	46 (100.0)	23 (100.0)
判定不能	10	5
欠測	6	2

総括報告書 Table 6.3.4 より引用

a) 判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

また ,表 52 に示したとおり ,リネゾリド群において国内試験と外国試験の F-U の治癒率に差が認められた (国内 : 36.7% , 外国 : 試験 31 ; 73.2% , 試験 48A/48 ; 71.1%)。バンコマイシン群においても同様な傾向であった。この差が認められた理由として ,治験責任医師による「判定不能」の占める割合が国内試験と比較して少なかったこと (2.7.3.6 項 試験 31 Table 6.1.3 ,試験 48A/48 Table 6.1.3 参照) に起因している可能性が考えられた。

2.7.3.3.2.5 診断別有効性

MRSA 感染症の診断名別 (肺炎 , 皮膚・軟部組織感染症および敗血症 (試験 31 では菌血症)) 臨床効果を以下に提示した。

2.7.3.3.2.5.1 肺炎

肺炎における臨床効果判定を表 54 に示した。

試験 73 の有効率は ,リネゾリド群で 60.0%(21/35) ,バンコマイシン群で 47.4%(9/19)であり ,バンコマイシン群と比較してリネゾリド群で高かった。治癒率はリネゾリド群で 32.4%(11/34) ,バンコマイシン群で 31.6%(6/19)と同程度であった。

試験 31 および試験 48A/48 の臨床効果は ,有効率ではリネゾリド群でそれぞれ 75.0%(9/12) ,80.0%(32/40) ,バンコマイシン群でそれぞれ 87.5%(14/16) , 82.9%(29/35) , 治癒率はリネゾリド群でそれぞれ 75.0%(9/12) , 71.1%(27/38) ,バンコマイシン群でそれぞれ 75.0%(12/16) , 54.5%(18/33)であり ,有効率では両群間で同程度であったが ,治癒率はリネゾリド群で同程度あるいは高かった。

表 54 肺炎における臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号	試験 73		試験 31 (参考)		試験 48A/48 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時評価						
有効 (治癒 + 改善)	21/35(60.0)	9/19(47.4)	9/12(75.0)	14/16(87.5)	32/40(80.0)	29/35(82.9)
治癒	8/35(22.9)	4/19(21.1)	8/12 (66.7)	8 /16 (50.0)	17/40 (42.5)	13/35 (37.1)
改善	13/35(37.1)	5/19(26.3)	1/12 (8.3)	6 /16 (37.5)	15/40 (37.5)	16/35 (45.7)
不変/悪化	14/35(40.0)	10/19(52.6)	3 /12 (25.0)	2 /16 (12.5)	8 /40 (20.0)	6 /35 (17.1)
判定不能	—	—	—	—	—	—
欠測	—	—	0	1	—	—
追跡調査時評価						
治癒	11/34(32.4)	6/19(31.6)	9/12 (75.0)	12/16 (75.0)	27/38 (71.1)	18/33 (54.5)
不変/悪化	23/34(67.6)	13/19(68.4)	3 /12 (25.0)	4 /16 (25.0)	11/38 (28.9)	15/33 (45.5)
判定不能	1	—	—	1	2	2
欠測	—	—	—	—	—	—

n/N(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.1.4 , 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.2.3 , 試験 48A/48 Table 6.2.3 より引用

2.7.3.3.2.5.2 皮膚・軟部組織感染症

皮膚・軟部組織感染症における臨床効果判定を表 55 に示した。

試験 73 の有効率はリネゾリド群で 77.8% (14/18) , バンコマイシン群で 60.0% (6/10) であり , バンコマイシン群と比較してリネゾリド群が高かった。治癒率はリネゾリド群で 52.9% (9/17) , バンコマイシン群で 50.0% (5/10) と同程度であった。

試験 31 の臨床効果は , 有効率ではリネゾリド群 91.2% (31/34) , バンコマイシン群で 87.5% (28/32) , 治癒率はリネゾリド群 79.4% (27/34) , バンコマイシン群 73.3% (22/30) であり , 有効率 , 治癒率ともに両群間で同程度であった。

表 55 皮膚・軟部組織感染症における臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号	試験 73		試験 31 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時評価				
有効 (治癒 + 改善)	14/18(77.8)	6/10(60.0)	31/34(91.2)	28/32(87.5)
治癒	4/18(22.2)	2/10(20.0)	24/34 (70.6)	22/32 (68.8)
改善	10/18(55.6)	4/10(40.0)	7/34 (20.6)	6/32 (18.8)
不変/悪化	4/18(22.2)	4/10(40.0)	3/34 (8.8)	4/32 (12.5)
判定不能	—	—	—	—
欠測	—	—	0	2
追跡調査時評価				
治癒	9/17(52.9)	5/10(50.0)	27/34(79.4)	22/30(73.3)
不変/悪化	8/17(47.1)	5/10(50.0)	7/34 (20.6)	8/30 (26.7)
判定不能	1	—	0	2
欠測	—	—	—	2

n/N(%)

試験 73 総括報告書 Table 6.1.4, 2.7.3.6.2.1 項 Table 6.2.3 より引用

試験 73 における追跡調査時の病巣サイズの変化を表 56 に示した。リネゾリド群およびバンコマイシン群で投与後に病巣サイズの縮小が認められ、その変化はバンコマイシン群では投与前と比較して統計的に有意であった。投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

表 56 追跡調査時における病巣サイズ (cm²) の変化 : 試験 73, ME-MRSA 集団

投与群	N	ベースライン 平均	投与後の 平均変化量	SD	群内比較 p 値 ^{a)}	群間比較 p 値 ^{b)}
リネゾリド群	15	47.7	-9.0	42.1	0.4214	0.9066
バンコマイシン群	10	31.0	-10.7	14.4	0.0440	

a) 対応のある t 検定

総括報告書 Table 6.6.4 より引用

b) 一元配置 ANOVA (バンコマイシン群との比較)

表 57 に皮膚・軟部組織感染症の診断別有効性を示した。試験 73 と試験 31 の結果に大きな相違はみられなかった。また、表 58 に本申請における効能・効果に準じた診断名別有効性を示した。

表 57 皮膚・軟部組織感染症の診断別臨床効果 ^{a)}

	試験 73		試験 31 (参考)	
	リネゾリド N=18 n(%)	バンコマイシン N=10 n(%)	リネゾリド N=34 n(%)	バンコマイシン N=34 n(%)
丹毒				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	1/1	0	0	0
追跡調査時 治癒	1/1	0	0	0
皮膚潰瘍				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	4/5	0	6/7 (85.7)	2/2
追跡調査時 治癒	1/4	0	5/7 (71.4)	1/2
皮膚膿瘍				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	1/2	1/1	0	2/2
追跡調査時 治癒	0/2	1/1	0	2/2
外科的切開による感染				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	5/6 (83.3)	4/7 (57.1)	12/13 (92.3)	14/15 (93.3)
追跡調査時 治癒	5/6 (83.3)	3/7 (42.9)	11/13 (84.6)	10/14 (71.4)
創傷部感染 (外傷性)				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	0	0	3/4	1/2
追跡調査時 治癒	0	0	3/4	1/2
蜂巣炎				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	0	0	6/6 (100)	4/6 (66.7)
追跡調査時 治癒	0	0	5/6 (83.3)	3/5
その他				
投与終了時 有効 (治癒+改善)	3/4	1/2	4/4	5/5
追跡調査時 治癒	2/4	1/2	3/4	5/5

(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.1.10, 2.7.3.6.2.1 項 試験 31 Table 6.2.16 より引用

a) 投与終了時：治癒+改善，追跡調査時：治癒，判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

表 58 皮膚・軟部組織感染症の診断別臨床効果 ^{a)}

試験番号	試験 73		試験 31 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時評価：有効率				
深在性皮膚感染症	1/1	0	6/6 (100)	4/6 (66.7)
慢性膿皮症	2/3	1/1	0	2/2
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	11/14(78.6)	5/9(55.6)	21/24 (87.5)	17/19 (89.5)
その他	0	0	4/4	5/5
追跡調査時評価：治癒率				
深在性皮膚感染症	1/1	0	5/6 (83.3)	3/5
慢性膿皮症	0/3	1/1	0	2/2
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	8/13 (61.5)	4/9 (44.4)	21/24 (87.5)	14/20 (70.0)
その他	0	0	3/4	5/5

(%) 2.7.3.6 項 試験 73 Table 3.1.1.2 より引用

a) 投与終了時：治癒+改善，追跡調査時：治癒，判定不能または欠測に分類された被験者を含まない。

2.7.3.3.2.5.3 敗血症

敗血症における臨床効果判定を表 59 に示した。試験 31 では敗血症を対象としていないため、原発不明の菌血症と分類された被験者における治験依頼者による臨床効果判定を示した。

試験 73 では有効率はリネゾリド群で 44.4% (4/9), バンコマイシン群の 1 例は「不変/悪化」と判定された。治癒率はリネゾリド群で 22.2% (2/9), バンコマイシン群の 1 例は「不変/悪化」と判定された。

試験 31 の臨床効果は、EOT においてリネゾリド群とバンコマイシン群ともに 2 例中 1 例で有効と判定された。F-U ではリネゾリド群 3 例中 2 例、バンコマイシン群 2 例中 1 例が治癒と判定された。

表 59 敗血症における臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号	試験 73		試験 31 ^{a)} (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時評価				
有効 (治癒 + 改善)	4/9(44.4)	0/1	1/2	1/2
治癒	3/9(33.3)	0	1/2	1/2
改善	1/9(11.1)	0	—	—
不変/悪化	5/9(55.6)	1/1	1/2	1/2
判定不能	—	—	—	—
欠測	—	—	1	0
追跡調査時評価				
治癒	2/9(22.2)	0/1	2/3	1/2
不変/悪化	7/9(77.8)	1/1	1/3	1/2
判定不能	—	—	—	—
欠測	—	—	—	—

n/N(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.1.4, 2.7.3.6.2.1 項 試験 31 Table 6.2.14 より引用

a) 原発不明の菌血症を含む

2.7.3.3.2.5.4 標準療法が無効または標準療法に不耐容の MRSA 感染症患者におけるリネゾリドの有効性

本試験は現在継続中であり、MRSA 感染症の適応症が承認されるまで継続される。2004 年 3 月 31 日までに組み入れられた 9 例における中間成績を示す (2004 年 11 月申請時)。

9 例の内訳は、標準療法が無効だった患者 3 例、標準療法に不耐容だった患者 6 例であり MRSA 感染症の内訳は敗血症 4 例、皮膚・軟部組織感染症 1 例、肺炎 4 例であった。

治験責任医師の判定による臨床効果は、投与終了時の有効性は 87.5% (7/8, 「治癒」2 例, 「改善」5 例, 「不変/悪化」1 例, 「判定不能」1 例) であり、追跡調査時の治癒率は 71.4% (5/7, 「治癒」5 例, 「不変/悪化」2 例, 「判定不能」2 例) であった。

さらに 2005 年 12 月 31 日までにデータ確認作業 (修正・追記による問い合わせ) が終了した 22 例における中間成績を以下に提示した。

22 例の内訳は、標準療法が無効だった患者 11 例、標準療法に不耐容だった患者 10 例、標準療法が無効および不耐容だった患者 1 例であり MRSA 感染症の内訳は敗血症 7 例、皮膚・軟部組織感染症 7 例、肺炎 8 例であった。

治験責任医師判定による臨床効果における EOT の有効率は 85.7% (18/21, 内訳: 「治癒」5 例, 「改善」13 例, 「不変/悪化」3 例, 「判定不能」1 例) であり, F-U の治癒率は 81.3% (13/16, 内訳: 「治癒」13 例, 「不変/悪化」3 例, 「判定不能」5 例, 「欠測」1 例) であった。

以上の中間成績から、標準療法が無効あるいは標準療法に不耐容を示す MRSA 感染症患者において、本薬の有効性（臨床的効果）が示唆された。

2.7.3.3.2.6 MRSA の菌消失率

菌消失率を表 60 に示した。試験 73 における菌消失率は、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) であり, リネゾリド群ではバンコマイシン群に比べ, MRSA 菌消失率は高かった ($p < 0.0001$)。また, 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) と両群間で同程度であった。

試験 31 および試験 48A/48 における菌消失率は, リネゾリド群では EOT でそれぞれ 69.1% (38/55), 72.5% (29/40), F-U でそれぞれ 60.7% (34/56), 66.7% (26/39), バンコマイシン群では EOT でそれぞれ 75.9% (44/58), 61.8% (21/34), F-U でそれぞれ 63.2% (36/57), 53.1% (17/32) であり, 両投与群間で同程度の菌消失率が得られた。

表 60 MRSA 菌消失率^{a)} (ME-MRSA 集団)

試験番号	73		31 (参考)		48A/48 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
投与終了時評価						
消失	49/62(79.0)	9/30(30.0)	38/55 (69.1)	44/58 (75.9)	29/40 (72.5)	21/34 (61.8)
存続	13/62(21.0)	21/30(70.0)	17/55 (30.9)	14/58 (24.1)	11/40 (27.5)	13/34 (38.2)
判定不能	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	1	2	0	0
p 値(95%信頼区間) ^{b)}	<0.0001 (29.8, 68.3)		—		0.2519 (-8.8, 33.8) ^{c)}	
追跡調査時評価						
消失	29/62(46.8)	11/30(36.7)	34/56(60.7)	36/57(63.2)	26/39(66.7)	17/32(53.1)
存続	33/62(53.2)	19/30(63.3)	22/56 (39.3)	21/57 (36.8)	13/39(33.3)	15/32(46.9)
判定不能	0	0	0	1	1	2
欠測	0	0	0	2	—	—
p 値(95%信頼区間) ^{b)}	0.3593 (-11.1, 31.4)		0.7891 (-20.3, 15.5)		0.1915 (-7.4, 37.7) ^{c)}	

n/N(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.2.2, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.3.2, 48A/48 Table 6.3.2 より引用

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。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。

c) バンコマイシン群におけるオキサシリン感受性菌 1 例を含む（バンコマイシン群：N=35）

いずれの試験においても、リネゾリドおよびバンコマイシン耐性株は認められなかった。

MRSA 感染症診断名別菌消失率を表 61 に示した。

肺炎における菌消失率は、EOT ではリネゾリド群 71.4% (25/35), バンコマイシン群 26.3% (5/19)

であり、リネゾリド群ではバンコマイシン群に比べ、菌消失率は高かった。また、F-U では、リネゾリド群 37.1% (13/35)、バンコマイシン群 36.8% (7/19) と両群間で同程度であった。

皮膚・軟部組織感染症における菌消失率は、EOT ではリネゾリド群 94.4% (17/18)、バンコマイシン群 40.0% (4/10) であり、リネゾリド群ではバンコマイシン群に比べ、MRSA 菌消失率は高かった。また、F-U においてもリネゾリド群 72.2% (13/18)、バンコマイシン群 40.0% (4/10) であり、両群間で菌消失率は同程度であった。皮膚・軟部組織感染症を本邦における申請効能、すなわち「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」に分けて集計した結果、「深在性皮膚感染症」、「慢性膿皮症」では症例数は少なかったが、「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染」に対する菌消失率は、バンコマイシン群と比較してリネゾリド群で高かった (表 62)。

敗血症における菌消失率は、EOT ではリネゾリド群 77.8% (7/9) であり、バンコマイシン群 1 例においては消失しなかった。F-U ではリネゾリド群 33.3% (3/9) であり、バンコマイシン群 1 例においては消失しなかった。

外国試験と比較して国内試験では、リネゾリド群およびバンコマイシン群ともに皮膚・軟部組織感染症では差は認められなかったが、国内試験では追跡調査時の肺炎の菌消失率は低かった。

表 61 MRSA 感染症診断名別菌消失率^{a)} (ME-MRSA 集団)

試験番号	試験 73		試験 31 (参考)		試験 48A/48 (参考)	
投与群	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
肺炎						
投与終了時	25/35(71.4)	5/19(26.3)	8/12 (66.7)	13/17 (76.5)	29/40 (72.5)	21/34 (61.8)
追跡調査時	13/35(37.1)	7/19(36.8)	8/12(66.7)	12/17(70.6)	26/39(66.7)	13/34 (38.2)
皮膚・軟部組織感染症						
投与終了時	17/18(94.4)	4/10(40.0)	26/34 (76.5)	24/32 (75.0)	NA	NA
追跡調査時	13/18(72.2)	4/10(40.0)	22/34(64.7)	18/31(58.1)		
敗血症 ^{b)}						
投与終了時	7/9(77.8)	0/1	1/2	1/2	NA	NA
追跡調査時	3/9(33.3)	0/1	2/3	1/2		

n/N(%) NA: 該当なし

試験 73 総括報告書 Table 6.2.4, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.3.4, 48A/48 Table 6.3.2 より引用

a) 菌消失 (確定) と菌消失 (推定) の和

b) 試験 31 では原発不明の菌血症を含む

表 62 MRSA 皮膚・軟部組織感染症診断名別菌消失率 (ME-MRSA 集団)

試験番号 投与群	試験 73		試験 31 (参考)	
	リネゾリド	バンコマイシン	リネゾリド	バンコマイシン
深在性皮膚感染症				
投与終了時	1/1	0	5/6 (83.3)	3/6 (50.0)
追跡調査時	1/1	0	4/6 (66.7)	4/5
慢性膿皮症				
投与終了時	3/3	1/1	0	2/2
追跡調査時	1/3	1/1	0	2/2
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染				
投与終了時	13/14 (92.9)	3/9 (33.3)	19/24 (79.2)	15/19 (78.9)
追跡調査時	11/14 (78.6)	3/9 (33.3)	15/24 (62.5)	8/19 (42.1)

n/N(%) 2.7.3.6.1 項 試験 73 Table 3.2.1.2, 2.7.3.6.2.1 項 試験 31 Table 6.3.6 より引用

リネゾリド群においてEOTとF-Uの菌消失率に差が認められた。微生物学的効果の判定に際し、EOTまたはF-Uで微生物学的検査が未実施であった場合、臨床効果の判定結果に基づき、微生物学的効果は「推定消失」、「推定存続」のいずれかにすることとした。2.7.3.3.2.4項に記載したとおり、F-Uでは「不変/悪化」とされた症例がリネゾリド群、バンコマイシン群とも多く認められたため、この影響が微生物学的効果のEOTとF-Uの差に反映されたものと考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団（年齢，性，体重）別臨床効果について検討した。

2.7.3.3.3.1 高齢者・非高齢者別臨床効果

高齢者・非高齢者における臨床効果を表 63 に示した。

試験 73 における非高齢者（65 歳未満）および高齢者（65 歳以上）の臨床効果の有効率は，それぞれ 69.2%（9/13）および 61.2%（30/49），治癒率はそれぞれ 23.1%（3/13）および 40.4%（19/47）であった。

試験 31 における非高齢者（65 歳未満）および高齢者（65 歳以上）の臨床効果の有効率は，それぞれ 88.0%（22/25）および 80.0%（24/30），治癒率はそれぞれ 80.8%（21/26）および 66.7%（20/30）であった。

試験 48A/48 における非高齢者（65 歳未満）および高齢者（65 歳以上）の臨床効果の有効率は，それぞれ 84.6%（11/13）および 77.8%（21/27），治癒率はそれぞれ 84.6%（11/13）および 64.0%（16/25）であった。

高齢者と非高齢者の結果に大きな差は認められなかった。

表 63 年齢別臨床効果（ME-MRSA 集団）

試験番号		リネゾリド		バンコマイシン	
		64 歳以下	65 歳以上	64 歳以下	65 歳以上
73	有効率	9/13(69.2)	30/49(61.2)	5/8(62.5)	10/22(45.5)
	治癒率	3/13(23.1)	19/47(40.4)	4/8(50.0)	7/22(31.8)
31	有効率	22/25(88.0)	24/30(80.0)	20/22(90.9)	28/34(82.4)
	治癒率	21/26(80.8)	20/30(66.7)	17/20(85.0)	21/32(65.6)
48A/48	有効率	11/13(84.6)	21/27(77.8)	10/11(90.9)	19/24(79.2)
	治癒率	11/13(84.6)	16/25(64.0)	4/10(40.0)	14/23(60.9)

n/N(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.1.14, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.2.5, 試験 48A/48 Table 6.2.5 より引用

2.7.3.3.3.2 性別による臨床効果

性別における臨床効果を表 64 に示した。

国内試験における男女の臨床効果（ME-MRSA 集団）の有効率は，それぞれ 59.6%（28/47）および 73.3%（11/15）であり，治癒率は，それぞれ 37.0%（17/46）および 35.7%（5/14）であった。

試験 31 における男女の臨床効果の有効率は，それぞれ 83.3%（25/30）および 84.0%（21/25）り，治癒率はそれぞれ 76.7%（23/30）および 69.2%（18/26）であった。

試験 48A/48 における男女の臨床効果の有効率は，それぞれ 86.4%（19/22）および 72.2%（13/18）り，治癒率はそれぞれ 80.0%（16/20）および 61.1%（11/18）であった。

参考とした外国試験 31 および試験 48A/48 において性別の臨床効果を投与群ごとに検討した結果，両群ともに性差は認められなかった。

表 64 性別による臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号		リネゾリド		バンコマイシン	
		男性	女性	男性	女性
73	有効率	28/47(59.6)	11/15(73.3)	8/20(40.0)	7/10(70.0)
	治癒率	17/46(37.0)	5/14(35.7)	7/20(35.0)	4/10(40.0)
31	有効率	25/30(83.3)	21/25(84.0)	31/36(86.1)	17/20(85.0)
	治癒率	23/30(76.7)	18/26(69.2)	25/34(73.5)	13/18(72.2)
48A/48	有効率	19/22(86.4)	13/18(72.2)	16/21(76.2)	13/14(92.9)
	治癒率	16/20(80.0)	11/18(61.1)	10/20(50.0)	8/13(61.5)

(%) 試験 73 総括報告書 Table 6.1.12, 2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.2.7, 試験 48A/48 Table 6.2.7 より引用

2.7.3.3.3.3 体重別臨床効果

体重別の臨床効果を表 65 に示した。

試験 73 における 40 kg 未満および 40 kg 以上の被験者における臨床効果の有効率は、それぞれ 55.6%(5/9)および 64.7%(33/51)であり、治癒率は、それぞれ 37.5%(3/8)および 36.0%(18/50)であった。

表 65 体重別臨床効果 (ME-MRSA 集団)

試験番号		リネゾリド		バンコマイシン	
		40 kg 未満	40 kg 以上	40 kg 未満	40 kg 以上
73	有効率	5/9(55.6)	33/51(64.7)	3/6(50.0)	12/24(50.0)
	治癒率	3/8(37.5)	18/50(36.0)	2/6(33.3)	9/24(37.5)

(%) 2.7.3.6 項 試験 73 Table 3.1.2.2 より引用

参考とした外国試験結果は 40 kg 未満の被験者が少なかったため表として要約は行わなかった (2.7.3.6.2 項 試験 31 Table 6.2.9, 試験 48A/48 Table 6.2.9 を参照)。試験 31 および試験 48A/48 において体重別の有効性の結果を投与群ごとに検討したが、外国試験の ME-MRSA 集団のうち 40 kg 未満の症例数は試験 31 で 2 例 (リネゾリド群およびバンコマイシン群各 1 例)、試験 48 では 1 例 (リネゾリド群) のみであったため、体重別の比較は困難であった^{注)}。

注) 3 例の臨床効果の内訳は、2 例 (試験 48A/48) が「治癒」、1 例 (試験 31) が「不変/悪化」であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 3)4)}。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。

2.7.3.4.1 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кок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

2.7.3.4.2 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。

2.7.3.4.2.1 適応菌種の設定

2.7.3.4.2.1.1 *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 $\mu\text{g/mL}$ 、34 株 (30.1%) が 2 $\mu\text{g/mL}$ 、1 株 (0.9%) が 4 $\mu\text{g/mL}$ であった。MIC₅₀ 値は 1 $\mu\text{g/mL}$ および MIC₉₀ 値は 2 $\mu\text{g/mL}$ 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 66, 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 66 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 ($\mu\text{g/mL}$)				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 $\mu\text{g/mL}$ 、4 $\mu\text{g/mL}$ であった^{参考文献 5)}。

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 $\mu\text{g/mL}$ 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。

2.7.3.4.2.1.2 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 67)。

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 67)、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 67 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 68）。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 68）。

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 68 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)

2.7.3.4.2.2 適応症の設定

2.7.3.4.2.2.1 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 µg/mL (血中濃度の 4.2 倍) (参考文献 6), 水疱内濃度は投与 3 時間後では 16.4 µg/mL (血中濃度の 0.9 倍) であった (参考文献 7) (表 69)。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 69 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 (µg/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 6) の表 5 を一部改変した。

b) 参考文献 7) 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

2.7.3.4.2.2.2 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 70)。

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・熱傷及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 70), いずれの感染症に対しても有効であると考えられた。

表 70 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・熱傷及び 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 71），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 71 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	VCM	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)	36.8% (7/19)	0.9826 (-26.7, 27.3)
皮膚・軟部組織感染症	外傷・熱傷及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)	33.3% (3/9)	0.0300 (7.7, 82.8)
	慢性膿皮症	3/3	1/1	-	1/3	1/1	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)	40.0% (4/10)	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)	0/1	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)	36.7% (11/30)	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 72）。

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 72）。

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 72 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 73）。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 73 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，毛嚢瘻，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癒できるもの

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 70）。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 とともに 1 例中 1 例消失であった (表 71)。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 72)。そこで, それを本邦での効能・効果別に集計した結果, 「外傷・熱傷及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・熱傷及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 74)。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 74 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・熱傷及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: パンコマイシン

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・熱傷及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・熱傷及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

下線部が今回申請する部分。

2.7.3.4.3 用法・用量

2.7.3.4.3.1 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 1,200 mg を 2 回に分け，1 回 600 mg を 12 時間毎に，それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。

2.7.3.4.3.2 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 1,200 mg を 2 回に分け，1 回 600 mg を 12 時間毎に経口投与する。

2.7.3.4.4 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。

2.7.3.4.4.1.1 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 が最も相関することが確認された^{参考文献 8)}。

2.7.3.4.4.1.2 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 19，既提出資料概要参照^{参考文献 8)}）。

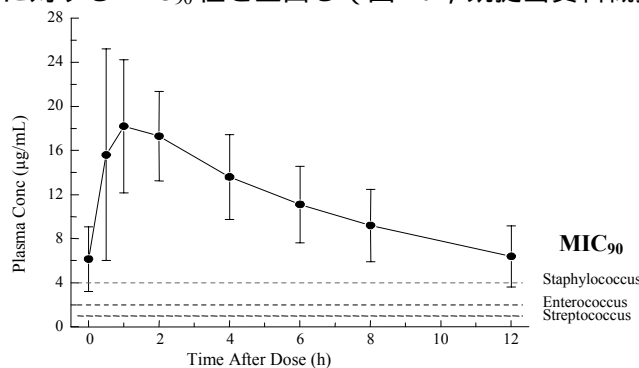


図 19 リネゾリド 600 mg を経口投与したときの血漿中リネゾリド濃度およびリネゾリドのグラム陽性球菌に対する MIC₉₀ 値（外国第 1 相試験：試験 29）

参考文献 8) 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 75, 参考文献⁸⁾)。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 75 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⁸⁾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 20, 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)。

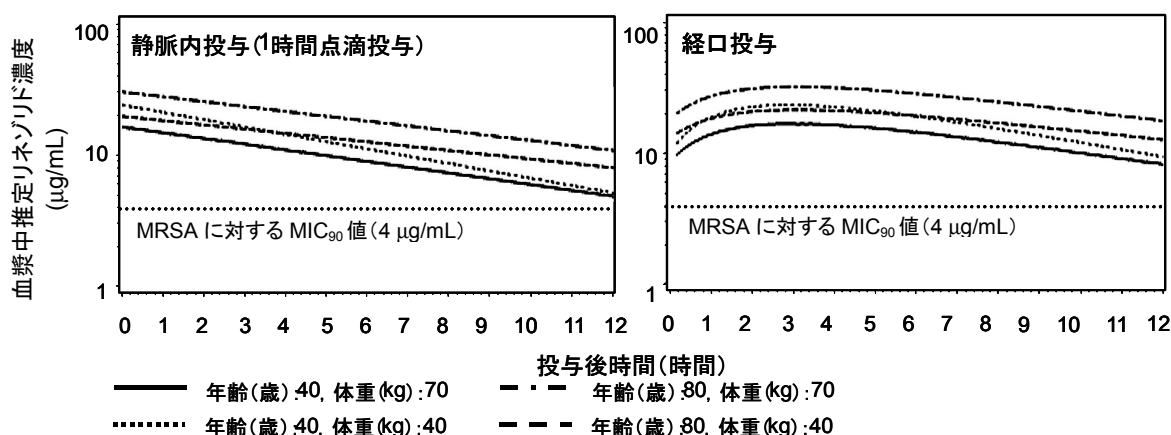


図 20 リネゾリド 1 回 600 mg, 1 日 2 回投与時の推定血漿中リネゾリド濃度推移

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。

2.7.3.4.4.1.3 臨床試験成績

2.7.3.4.4.1.3.1 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

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)。

られなかった（既提出資料概要参照）。

2.7.3.4.4.1.3.2 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 76）。

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 76 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

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

2.7.3.4.4.1.3.3 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（表 67）。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。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 67）。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 77)。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 77 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 132 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⁹⁾) 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

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。

固として有害事象報告（因果関係なし，重篤）された。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^{注1)}。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 (2) 臨床検査値異常参照）。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 155 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⁹⁾ 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（2.7.4.2.1.5.3.1.1 図 22 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

注1) なお，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。

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 78）。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 169 体重別有害事象参照）。

表 78 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 169 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 79）。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 162 年齢別有害事象参照）。

表 79 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 162 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 80, 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 80 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 81）。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 81 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 175 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。

2.7.3.4.4.1.4 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 19, 図 20)。
- 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 67)。

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 77)。
- 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 ($50,000/\text{mm}^3$) 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、 $50,000/\text{mm}^3$ 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 1200 mg を 2 回に分け、1 回 600 mg 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 1200 mg を 2 回に分け、1 回 600 mg 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）