

シベクトロ錠 200mg
シベクトロ点滴静注用 200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

| | | |
|-----------|--------------------------|---|
| 1.5.1 | 起原又は発見の経緯 | 2 |
| 1.5.2 | 開発の経緯 | 3 |
| 1.5.2.1 | 品質の概要..... | 3 |
| 1.5.2.2 | 非臨床試験..... | 4 |
| 1.5.2.3 | 臨床試験..... | 4 |
| 1.5.2.3.1 | 国外における臨床開発..... | 4 |
| 1.5.2.3.2 | 本邦における臨床開発..... | 4 |
| 1.5.3 | 医薬品製造販売承認申請 | 5 |
| 1.5.4 | その他の効能・効果に関する臨床開発状況..... | 6 |
| 1.5.5 | 参考文献 | 8 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

参照項目：2.5.1

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、1961年に世界で初めて報告されて以来、50年以上にわたり本邦及び欧米先進諸国の臨床現場で脅威となっている。2002年には、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）が米国で同定された。更に、近年米国では、バンコマイシンに対するMRSAの感受性の経年的な低下（MIC creep現象）が報告されており¹⁾、ブドウ球菌の薬剤耐性化は今後も進行することが危惧されている。また、院内感染型のMRSA（HA-MRSA）に加え、市中感染型のMRSA（CA-MRSA）が欧米で増加傾向にあり、1997年の米国疾病予防管理センターによる小児での死亡例の報告以来、死亡例も増加しつつある。

本邦でも種々の多剤耐性菌による院内感染が問題となっており、MRSAは薬剤耐性菌新規感染症患者の多くを占めると報告されている。MRSAによる感染症では、肺炎が最も多く、菌血症、皮膚・軟部組織感染症、手術創感染がこれに続き、これらのほとんどがHA-MRSAによるものと考えられる²⁾。一方、皮膚・軟部組織感染症患者から分離されるCA-MRSAの分離率は増加傾向にあり、伝播力が強いことから³⁾、本邦においてもCA-MRSAによる皮膚・軟部組織感染症の増加が懸念されている。MRSAは、更なる耐性機序の獲得による薬剤耐性化に加え、市中感染症としての新たな一面も呈しつつあり、その制御には抗菌薬による治療が不可欠である。

本邦で承認されている抗MRSA薬として、グリコペプチド系のバンコマイシン及びテイコプラニン、アミノグリコシド系のアルベカシン、オキサゾリジノン系のリネゾリド、そして環状リポペプチド系のダプトマイシンがある。

バンコマイシンは、1958年に米国で、1981年に本邦で承認された抗菌薬であり、今なおMRSA感染症に対する主力薬として使用されている。しかし、VRSAの出現、低感受性菌の増加及び遅い殺菌作用等の懸念が指摘されている。バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンには共通して、腎毒性及び第8脳神経障害の副作用があり、薬物血中濃度モニタリング（TDM）や腎機能障害患者での用量調節が必要である。

リネゾリドは、本邦において2001年4月に承認された抗MRSA薬である。バイオアベイラビリティが約100%と高く、注射剤から経口剤への切替えも可能であり、TDMや腎機能障害時の用量調節も必要ない。しかしながら、血小板減少症を主とする骨髄抑制の発症が報告されており、14日を超える長期投与の際には注意が必要である。更に、米国で2000年に承認された約1年後にリネゾリド耐性のMRSAの出現が報告されていることから、適正使用の厳格な遵守が必要である。

ダプトマイシンは、本邦において2011年7月に承認された抗MRSA薬である。しかし、クレアチンキナーゼ値上昇、横紋筋融解症といった骨格筋の副作用が報告されており、腎機能障害がある患者では腎機能を頻回にモニタリングする必要がある。また、肺のサーファクタントにより不活化されるため、肺炎に対する適応を持たない。

本邦においても、HA-MRSA感染症に加え、強毒型のCA-MRSA感染症の拡大が想定されることから、既存の薬剤に加え、抗菌活性が強く、耐性選択能及び骨髄抑制のリスクが低い新たな抗MRSA薬が必要とされている。

BAY 1192631〔一般名（JAN）：テジゾリドリン酸エステル、以下TR-701 FA〕は、プロドラッグ（リン酸エステル）であり、投与後、ホスファターゼにより、細菌学的に活性を有するBAY 1170438〔一般名（INN）：Tedizolid、以下TR-700〕に迅速に変換される（図1.5-1）。TR-700

は、新規オキサゾリジノン系抗菌薬であり、リボソーム 23S rRNA に作用し、開始複合体の形成を阻害することによって翻訳開始反応を抑制するタンパク質合成阻害薬である。主としてグラム陽性菌に対する抗菌活性が強く、MRSA に対しては、同じオキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリドと比較して 4~8 倍強い抗菌活性を示す (2.6.2.2.1.1、2.7.2.4)。

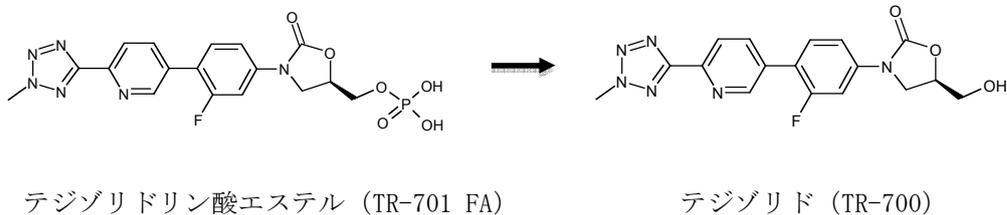


図 1.5-1 テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドの構造式

1.5.2 開発の経緯

TR-700 の開発は韓国 Dong-A 社により開始されたが、20███年に韓国以外の実験権及び販売権を米国 Trius Therapeutics 社 (現 Merck Sharp & Dohme 社の子会社) が取得し、その後、20███年に本邦を含む██████における開発権及び販売権が、Trius Therapeutics 社から Bayer HealthCare 社に譲渡された。これを受けて、本邦では、バイエル薬品株式会社が開発を行うこととなった。

開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1 品質の概要

参照項目 : 2.3.S、2.3.P [錠剤]、2.3.P [注射剤]、2.7.1

抗菌活性を有する TR-700 そのものは水系溶媒にほとんど溶けないことから静脈内投与には適さず、また消化管吸収されにくいと考えられることからリン酸エステルのプロドラッグ化を行った。第Ⅲ相試験開始前に実施したほとんどの *in vivo* 非臨床試験及び早期臨床試験において、原薬としてテジゾリドリン酸エステルナトリウム (TR-701) を使用した。物理化学的特性の改善を目的とした薬剤の変更に取り組み、最終的に遊離酸型である TR-701 FA を選択した。TR-701 FA (原薬) の長期保存試験及び加速試験を実施し、36 ヶ月間安定であることを確認した。

TR-701 FA の製剤として、経口投与用即放性フィルムコーティング錠とバイアルに充填した無菌の凍結乾燥注射剤の 2 種の製剤を開発した。第Ⅲ相試験開始前に実施したほとんどの *in vivo* 非臨床試験及び一部の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において、テジゾリドリン酸エステルナトリウム (TR-701) のカプセル剤を使用した。その後、TR-701 FA を原薬とした即放性のフィルムコーティングを開発し、主要な第Ⅲ相試験を含むほとんどの経口投与の臨床試験においてこれを使用した。なお、市販予定製剤はこれと同一の製剤である。注射剤の開発では、水溶液中で TR-701 FA が経時的に███されることにより███の TR-700 が███することが懸念されたため、開発及び臨床用製剤として凍結乾燥製剤を選択した。静脈内投与を行った全ての非臨床試験及び臨床試験では、市販予定製剤処方と同一の TR-701 FA 注射剤を使用した。

安定性試験の結果及びガイドラインに基づき、最終包装品の室温保存における有効期間を TR-701 FA 錠剤及び注射剤ともに、36 ヶ月間と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

参照項目：2.4、2.6.2

TR-700 は MRSA に対して有効であり、MIC は $2\mu\text{g/mL}$ を超えず、抗菌活性はリネゾリドより 4～8 倍高いことが確認された。TR-700 に対する MRSA 株の感受性に国内外差は認められていない。TR-700 は *in vitro* 並びに *in vivo* (TR-701 又は TR-701 FA として投与) 局所感染モデル及び全身感染モデルにおいて、MRSA に対して有効であることが示された。

1.5.2.3 臨床試験

参照項目：2.5、2.7.2、2.7.3、2.7.4

1.5.2.3.1 国外における臨床開発

米国において 2008 年より第 I 相試験 (試験 TR701-101) を開始し、健康な男性及び女性被験者を対象に TR-701 を単回又は反復経口投与時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討した。その後、MRSA を含むグラム陽性菌による複雑性皮膚・皮膚組織感染症 (complicated skin and skin structure infections : cSSSI) 患者を対象に国外第 II 相用量設定試験 (試験 TR701-104) を実施し、臨床推奨用法・用量として、TR-701 200mg の 1 日 1 回経口投与を選択した。

一方で、TR-701 FA の即放錠及び注射剤の製剤開発が行われた (1.5.2.1)。相対的バイオアベイラビリティ試験 (試験 TR701-108) により、2 種 (TR-701 及び TR-701 FA) の原薬を用いた経口製剤を投与したときの TR-700 の薬物動態に差がないことが示され、以降の開発には原薬として TR-701 FA を使用することとした。その後実施した国外第 I 相試験 (試験 TR701-107) では、TR-701 FA を 200mg 1 日 1 回静脈内反復投与時の忍容性が確認された。また、活性体 TR-700 の経口バイオアベイラビリティは 91.5%であった。

これらの結果より、TR-701 FA の経口バイオアベイラビリティが高いことから、静脈内投与と経口投与を切替える上で、用法・用量の調節は必要ないと考えた。また、2 種類の原薬の違いによる薬物動態に差がなかったことから、TR-701 FA 製剤を用いた第 II 相用量設定試験は不要と判断した。

MRSA を含むグラム陽性菌による急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (acute bacterial skin and skin structure infections : ABSSSI) 患者を対象とした 2 つの国外第 III 相試験 (試験 TR701-112、試験 TR701-113) では、TR-701 FA をそれぞれ経口投与のみ (試験 TR701-112) 又は静脈内投与から経口投与へ切替えを可能 (試験 TR701-113) としたときの有効性及び安全性をリネゾリドと比較した。その結果、有効性の主要評価項目である早期臨床効果について、TR-701 FA のリネゾリドに対する非劣性が検証された。

これらの試験成績をもとに米国、EU 及び世界各国で承認申請が行われ、40 ヶ国以上で承認を得ている (1.6)。

1.5.2.3.2 本邦における臨床開発

20██ 年より第 I 相試験として、単回投与試験 (試験 16101) 及び反復投与試験 (試験 16102) を実施した。

試験 16101 では、日本人健康男性に TR-701 FA 200mg までを静脈内及び経口単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を確認した。また、活性体 TR-700 の経口バイオアベイラビリティは 82.6%であることを確認した。試験 16102 では、日本人健康男性に TR-701 FA 200mg を 1 日 1 回 7 日間静脈内及び経口反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。その結

表 1.5- 1 製造販売承認申請の概略

| | |
|-------|---|
| 申請区分 | 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 |
| 販売名 | シベクトロ錠 200mg、シベクトロ点滴静注用 200mg |
| 一般名 | テジゾリドリン酸エステル (JAN) |
| 効能・効果 | <適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 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、 びらん・潰瘍の二次感染 |
| 用法・用量 | (錠剤) 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回200mgを経口投与する。 (注射剤) 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回200mgを1時間かけて点滴静注する。 |

1.5.4 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

グラム陽性菌によると疑われる院内感染型細菌性肺炎 (HABP) 又はグラム陽性菌による人工呼吸器関連細菌性肺炎 (VABP) に罹患した人工呼吸器装着患者を対象として、無作為化、二重盲検、実薬対照、群間比較、国際共同第Ⅲ相試験を実施中である。20■年■月■

| 試 験 | | 実施 |
|--------------------|-------------------|----------|
| 項 目 | | |
| 物理化学的性質並びに規格及び試験方法 | | 国外 |
| 安定性 | 原 薬 | |
| | 製 剤（錠剤） | |
| | 製 剤（注射剤） | |
| 薬理 | 効力薬理 | 国外 |
| | 副次的薬理 | |
| | 安全性薬理 | |
| 薬物動態 | 分析方法 | 国外 |
| | 吸収・排泄 | |
| | 分布 | |
| | 代謝 | |
| | その他 | |
| 毒性 | 単回投与毒性 | 国外 |
| | 反復投与毒性 | |
| | 遺伝毒性 | |
| | 生殖発生毒性 | |
| | その他 | |
| | 局所刺激性 | |
| 臨床試験 | 生物薬剤学に関連する試験 | 国内 国外 |
| | 第Ⅰ相 第Ⅱ相 第Ⅲ相 | 国内 国外 |
| 国内 国外 | | |
| 国内 国外 | | |
| 国内 国外 | | |

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.5 参考文献

- 1) Deresinski S, Clin Infect Dis 2007;44(12):1543-1548 (5.4.2)
- 2) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業、公開情報 2015年1月～12月 年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス 全入院患者部門 2016
<https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2015/3/2/zen_Open_Report_201500.pdf>
(5.4.3)
- 3) DeLeo FR et al., Lancet 2010;375(9725):1557-1568 (5.4.4)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

2013年9月21日に米国で承認申請を行い、2014年6月20日に「急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）」の適応症で最初の承認を取得した。2017年11月現在、欧州連合加盟28カ国を含む51カ国で承認されている（表1.6.1-1）。その他の国及び地域では、いずれも審査継続中である（表1.6.1-2）。

表 1.6.1-1 承認国一覧（2017年11月末日時点）

| 国・地域名 | 承認日 |
|-------------------------|------------------------------------|
| 米国 | 2014年6月20日 |
| カナダ | 2015年3月17日 |
| 欧州連合（28カ国） ^a | 2015年3月23日 |
| アイスランド | 2015年3月23日 |
| ノルウェー | 2015年3月23日 |
| リヒテンシュタイン | 2015年3月23日 |
| 韓国 | 2015年4月17日 |
| チリ | 2015年5月25日 |
| クウェート | 2015年9月9日 |
| シンガポール | 2015年9月16日 |
| スイス | 2016年1月5日 |
| サウジアラビア | 2016年3月3日（錠剤） 2016年6月13日（注射剤） |
| メキシコ | 2016年4月6日（錠剤） 2016年4月8日（注射剤） |
| ロシア ^b | 2016年5月31日（注射剤） 2016年7月29日（錠剤） |
| カタール | 2016年7月24日（錠剤） 2016年10月27日（注射剤） |
| アラブ首長国連邦 | 2016年7月31日 |
| コロンビア | 2016年8月1日（錠剤） 2016年8月3日（注射剤） |
| マレーシア | 2016年8月22日 |
| バーレーン | 2017年1月4日 |
| フィリピン | 2017年3月10日 |
| グアテマラ | 2017年5月11日（錠剤） 2017年8月8日（注射剤） |
| コスタリカ | 2017年5月16日（錠剤） 2017年6月15日（注射剤） |
| パナマ | 2017年6月29日（錠剤） 2017年9月21日（注射剤） |
| 台湾 | 2017年8月4日 |

a：中央認可方式による承認

b：適応症：複雑性皮膚・皮膚組織感染症（cSSSI）

表 1.6.1- 2 承認申請国一覧（2017 年 11 月末日時点）

| 国・地域名 | 承認申請日 |
|-------|-------------------------------------|
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日（注射剤） 20■■年■■月■■日（錠剤） |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日（注射剤） |
| ■■■■ | 20■■年■■月■■日 |

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書及び欧州製品概要（summary of product characteristics : SmPC）の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SIVEXTRO® safely and effectively. See full prescribing information for SIVEXTRO.

SIVEXTRO (tedizolid phosphate) for injection, for intravenous use
SIVEXTRO (tedizolid phosphate) tablet, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

INDICATIONS AND USAGE

SIVEXTRO is an oxazolidinone-class antibacterial drug indicated in adults for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) caused by designated susceptible bacteria. (1.1)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of SIVEXTRO and other antibacterial drugs, SIVEXTRO should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

200 mg administered once daily orally or as an intravenous (IV) infusion over 1 hour for six (6) days. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 200 mg, sterile, lyophilized powder in single-use vial for reconstitution for intravenous infusion;
- Tablet: 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Patients with neutropenia: The safety and efficacy of SIVEXTRO in patients with neutropenia (neutrophil counts <1000 cells/mm³) have not been adequately evaluated. In an animal model of infection, the antibacterial activity of SIVEXTRO was reduced in the absence of granulocytes. Consider alternative therapies in neutropenic patients. (5.1)
- Clostridium difficile*-associated diarrhea: Evaluate if diarrhea occurs. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥2%) are nausea, headache, diarrhea, vomiting, and dizziness. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

SIVEXTRO (when administered orally) can increase the plasma concentrations of orally administered Breast Cancer Resistance Protein BCRP substrates. Monitor for adverse reactions related to the concomitant BCRP substrates if coadministration cannot be avoided. (7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections
1.2 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Preparation and Administration of Intravenous Solution
2.3 Compatible Intravenous Solutions
2.4 Incompatibilities

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Patients with Neutropenia
5.2 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea
5.3 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Adverse Reactions in Clinical Trials

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
14.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 Tablets
16.2 For Injection
16.3 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

SIVEXTRO® is an oxazolidinone-class antibacterial indicated for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) caused by susceptible isolates of the following Gram-positive microorganisms: *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant [MRSA] and methicillin-susceptible [MSSA] isolates), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* Group (including *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus*), and *Enterococcus faecalis*.

1.2 Usage

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of SIVEXTRO and other antibacterial drugs, SIVEXTRO should be used only to treat ABSSSI that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of SIVEXTRO is 200 mg administered once daily for six (6) days either orally (with or without food) or as an intravenous (IV) infusion in patients 18 years of age or older.

The recommended dosage and administration is described in Table 1.

Table 1: Dosage of SIVEXTRO

| Infection | Route | Dosage | Frequency | Infusion Time | Duration of Treatment |
|--|-------------|--------|------------|----------------|-----------------------|
| Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (ABSSSI) | Intravenous | 200 mg | Once daily | 1 hour | 6 days |
| | Oral | 200 mg | Once daily | Not Applicable | |

No dose adjustment is necessary when changing from intravenous to oral SIVEXTRO.

If patients miss a dose, they should take it as soon as possible anytime up to 8 hours prior to their next scheduled dose. If less than 8 hours remain before the next dose, wait until their next scheduled dose.

2.2 Preparation and Administration of Intravenous Solution

SIVEXTRO is supplied as a sterile, lyophilized powder for injection in single-use vials of 200 mg. Each 200 mg vial must be reconstituted with Sterile Water for Injection and subsequently diluted only with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

SIVEXTRO vials contain no antimicrobial preservatives and are intended for single use only.

Preparation

The contents of the vial should be reconstituted using aseptic technique as follows:

Note: To minimize foaming, AVOID vigorous agitation or shaking of the vial during or after reconstitution.

1. Reconstitute the SIVEXTRO vial with 4 mL of Sterile Water for Injection.
2. Gently swirl the contents and let the vial stand until the cake has completely dissolved and any foam disperses.

3. Inspect the vial to ensure the solution contains no particulate matter and no cake or powder remains attached to the sides of the vial. If necessary, invert the vial to dissolve any remaining powder and swirl gently to prevent foaming. The reconstituted solution is clear and colorless to pale-yellow in color; the total storage time should not exceed 24 hours at either room temperature or under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
4. Tilt the upright vial and insert a syringe with appropriately sized needle into the bottom corner of the vial and remove 4 mL of the reconstituted solution. Do not invert the vial during extraction.
5. The reconstituted solution must be further diluted in 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Slowly inject the 4 mL of reconstituted solution into a 250 mL bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Invert the bag gently to mix. Do NOT shake the bag as this may cause foaming.

Administration

Administer as an intravenous infusion only.

Do not administer as an intravenous push or bolus. Do not mix SIVEXTRO with other drugs when administering. It is not intended for intra-arterial, intramuscular, intrathecal, intraperitoneal, or subcutaneous administration.

The intravenous bag containing the reconstituted and diluted intravenous solution should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Discard if visible particles are observed. The resulting solution is clear and colorless to pale-yellow in color.

After reconstitution and dilution, SIVEXTRO is to be administered via intravenous infusion using a total time of 1 hour.

The total time from reconstitution to administration should not exceed 24 hours at room temperature or under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

2.3 Compatible Intravenous Solutions

SIVEXTRO is compatible with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

2.4 Incompatibilities

SIVEXTRO for injection is incompatible with any solution containing divalent cations (e.g., Ca²⁺, Mg²⁺), including Lactated Ringer's Injection and Hartmann's Solution.

Limited data are available on the compatibility of SIVEXTRO for injection with other intravenous substances, additives or other medications and they should not be added to SIVEXTRO single-use vials or infused simultaneously. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different drugs, the line should be flushed before and after infusion of SIVEXTRO with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SIVEXTRO 200 mg tablet is a yellow film-coated oval tablet; each tablet is debossed with "TZD" on one side and "200" on the other side.

SIVEXTRO for injection is a sterile, white to off-white lyophilized powder for injection in single-use vials of 200 mg. Each 200 mg vial must be reconstituted with Sterile Water for Injection and subsequently diluted only with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Patients with Neutropenia

The safety and efficacy of SIVEXTRO in patients with neutropenia (neutrophil counts <1000 cells/mm³) have not been adequately evaluated. In an animal model of infection, the antibacterial activity of SIVEXTRO was reduced in the absence of granulocytes [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. Alternative therapies should be considered when treating patients with neutropenia and acute bacterial skin and skin structure infection.

5.2 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported for nearly all systemic antibacterial agents including SIVEXTRO, with severity ranging from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents can alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antibacterial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary because CDAD has been reported to occur more than two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, antibacterial use not directed against *C. difficile* should be discontinued, if possible. Appropriate measures such as fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibacterial treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

5.3 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing SIVEXTRO in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions in Clinical Trials

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be compared directly to rates from clinical trials of another drug and may not reflect rates observed in practice.

Adverse reactions were evaluated for 1050 patients treated with SIVEXTRO and 662 patients treated with the comparator antibacterial drug in two Phase 2 and two Phase 3 clinical trials. The median age of patients treated with SIVEXTRO in the Phase 2 and Phase 3 trials was 42 years, ranging between 17 and 86 years old. Patients treated with SIVEXTRO were predominantly male (65%) and White (82%).

Serious Adverse Reactions and Adverse Reactions Leading to Discontinuation

Serious adverse reactions occurred in 12/662 (1.8%) of patients treated with SIVEXTRO and in 13/662 (2.0%) of patients treated with the comparator. SIVEXTRO was discontinued due to an adverse reaction in 3/662 (0.5%) of patients and the comparator was discontinued due to an adverse reaction in 6/662 (0.9%) of patients.

Most Common Adverse Reactions

The most common adverse reactions in patients treated with SIVEXTRO were nausea (8%), headache (6%), diarrhea (4%), vomiting (3%), and dizziness (2%). The median time of onset of adverse reactions was 5 days for both SIVEXTRO and linezolid with 12% occurring on the second day of treatment in both treatment groups.

Table 2 lists selected adverse reactions occurring in at least 2% of patients treated with SIVEXTRO in clinical trials.

Table 2: Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Patients Receiving SIVEXTRO in the Pooled Phase 3 ABSSSI Clinical Trials

| Adverse Reactions | Pooled Phase 3 ABSSSI Clinical Trials | |
|-----------------------------------|--|---|
| | SIVEXTRO (200 mg oral/intravenous once daily for 6 days) (N=662) | Linezolid (600 mg oral/intravenous twice daily for 10 days) (N=662) |
| Gastrointestinal Disorders | | |
| Nausea | 8% | 12% |
| Diarrhea | 4% | 5% |
| Vomiting | 3% | 6% |
| Nervous System Disorder | | |
| Headache | 6% | 6% |
| Dizziness | 2% | 2% |

Safety was additionally evaluated in a randomized, double-blind, multicenter study conducted in China, the Philippines, Taiwan, and the US, which included a total of 292 adult patients treated with tedizolid 200 mg administered IV and/or oral once daily for 6 days for the treatment of ABSSSI. The safety profile in this study was similar to the Phase 3 clinical trials; however, infusion site reactions (phlebitis) were reported in 3.1% of tedizolid-treated subjects, particularly among Asian patients.

The following selected adverse reactions were reported in SIVEXTRO-treated patients at a rate of less than 2% in these clinical trials:

Blood and Lymphatic System Disorders: anemia

Cardiovascular: palpitations, tachycardia

Eye Disorders: asthenopia, vision blurred, visual impairment, vitreous floaters

General Disorders and Administration Site Conditions: infusion-related reactions

Immune System Disorders: drug hypersensitivity

Infections and Infestations: *Clostridium difficile* colitis, oral candidiasis, vulvovaginal mycotic infection

Investigations: hepatic transaminases increased, white blood cell count decreased

Nervous System Disorders: hypoesthesia, paresthesia, VIIth nerve paralysis

Psychiatric Disorders: insomnia

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: pruritus, urticaria, dermatitis

Vascular Disorders: flushing, hypertension

Laboratory Parameters

Hematology laboratory abnormalities that were determined to be potentially clinically significant in the pooled Phase 3 ABSSSI clinical trials are provided in Table 3.

Table 3: Potentially Clinically Significant Lowest Laboratory Values in the Pooled Phase 3 ABSSSI Clinical Trials

| Laboratory Assay | Potentially Clinically Significant Values* [†] | |
|---|---|--|
| | SIVEXTRO (200 mg oral/intravenous once daily for 6 days) (N=618) [‡] | Linezolid (600 mg oral/intravenous twice daily for 10 days) (N=617) |
| Hemoglobin (<10.1 g/dL [M]) (<9 g/dL [F]) | 3.1% | 3.7% |
| Platelet count (<112 × 10 ³ /mm ³) | 2.3% | 4.9% |
| Absolute neutrophil count (<0.8 × 10 ³ /mm ³) | 0.5% | 0.6% |

M = male; F = female

* <75% (<50% for absolute neutrophil count) of lower limit of normal (LLN) for values normal at baseline

[†] Represents lowest abnormal post-baseline value through the last dose of active drug

[‡] Number of patients with non-missing laboratory values

Myelosuppression

Phase 1 studies conducted in healthy adults exposed to SIVEXTRO for 21 days showed a possible dose and duration effect on hematologic parameters beyond 6 days of treatment. In the Phase 3 trials, clinically significant changes in these parameters were generally similar for both treatment arms (see Table 3).

Peripheral and Optic Neuropathy

Peripheral and optic neuropathy have been described in patients treated with another member of the oxazolidinone class for longer than 28 days. In Phase 3 trials, reported adverse reactions for peripheral neuropathy and optic nerve disorders were similar between both treatment arms (peripheral neuropathy 1.2% vs. 0.6% for tedizolid phosphate and linezolid, respectively; optic nerve disorders 0.3% vs. 0.2%, respectively). No data are available for patients exposed to SIVEXTRO for longer than 6 days.

7 DRUG INTERACTIONS

Orally administered SIVEXTRO inhibits Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) in the intestine, which can increase the plasma concentrations of orally administered BCRP substrates, and the potential for adverse reactions. If possible, an interruption in the treatment of the co-administered BCRP substrate medicinal product should be considered during treatment with SIVEXTRO, especially for BCRP substrates with a narrow therapeutic index (e.g., methotrexate or topotecan). If coadministration cannot be avoided, monitor for adverse reactions related to the concomitantly administered BCRP substrates, including rosuvastatin. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of SIVEXTRO in pregnant women. SIVEXTRO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In embryo-fetal studies, tedizolid phosphate was shown to produce fetal developmental toxicities in mice, rats, and rabbits. Fetal developmental effects occurring in mice in the absence of maternal toxicity included reduced fetal weights and an increased incidence of costal cartilage anomalies at the high dose of 25 mg/kg/day (4-fold the estimated human exposure level based on AUCs). In rats,

decreased fetal weights and increased skeletal variations including reduced ossification of the sternebrae, vertebrae, and skull were observed at the high dose of 15 mg/kg/day (6-fold the estimated human exposure based on AUCs) and were associated with maternal toxicity (reduced maternal body weights). In rabbits, reduced fetal weights but no malformations or variations were observed at doses associated with maternal toxicity. The no observed adverse effect levels (NOAELs) for fetal toxicity in mice (5 mg/kg/day), maternal and fetal toxicity in rats (2.5 mg/kg/day), and rabbits (1 mg/kg/day) were associated with tedizolid plasma area under the curve (AUC) values approximately equivalent to (mice and rats) or 0.04-fold (rabbit) the tedizolid AUC value associated with the oral human therapeutic dose.

In a pre-postnatal study, there were no adverse maternal or offspring effects when female rats were treated during pregnancy and lactation with tedizolid phosphate at the highest tested dose of 3.75 mg/kg/day, with plasma tedizolid exposure (AUC) approximately equivalent to the human plasma AUC exposure at the clinical dose of 200 mg/day.

8.3 Nursing Mothers

Tedizolid is excreted in the breast milk of rats. It is not known whether tedizolid is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when SIVEXTRO is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SIVEXTRO did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. No overall differences in pharmacokinetics were observed between elderly subjects and younger subjects.

10 OVERDOSAGE

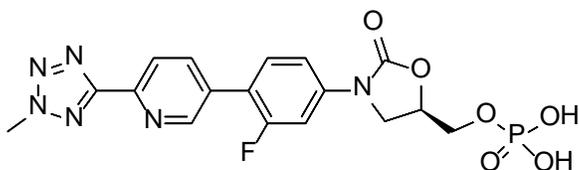
In the event of overdosage, SIVEXTRO should be discontinued and general supportive treatment given. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation.

11 DESCRIPTION

SIVEXTRO (tedizolid phosphate), a phosphate prodrug, is converted to tedizolid in the presence of phosphatases.

Tedizolid phosphate has the chemical name [(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl hydrogen phosphate.

Its empirical formula is C₁₇H₁₆FN₆O₆P and its molecular weight is 450.32. Its structural formula is:



Tedizolid phosphate is a white to yellow solid and is administered orally or by intravenous infusion.

The pharmacologically active moiety, tedizolid, is an antibacterial agent of the oxazolidinone class.

SIVEXTRO tablets contain 200 mg of tedizolid phosphate, and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, mannitol, crospovidone, povidone, and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol/macrogol, talc, and yellow iron oxide.

SIVEXTRO for injection is a sterile, white to off-white sterile lyophilized powder for injection in single-use vials of 200 mg. The inactive ingredients are mannitol (105 mg), sodium hydroxide, and hydrochloric acid, which is used in minimal quantities for pH adjustment.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tedizolid phosphate is the prodrug of tedizolid, an antibacterial agent [see *Clinical Pharmacology* (12.3), (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

The AUC/minimum inhibitory concentration (MIC) was shown to best correlate with tedizolid activity in animal infection models.

In the mouse thigh infection model of *S. aureus*, antistaphylococcal killing activity was impacted by the presence of granulocytes. In granulocytopenic mice (neutrophil count <100 cells/mL), bacterial stasis was achieved at a human-equivalent dose of approximately 2000 mg/day; whereas, in non-granulocytopenic animals, stasis was achieved at a human-equivalent dose of approximately 100 mg/day. The safety and efficacy of SIVEXTRO for the treatment of neutropenic patients (neutrophil counts <1000 cells/mm³) have not been evaluated.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, positive- and placebo-controlled crossover thorough QTc study, 48 enrolled subjects were administered a single oral dose of SIVEXTRO at a therapeutic dose of 200 mg, SIVEXTRO at a suprathreshold dose of 1200 mg, placebo, and a positive control; no significant effects of SIVEXTRO on heart rate, electrocardiogram morphology, PR, QRS, or QT interval were detected. Therefore, SIVEXTRO does not affect cardiac repolarization.

12.3 Pharmacokinetics

Tedizolid phosphate is a prodrug that is converted by phosphatases to tedizolid, the microbiologically active moiety, following oral and intravenous administration. Only the pharmacokinetic profile of tedizolid is discussed further due to negligible systemic exposure of tedizolid phosphate following oral and intravenous administration. Following multiple once-daily oral or intravenous administration, steady-state concentrations are achieved within approximately three days with tedizolid accumulation of approximately 30% (tedizolid half-life of approximately 12 hours). Pharmacokinetic (PK) parameters of tedizolid following oral and intravenous administration of 200 mg once daily tedizolid phosphate are shown in Table 4.

Table 4: Mean (Standard Deviation) Tedizolid Pharmacokinetic Parameters Following Single and Multiple Oral and Intravenous Administration of 200 mg Once-Daily Tedizolid Phosphate

| Pharmacokinetic Parameters of Tedizolid* | Oral | | Intravenous | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Single Dose | Steady State | Single Dose | Steady State |
| C _{max} (mcg/mL) | 2.0 (0.7) | 2.2 (0.6) | 2.3 (0.6) | 3.0 (0.7) |
| T _{max} (hr) [†] | 2.5 (1.0 - 8.0) | 3.5 (1.0 - 6.0) | 1.1 (0.9 - 1.5) | 1.2 (0.9 - 1.5) |
| AUC (mcg·hr/mL) [‡] | 23.8 (6.8) | 25.6 (8.4) | 26.6 (5.2) | 29.2 (6.2) |
| CL or CL/F (L/hr) | 6.9 (1.7) | 8.4 (2.1) | 6.4 (1.2) | 5.9 (1.4) |

* C_{max}, maximum concentration; T_{max}, time to reach C_{max}; AUC, area under the concentration-time curve; CL, systemic clearance; CL/F, apparent oral clearance

[†] Median (range)

[‡] AUC is AUC_{0-∞} (AUC from time 0 to infinity) for single-dose administration and AUC₀₋₂₄ (AUC from time 0 to 24 hours) for multiple-dose administration

Absorption

Peak plasma tedizolid concentrations are achieved within approximately 3 hours following oral administration under fasting conditions or at the end of the 1 hour intravenous infusion of tedizolid phosphate. The absolute bioavailability is approximately 91% and no dosage adjustment is necessary between intravenous and oral administration.

Tedizolid phosphate (oral) may be administered with or without food as total systemic exposure (AUC_{0-∞}) is unchanged between fasted and fed (high-fat, high-calorie) conditions.

Distribution

Protein binding of tedizolid to human plasma proteins is approximately 70 to 90%. The mean steady state volume of distribution of tedizolid in healthy adults following a single intravenous dose of tedizolid phosphate 200 mg ranged from 67 to 80 L (approximately twice total body water). Tedizolid penetrates into the interstitial space fluid of adipose and skeletal muscle tissue with exposure similar to free drug exposure in plasma.

Metabolism

Other than tedizolid, which accounts for approximately 95% of the total radiocarbon AUC in plasma, there are no other significant circulating metabolites in humans.

There was no degradation of tedizolid in human liver microsomes indicating tedizolid is unlikely to be a substrate for hepatic CYP450 enzymes.

In vitro studies showed that conjugation of tedizolid is mediated via multiple sulfotransferase (SULT) isoforms (SULT1A1, SULT1A2, and SULT2A1).

Excretion

Following single oral administration of ¹⁴C-labeled tedizolid phosphate under fasted conditions, the majority of elimination occurred via the liver, with 82% of the radioactive dose recovered in feces and 18% in urine, primarily as a non-circulating and microbiologically inactive sulfate conjugate. Most of the elimination of tedizolid (>85%) occurs within 96 hours. Less than 3% of the tedizolid phosphate-administered dose is excreted in feces and urine as unchanged tedizolid.

Specific Populations

Based on the population pharmacokinetic analysis, there are no clinically relevant demographic or clinical patient factors (including age, gender, race, ethnicity, weight, body mass index, and measures of renal or liver function) that impact the pharmacokinetics of tedizolid.

Hepatic Impairment

Following administration of a single 200 mg oral dose of SIVEXTRO, no clinically meaningful changes in mean tedizolid C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were observed in patients with moderate (n=8) or severe (n=8) hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C) compared to 8 matched healthy control subjects. No dose adjustment is necessary for patients with hepatic impairment.

Renal Impairment

Following administration of a single 200 mg intravenous dose of SIVEXTRO to 8 subjects with severe renal impairment defined as $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, the C_{max} was essentially unchanged and $AUC_{0-\infty}$ was decreased by less than 10% compared to 8 matched healthy control subjects. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation, as assessed in subjects with end-stage renal disease ($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). No dosage adjustment is necessary in patients with renal impairment or patients on hemodialysis.

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of tedizolid were evaluated in a Phase 1 study conducted in elderly healthy volunteers (age 65 years and older, with at least 5 subjects at least 75 years old; n=14) compared to younger control subjects (25 to 45 years old; n=14) following administration of a single oral dose of SIVEXTRO 200 mg. There were no clinically meaningful differences in tedizolid C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ between elderly subjects and younger control subjects. No dosage adjustment of SIVEXTRO is necessary in elderly patients.

Gender

The impact of gender on the pharmacokinetics of SIVEXTRO was evaluated in clinical trials of healthy males and females and in a population pharmacokinetics analysis. The pharmacokinetics of tedizolid were similar in males and females. No dosage adjustment of SIVEXTRO is necessary based on gender.

Drug Interaction Studies

Drug Metabolizing Enzymes

Transformation via Phase 1 hepatic oxidative metabolism is not a significant pathway for elimination of SIVEXTRO.

Neither SIVEXTRO nor tedizolid detectably inhibited or induced the metabolism of selected CYP enzyme substrates, suggesting that drug-drug interactions based on oxidative metabolism are unlikely.

Membrane Transporters

The potential for tedizolid or tedizolid phosphate to inhibit transport of probe substrates of important drug uptake (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and OCT2) and efflux transporters (P-gp and BCRP) was tested *in vitro*. No clinically relevant interactions are expected to occur with these transporters except BCRP.

Coadministration of multiple oral doses of SIVEXTRO (200 mg once daily) increased the C_{max} and AUC of rosuvastatin (10 mg single oral dose), a known BCRP substrate, by approximately 55% and 70%, respectively, in healthy subjects [see *Drug Interactions (7)*].

Monoamine Oxidase Inhibition

Tedizolid is a reversible inhibitor of monoamine oxidase (MAO) *in vitro*. The interaction with MAO inhibitors could not be evaluated in Phase 2 and 3 trials, as subjects taking such medications were excluded from the trials.

Adrenergic Agents

Two placebo-controlled crossover studies were conducted to assess the potential of 200 mg oral SIVEXTRO at steady state to enhance pressor responses to pseudoephedrine and tyramine in healthy individuals. No meaningful changes in blood pressure or heart rate were seen with pseudoephedrine. The median tyramine dose required to cause an increase in systolic blood pressure of ≥ 30 mmHg from pre-dose baseline was 325 mg with SIVEXTRO compared to 425 mg with placebo. Palpitations were reported in 21/29 (72.4%) subjects exposed to SIVEXTRO compared to 13/28 (46.4%) exposed to placebo in the tyramine challenge study.

Serotonergic Agents

Serotonergic effects at doses of tedizolid phosphate up to 30-fold above the human equivalent dose did not differ from vehicle control in a mouse model that predicts serotonergic activity. In Phase 3 trials, subjects taking serotonergic agents including antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants, and serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT₁) receptor agonists (triptans), meperidine, or buspirone were excluded.

12.4 Microbiology

Tedizolid belongs to the oxazolidinone class of antibacterial drugs.

Mechanism of Action

The antibacterial activity of tedizolid is mediated by binding to the 50S subunit of the bacterial ribosome resulting in inhibition of protein synthesis. Tedizolid inhibits bacterial protein synthesis through a mechanism of action different from that of other non-oxazolidinone class antibacterial drugs; therefore, cross-resistance between tedizolid and other classes of antibacterial drugs is unlikely. The results of *in vitro* time-kill studies show that tedizolid is bacteriostatic against enterococci, staphylococci, and streptococci.

Mechanism of Resistance

Organisms resistant to oxazolidinones via mutations in chromosomal genes encoding 23S rRNA or ribosomal proteins (L3 and L4) are generally cross-resistant to tedizolid. In the limited number of *Staphylococcus aureus* strains tested, the presence of the chloramphenicol-florfenicol resistance (*cfrr*) gene did not result in resistance to tedizolid in the absence of chromosomal mutations.

Frequency of Resistance

Spontaneous mutations conferring reduced susceptibility to tedizolid occur *in vitro* at a frequency rate of approximately 10^{-10} .

Interaction with Other Antimicrobial Drugs

In vitro drug combination studies with tedizolid and aztreonam, ceftriaxone, ceftazidime, imipenem, rifampin, trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, clindamycin, ciprofloxacin, daptomycin, vancomycin, gentamicin, amphotericin B, ketoconazole, and terbinafine demonstrate neither synergy nor antagonism.

Spectrum of Activity

Tedizolid has been shown to be active against most isolates of the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections, as described in *Indications and Usage (1)*.

Aerobic and Facultative Gram-positive Bacteria

Staphylococcus aureus (including methicillin-resistant [MRSA] and methicillin-susceptible [MSSA] isolates)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus anginosus Group (including *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)

Enterococcus faecalis

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance has not been established. At least 90% of the following microorganisms exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to 0.5 mcg/mL for tedizolid. However, the safety and effectiveness of SIVEXTRO in treating clinical infections due to these microorganisms have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Aerobic and Facultative Anaerobic Gram-positive Bacteria

Staphylococcus epidermidis (including methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus lugdunensis

Enterococcus faecium

Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide cumulative results of the *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in local hospitals and practice areas to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting an effective antibacterial drug for treatment.

Dilution Techniques

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MIC values provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MIC values should be determined using a standardized procedure based on dilution methods (broth, agar, or microdilution) or equivalent using standardized inoculum and concentrations of tedizolid.^{1,3} The MIC values should be interpreted according to the criteria provided in Table 5.

Table 5: Susceptibility Test Interpretive Criteria for SIVEXTRO

| Pathogen | Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL) | | | Disk Diffusion Zone Diameter (mm) | | |
|---|--|---|----|-----------------------------------|---------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant and methicillin-susceptible isolates) | ≤0.5 | 1 | ≥2 | ≥19 | 16 - 18 | ≤15 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |

| Pathogen | Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL) | | | Disk Diffusion Zone Diameter (mm) | | |
|---------------------------------------|--|---|---|-----------------------------------|---|---|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Streptococcus anginosus</i> Group* | ≤0.25 | - | - | ≥17 | - | - |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ≤0.5 | - | - | ≥19 | - | - |

S=susceptible, I=intermediate, R=resistant

* Includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*

Diffusion techniques

Quantitative methods that require measurement of zone diameters also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The standardized procedure requires the use of standardized inoculum concentrations.^{2,3} This procedure uses paper disks impregnated with 20 mcg tedizolid to test the susceptibility of microorganisms to tedizolid. Reports from the laboratory providing results of the standard single-disk susceptibility test with a 20 mcg tedizolid disk should be interpreted according to the criteria in Table 5.

A report of “Susceptible” indicates that the antimicrobial drug is likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial drug reaches the concentration usually achievable at the site of infection. A report of “Intermediate” indicates that the result should be considered equivocal, and if the microorganism is not fully susceptible to alternative drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical efficacy in body sites where the drug is physiologically concentrated. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of “Resistant” indicates that the antimicrobial drug is not likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial drug reaches the concentrations usually achievable at the infection site; other therapy should be selected.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of laboratory control microorganisms to monitor and ensure the accuracy and precision of supplies and reagents used in the assay, and the techniques of the individuals performing the test.^{1,2,3} Standardized tedizolid powder should provide the following range of MIC values noted in Table 6. For the diffusion technique using the 20 mcg tedizolid disk, results within the ranges specified in Table 6 should be observed.

Table 6: Acceptable Quality Control Ranges for Susceptibility Testing

| Quality Control Organism | Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL) | Disk Diffusion (zone diameter in mm) |
|---|--|--------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | 0.12 - 1 | Not Applicable |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923* | 0.12 – 0.5 | 22 - 29 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | 0.25 - 1 | Not Applicable |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0.12 - 0.5 | 24 - 30 |

*QC range for *S. aureus* ATCC 25923 with tedizolid is 0.12-0.5µg/mL which exhibits less trailing and is easier to read. This strain is considered supplemental and not required for routine user QC.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies have not been conducted with tedizolid phosphate.

Tedizolid phosphate was negative for genotoxicity in all *in vitro* assays (bacterial reverse mutation (Ames), Chinese hamster lung (CHL) cell chromosomal aberration) and in all *in vivo* tests (mouse bone marrow micronucleus, rat liver unscheduled DNA synthesis). Tedizolid, generated from tedizolid phosphate after metabolic activation (*in vitro* and *in vivo*), was also tested for genotoxicity. Tedizolid was positive in an *in vitro* CHL cell chromosomal aberration assay, but negative for genotoxicity in other *in vitro* assays (Ames, mouse lymphoma mutagenicity) and *in vivo* in a mouse bone marrow micronucleus assay.

In a fertility study, oral tedizolid phosphate had no adverse effects on the fertility or reproductive performance, including spermatogenesis, of male rats at the maximum tested dose (50 mg/kg/day) with a plasma tedizolid AUC approximately 5-fold greater than the plasma AUC value in humans at the oral therapeutic dose. Tedizolid phosphate also had no adverse effects on the fertility or reproductive performance of adult female rats at doses up to the maximum tested (15 mg/kg/day). Plasma tedizolid exposure (AUC) at this NOAEL in female rats was approximately 4-fold higher than that in humans at the oral therapeutic dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Repeated-oral and intravenous dosing of tedizolid phosphate in rats in 1-month and 3-month toxicology studies produced dose- and time-dependent bone marrow hypocellularity (myeloid, erythroid, and megakaryocyte), with associated reduction in circulating RBCs, WBCs, and platelets. These effects showed evidence of reversibility and occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 6 -fold greater than the plasma exposure associated with the human therapeutic dose. In a 1-month immunotoxicology study in rats, repeated oral dosing of tedizolid phosphate was shown to significantly reduce splenic B cells and T cells and reduce plasma IgG titers. These effects occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 3 -fold greater than the expected human plasma exposure associated with the therapeutic dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

A total of 1333 adults with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) were randomized in two multicenter, multinational, double-blind, non-inferiority trials. Both trials compared SIVEXTRO 200 mg once daily for 6 days versus linezolid 600 mg every 12 hours for 10 days. In Trial 1, patients were treated with oral therapy, while in Trial 2, patients could receive oral therapy after a minimum of one day of intravenous therapy. Patients with cellulitis/erysipelas, major cutaneous abscess, or wound infection were enrolled in the trials. Patients with wound infections could have received aztreonam and/or metronidazole as adjunctive therapy for gram-negative bacterial coverage, if needed. The intent-to-treat (ITT) patient population included all randomized patients.

In Trial 1, 332 patients with ABSSSI were randomized to SIVEXTRO and 335 patients were randomized to linezolid. The majority (91%) of patients treated with SIVEXTRO in Trial 1 were less than 65 years old with a median age of 43 years (range: 18 to 86 years). Patients treated with SIVEXTRO were predominantly male (61%) and White (84%); 13% had BMI ≥ 35 kg/m², 8% had diabetes mellitus, 35% were current or recent intravenous drug users, and 2% had moderate to severe renal impairment. The overall median surface area of infection was 188 cm². The types of ABSSSI included were cellulitis/erysipelas (41%), wound infection (29%), and major cutaneous abscess (30%). In addition to local signs and symptoms of infection, patients were also required to have at least one regional or systemic sign of infection at baseline, defined as lymphadenopathy (87% of patients), temperature 38°C or higher (16% of patients), white blood cell count greater than 10,000 cells/mm³ or less than 4000 cells/mm³ (42%), or 10% or more band forms on white blood cell differential (4%).

The primary endpoint in Trial 1 was early clinical response defined as no increase from baseline lesion area at 48-72 hours after the first dose and oral temperature of $\leq 37.6^\circ\text{C}$, confirmed by a second temperature measurement within 24 hours in the ITT population.

In Trial 2, 332 patients with ABSSSI were randomized to SIVEXTRO and 334 patients were randomized to linezolid. The majority (87%) of patients treated with SIVEXTRO in Trial 2 were less than 65 years old with a median age of 46 years (range: 17 to 86 years). Patients treated with SIVEXTRO were predominantly male (68%) and White (86%); 16% had BMI ≥ 35 kg/m², 10% had diabetes mellitus, 20% were current or recent intravenous drug users, and 4% had moderate to severe renal impairment. The overall median surface area of infection was 231 cm². The types of ABSSSI included were cellulitis/erysipelas (50%), wound infection (30%), and major cutaneous abscess (20%). In addition to local signs and symptoms of infection, patients were also required to have at least one regional or systemic sign of infection at baseline, defined as lymphadenopathy (71% of patients), temperature 38°C or higher (31% of

patients), white blood cell count greater than 10,000 cells/mm³ or less than 4000 cells/mm³ (53%), or 10% or more band forms on white blood cell differential (16%).

The primary endpoint in Trial 2 was early clinical response defined as at least a 20% decrease from baseline lesion area at 48-72 hours after the first dose in the ITT population (Table 7).

Table 7: Early Clinical Response in the ITT Patient Population

| | SIVEXTRO (200 mg) | Linezolid (1200 mg) | Treatment Difference (2-sided 95% CI) |
|--|------------------------------|--------------------------------|--|
| No increase in lesion surface area from baseline and oral temperature of ≤37.6°C, confirmed by a second temperature measurement within 24 hours at 48-72 hours* | | | |
| Trial 1, N | 332 | 335 | |
| Responder, n (%) | 264 (79.5) | 266 (79.4) | 0.1 (-6.1, 6.2) |
| Trial 2, N | 332 | 334 | |
| Responder, n (%) | 286 (86.1) | 281 (84.1) | 2.0 (-3.5, 7.3) |
| At least a 20% decrease from baseline in lesion area at 48-72 hours† | | | |
| Trial 1, N | 332 | 335 | |
| Responder, n (%) | 259 (78.0) | 255 (76.1) | 1.9 (-4.5, 8.3) |
| Trial 2, N | 332 | 334 | |
| Responder, n (%) | 283 (85.2) | 276 (82.6) | 2.6 (-3.0, 8.2) |

CI=confidence interval

* Primary endpoint for Trial 1; sensitivity analysis for Trial 2

† Primary endpoint for Trial 2; sensitivity analysis for Trial 1

An investigator assessment of clinical response was made at the post-therapy evaluation (PTE) (7 - 14 days after the end of therapy) in the ITT and CE (Clinically Evaluable) populations. Clinical success was defined as resolution or near resolution of most disease-specific signs and symptoms, absence or near resolution of systemic signs of infection if present at baseline (lymphadenopathy, fever, >10% immature neutrophils, abnormal WBC count), and no new signs, symptoms, or complications attributable to the ABSSSI requiring further treatment of the primary lesion (Table 8).

Table 8: Investigator-Assessed Clinical Response at Post-therapy Evaluation in ITT and CE Patient Populations from Two Phase 3 ABSSSI Trials

| | SIVEXTRO (200 mg) n/N (%) | Linezolid (1200 mg) n/N (%) | Treatment Difference (2-sided 95% CI) |
|---------|--|--|--|
| Trial 1 | | | |
| ITT | 284/332 (85.5) | 288/335 (86.0) | -0.5 (-5.8, 4.9) |
| CE | 264/279 (94.6) | 267/280 (95.4) | -0.8 (-4.6, 3.0) |
| Trial 2 | | | |
| ITT | 292/332 (88.0) | 293/334 (87.7) | 0.3 (-4.8, 5.3) |
| CE | 268/290 (92.4) | 269/280 (96.1) | -3.7 (-7.7, 0.2) |

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; CE=clinically evaluable

Clinical success by baseline pathogens from the primary infection site or blood cultures for the microbiological intent-to-treat (MITT) patient population for two integrated Phase 3 ABSSSI studies are presented in Table 9 and Table 10.

Table 9: Early Clinical Response by Baseline Pathogen from Two Phase 3 ABSSSI Trials (MITT Population)

| Pathogen | No increase in lesion surface area from baseline and oral temperature of $\leq 37.6^{\circ}\text{C}^*$ | | At least a 20% decrease from baseline in lesion area [†] | |
|--|--|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | SIVEXTRO (200 mg) n/N (%) | Linezolid (1200 mg) n/N (%) | SIVEXTRO (200 mg) n/N (%) | Linezolid (1200 mg) n/N (%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 276/329 (83.9) | 278/342 (81.3) | 280/329 (85.1) | 276/342 (80.7) |
| Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> | 112/141 (79.4) | 113/146 (77.4) | 114/141 (80.9) | 111/146 (76.0) |
| Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> | 164/188 (87.2) | 167/198 (84.3) | 166/188 (88.3) | 167/198 (84.3) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 27/33 (81.8) | 18/20 (90.0) | 25/33 (75.8) | 16/20 (80.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> Group | 22/30 (73.3) | 26/28 (92.9) | 22/30 (73.3) | 25/28 (89.3) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 6/9 (66.7) | 8/10 (80.0) | 6/9 (66.7) | 7/10 (70.0) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 7/10 (70.0) | 3/4 (75.0) | 6/10 (60.0) | 1/4 (25.0) |

Pooled analysis; n=number of patients in the specific category; N=Number of patients with the specific pathogen isolated from the ABSSSI

* Primary endpoint of Trial 1

† Primary endpoint of Trial 2

Baseline bacteremia in the tedizolid arm with relevant pathogens included two subjects with MRSA, four subjects with MSSA, two subjects with *S. pyogenes*, one subject with *S. agalactiae*, and one subject with *S. constellatus*. All of these subjects were Responders at the 48-72 hour evaluation. At the Post-therapy Evaluation (PTE), 8 of 10 subjects were considered clinical successes.

Table 10: Clinical Response at PTE by Baseline Pathogen from Two Phase 3 ABSSSI Trials (MITT Population)

| Pathogen | Clinical Response at PTE | |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| | SIVEXTRO (200 mg) n/N (%) | Linezolid (1200 mg) n/N (%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 291/329 (88.5) | 303/342 (88.6) |
| Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> | 118/141 (83.7) | 119/146 (81.5) |
| Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> | 173/188 (92.0) | 186/198 (93.9) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 30/33 (90.9) | 19/20 (95.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> Group | 21/30 (70.0) | 25/28 (89.3) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 8/9 (88.9) | 8/10 (80.0) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 7/10 (70.0) | 4/4 (100.0) |

Pooled analysis; n=number of patients in the specific category; N=Number of patients with the specific pathogen isolated from the ABSSSI

Baseline bacteremia in the tedizolid arm with relevant pathogens included two subjects with MRSA, four subjects with MSSA, two subjects with *S. pyogenes*, one subject with *S. agalactiae*, and one subject with *S. constellatus*. All of these subjects were Responders at the 48-72 hour evaluation. At the Post-therapy Evaluation (PTE) 8 of 10 subjects were considered clinical successes.

15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – 10th ed., CLSI document M7 A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.

2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard – 12th ed. CLSI document M2 A12 (ISBN 1-56238-781-2 [Print]; ISBN 1-56238-782-0 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2015.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 27th Informational Supplement. CLSI document M100 S27 (ISBN 1-56238-865-7 [Print]; ISBN 1-56238-866-5 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2017.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 Tablets

SIVEXTRO tablets are yellow film-coated oval tablets containing 200 mg of tedizolid phosphate; each tablet is debossed with “TZD” on one side and “200” on the other side.

They are supplied as follows:

HDPE bottles of 30 tablets with child-resistant closure (NDC 67919-041-01)

Unit dose blister packs of 6 tablets (NDC 67919-041-02)

16.2 For Injection

SIVEXTRO is supplied as a sterile, lyophilized powder for injection in single-use vials of 200 mg. Each 200 mg vial must be reconstituted with Sterile Water for Injection and subsequently diluted only with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

They are supplied as follows:

Package of ten 200 mg single-dose vials (NDC 67919-040-01)

16.3 Storage and Handling

SIVEXTRO tablets and SIVEXTRO for injection should be stored at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Administration with Food

Patients should be informed that SIVEXTRO tablets may be taken with or without food and without any dietary restrictions [see *Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Usage Safeguards

Patients should be advised that antibacterial drugs including SIVEXTRO should only be used to treat bacterial infections. SIVEXTRO does not treat viral infections (e.g., the common cold). When SIVEXTRO is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by SIVEXTRO or other antibacterial drugs in the future [see *Indications and Usage (1.2)*].

Patients should be informed that if they miss a dose, they should take the dose as soon as possible anytime up to 8 hours prior to their next scheduled dose. If less than 8 hours remains before the next dose, then they should wait until their next scheduled dose. Patients should take the prescribed number of doses [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Keep SIVEXTRO and all medications out of reach of children.

Potentially Serious Adverse Reactions

Patients should be advised that diarrhea is a common problem caused by antibacterial drugs including SIVEXTRO and usually resolves when the drug is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop frequent watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic and may be a sign of a more serious intestinal infection [*see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)*]. If this occurs, patients should contact their healthcare provider as soon as possible.

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Sivextro tablets
Manufactured by: Patheon Inc.
Whitby, Ontario, L1N 5Z5 Canada

Sivextro for injection
Manufactured by: Patheon Italia S.p.A.
03013, Ferentino, FR Italy

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2015-2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk1986-mf-1707r002

処方情報（完全版）

1 適応症及び使用法

1.1 急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症

SIVEXTRO は以下のグラム陽性菌の感受性分離株に起因する急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の治療に使用されるオキサゾリジノン系の抗菌薬である：*Staphylococcus aureus* [メチシリン耐性（MRSA）及びメチシリン感受性（MSSA）分離株を含む]、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus anginosus* 群（*Streptococcus anginosus*、*Streptococcus intermedius*、*Streptococcus constellatus* など）、及び *Enterococcus faecalis*。

1.2 使用法

薬剤耐性菌の発現を抑制し、SIVEXTRO や他の抗菌薬の効果を維持するため、SIVEXTRO は感受性菌に起因することが証明されているか又は強く疑われる ABSSSI の治療にのみ使用すること。培養及び感受性に関する情報が得られる場合には、抗菌治療を選択又は変更する際にその情報を検討すること。このような情報がない場合には、各地の疫学及び感受性のパターンが経験による治療選択に寄与すると考えられる。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

SIVEXTRO の推奨用量は 200mg であり、18 歳以上の患者に 1 日 1 回 6 日間経口投与（摂食時又は空腹時）又は点滴静注する。

表 1 に、推奨される用法・用量を示す。

表 1：SIVEXTRO の用量

| 感染症 | 投与経路 | 用量 | 投与回数 | 投与時間 | 治療期間 |
|-------------------------|------|-------|---------|------|------|
| 急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI） | 静脈内 | 200mg | 1 日 1 回 | 1 時間 | 6 日間 |
| | 経口 | 200mg | 1 日 1 回 | 該当なし | |

静脈内投与から経口投与に変更する場合、用量調節は不要である。

飲み忘れた場合には、次に予定された投与の 8 時間前までであれば、気づいた時点で服用すること。次回投与までの時間が 8 時間未満の場合は、次回投与まで待つこと。

2.2 静脈内投与用溶液の調製及び投与

SIVEXTRO は 200mg の単回使用バイアルに入った注射用の滅菌凍結乾燥粉末である。各バイアルは注射用水で溶解したのち、0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）でのみ希釈する。SIVEXTRO のバイアルには抗菌性保存剤は含まれず、単回使用を意図している。

調製

バイアルの内容物は以下の無菌操作を用いて溶解すること。

注：泡立ちを最小限にするため、溶解中又は溶解後にバイアルを極度に攪拌したり、振とうしたりしないこと。

1. 注射用水 4mL で SIVEXTRO のバイアルを溶解する。
2. 内容物を静かに攪拌し、塊が完全に溶解し、泡が消えるまでバイアルを立てておく。
3. バイアルを点検し、溶液に微粒子がなく、塊や粉末がバイアルの側面に付着していないこと確認すること。必要であればバイアルを逆さにして残っている粉末を溶かし、泡立たないように静かに攪拌すること。得られた溶解液は澄明で無色～淡黄色である。保存時間は室温又は冷蔵庫 2～8℃ (36～46°F) で保存し、24 時間を超えてはならない。
4. 直立状態のバイアルを傾けて適切なサイズの針の付いたシリンジをバイアルの下隅に挿入し、溶解液 4mL を吸い取る。抽出中はバイアルを逆さにしないこと。
5. 溶解液をさらに 0.9%塩化ナトリウム注射液(米国薬局方)250mL で希釈する必要がある。溶解液 4mL を 0.9%塩化ナトリウム注射液(米国薬局方) 250mL のバッグにゆっくり注入する。バッグを静かに逆さにして混ぜる。泡立ちの原因になるので、バッグを振とうしないこと。

投与

投与は必ず静脈内投与で行うこと。

静脈内へのプッシュ又はボーラスで投与しないこと。投与時に SIVEXTRO と他の薬剤を混ぜないこと。SIVEXTRO は動脈内投与、筋肉内投与、髄腔内投与、腹腔内投与及び皮下投与を意図していない。

溶解及び希釈された静注用溶液の入った静注用バッグは、投与前に微粒子がないかどうか目視で検査すること。微粒子が認められた場合は破棄すること。溶解及び希釈によって得られた溶液は澄明で無色～淡黄色である。

溶解及び希釈後、SIVEXTRO は点滴静注により 1 時間かけて投与される。

溶解から投与までの合計時間は室温又は冷蔵庫 2～8℃ (36～46°F) で保存し、24 時間を超えてはならない。

2.3 配合可能な静注用溶液

SIVEXTRO は 0.9%塩化ナトリウム注射液(米国薬局方) と配合できる。

2.4 配合禁忌

SIVEXTRO (注射用) は乳酸リンゲル液及びハルトマン輸液をはじめとする二価陽イオン (Ca^{2+} 、 Mg^{2+} など) を含有する溶液との配合は不可である。

SIVEXTRO と他の静注用薬物、添加物又は他の薬剤との相溶性に関するデータが少ないため、それらを SIVEXTRO の単回使用バイアルに加えたり、同時に投与したりしないこと。数種類の薬剤を連続投与するために同じ静脈ラインを使用する場合、SIVEXTRO の点滴投与前後に 0.9% 塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）でラインを洗い流すこと。

3. 剤型及び含量

SIVEXTRO 200mg 錠は黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。各錠剤には片面に「TZD」、裏面に「200」と刻印されている。

注射用 SIVEXTRO は、200mg の単回使用バイアルに入った白色～灰白色の注射用の滅菌凍結乾燥粉末である。200mg の各バイアルは注射用水で溶解したのち、0.9% 塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）でのみ希釈する。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 好中球減少症の患者

好中球減少症（好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満）患者における SIVEXTRO の安全性および有効性は十分に評価されていない。感染症の動物モデルでは、顆粒球がない場合に SIVEXTRO の抗菌作用が低下した [臨床薬理 (12.2) 参照]。好中球減少症および急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症の患者を治療する場合には代替治療を検討すること。

5.2 *Clostridium difficile* 関連下痢症

Clostridium difficile 関連下痢症 (CDAD) は SIVEXTRO を含むほぼ全ての全身抗菌剤に対して報告されており、重症度は軽度の下痢から致死性の大腸炎までに及ぶ。抗菌剤による治療は大腸の正常細菌叢を変化させ、*C. difficile* の異常増殖をもたらすおそれがある。

C. difficile はトキシン A およびトキシン B を産生し、CDAD 発症の原因となる。これらの感染は抗菌治療に反応しないおそれがあり、結腸切除を要する可能性があるため、*C. difficile* の高毒素産生株は罹患率および死亡率の上昇の原因となる。CDAD は抗生剤使用後に下痢を呈する全患者に対して考慮する必要がある。CDAD では抗菌薬投与の 2 カ月以上後に発症した例も報告されているため、病歴に注意する必要がある。

CDAD が疑われる場合あるいは確認された場合、*C. difficile* に対する抗菌薬以外の抗菌薬の使用はできる限り中止すること。臨床的に必要であれば体液量および電解質の調整、蛋白質補給、*C. difficile* の抗菌治療ならびに外科的評価などの適切な処置を取ること。

5.3 薬剤耐性菌の発現

確定された、あるいは強く疑われる細菌感染がない場合、又は予防的投与のために SIVEXTRO を処方することは、患者に利益をもたらす可能性が低く、薬剤耐性菌の発生リスクが高まる。

6 副作用

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な状況下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験における副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験における副作用の発現率と直接比較することは不可能であり、実際の発現率を反映していない場合がある。

2つの第2相試験及び2つの第3相試験で、SIVEXTRO を投与された患者 1050 例及び対照薬の抗菌薬を投与された患者 662 例について副作用を評価した。第2相試験及び第3相試験で SIVEXTRO を投与された患者の年齢中央値は 42 歳（17～86 歳）であった。SIVEXTRO 投与群は主に男性（65%）、白人（82%）であった。

重篤な副作用及び投与中止に至った副作用

重篤な副作用は SIVEXTRO 投与群の患者 662 例中 12 例（1.8%）、対照薬投与群の患者 662 例中 13 例（2.0%）に発現した。副作用による投与中止は、SIVEXTRO 投与群で 662 例中 3 例（0.5%）、対照薬投与群で 662 例中 6 例（0.9%）であった。

最もよく見られる副作用

SIVEXTRO 投与群に最もよく見られた副作用は悪心（8%）、頭痛（6%）、下痢（4%）、嘔吐（3%）および浮動性めまい（2%）であった。副作用の発現時間中央値は SIVEXTRO 及びリネゾリドともに 5 日間であり、いずれの投与群も 12% が投与 2 日目に発現した。

表 2 に、臨床試験で SIVEXTRO 投与群の患者の 2% 以上に発現した副作用を抜粋して示す。

表 2：併合した第 3 相 ABSSSI 臨床試験における SIVEXTRO 投与患者の
2%以上に発現した副作用（抜粋）

| 副作用 | 併合した第 3 相 ABSSSI 臨床試験 | |
|--------------|---|---|
| | SIVEXTRO (200mg の経口投与／静脈内投与を 1 日 1 回 6 日間) (N=662) | リネゾリド (600mg の経口投与／静脈内投与を 1 日 2 回 10 日間) (N=662) |
| 胃腸障害 | | |
| 悪心 | 8% | 12% |
| 下痢 | 4% | 5% |
| 嘔吐 | 3% | 6% |
| 神経系障害 | | |
| 頭痛 | 6% | 6% |
| 浮動性めまい | 2% | 2% |

また、中国、フィリピン、台湾及び米国で実施した、多施設共同、無作為化、二重盲検試験において、SIVEXTRO 200mg を経口投与／静脈内投与で 1 日 1 回 6 日間投与した成人 ABSSSI 患者 292 例の安全性を評価した。この試験における安全性プロファイルは、第 3 相臨床試験と類似していたが、SIVEXTRO 投与群の 3.1% で注射部位反応（静脈炎）が特にアジア人患者に報告された。

上記の臨床試験において SIVEXTRO の投与を受けた患者の 2%未満に発現した副作用（抜粋）は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：貧血

心血管系：動悸、頻脈

眼障害：眼精疲労、霧視、視力障害、硝子体浮遊物

一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応

免疫系障害：薬物過敏症

感染症および寄生虫症：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、口腔カンジダ症、外陰膺真菌感染

臨床検査：肝トランスアミナーゼ上昇、白血球数減少

神経系障害：感覚鈍麻、錯感覚、第 7 脳神経麻痺

精神障害：不眠症

皮膚および皮下組織障害：そう痒症、蕁麻疹、皮膚炎

血管障害：潮紅、高血圧

臨床検査項目

表 3 に、併合した第 3 相 ABSSSI 臨床試験で臨床的に重要と考えられると判断された血液学的検査異常を示す。

表 3 : 併合した第 3 相 ABSSSI 臨床試験における臨床的に重要と考えられる最低臨床検査値

| 臨床検査 | 臨床的に重要と考えられる値*† | |
|--|---|---|
| | SIVEXTRO (200mgの経口投与/静脈内 投与を1日1回6日間) (N=618) ‡ | リネゾリド (600mgの経口投与/静脈内 投与を1日2回10日間) (N=617) |
| ヘモグロビン (10.1g/dL未満 [M]) (9g/dL 未満 [F]) | 3.1% | 3.7% |
| 血小板数 ($112 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満) | 2.3% | 4.9% |
| 好中球絶対数 ($0.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満) | 0.5% | 0.6% |

M : 男性、F : 女性

* ベースライン時の正常値に対する正常下限 (LLN) の75%未満 (好中球絶対数については50%未満)

† 実薬の最終投与までのベースライン後の最も低い異常値を表す。

‡ 臨床検査の欠測値がない患者の数

骨髄抑制

健康成人に SIVEXTRO を 21 日間投与した第 1 相試験では、投与の 6 日間を超えると投与量及び投与期間が血液学的パラメータに影響を及ぼす可能性があることが示された。第 3 相試験では、これらのパラメータに見られる臨床的に重要な変化が両投与群でほぼ同じであった (表 3)。

末梢性ニューロパチーおよび視神経症

オキサゾリジノン系の別の薬剤の投与を 28 日以上受けた患者に末梢性ニューロパチー及び視神経症が報告されている。第 3 相試験では、末梢性ニューロパチー及び視神経症として報告された副作用は両投与群でほぼ同じであった (末梢性ニューロパチーはテジゾリドリン酸エステル投与群及びリネゾリド投与群でそれぞれ 1.2%及び 0.6%、視神経症はそれぞれ 0.3%及び 0.2%)。SIVEXTRO の投与を 6 日以上受けた患者についてのデータはない。

7 薬物相互作用

経口投与された SIVEXTRO は腸で乳癌耐性タンパク (BCRP) を阻害し、その結果経口投与された BCRP 基質の血漿濃度が上昇する可能性があり、副作用の可能性が高まる。可能であれば SIVEXTRO の投与中には、併用投与された BCRP 基質の医薬品、特に治療域の狭い BCRP 基質 (メトトレキサート又はトポテカンなど) の投与の中断を検討すること。併用投与を回避できない場合、ロスバスタチンを含む BCRP 基質の併用投与に関連する副作用の有無を観察すること。

[臨床薬理 (12.3) 参照。]

8 特定の集団における使用

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類 C

妊娠女性を対象に適切に計画・実施された SIVEXTRO の試験はない。妊娠中は治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ SIVEXTRO を使用すること。

胚/胎児試験では、テジゾリドリン酸エステルがマウス、ラット及びウサギに胎児発生毒性をもたらすことが示された。25mg/kg/日の高用量（AUC に基づく推定ヒト曝露量の 4 倍）投与時に母体毒性のないマウスに発現した胎児毒性作用は、胎児の体重減少及び肋軟骨奇形の発現率上昇であった。ラットでは胎児の体重減少及び胸骨分節、椎骨及び頭蓋骨の骨化減少を含む骨格変異の増加が 15mg/kg/日の高用量（AUC に基づく推定ヒト曝露量の 6 倍）投与時に認められ、母体毒性（母体の体重減少）との関連性が認められた。ウサギでは、母体毒性との関連性が認められる用量投与時に胎児の体重減少が認められたが、奇形及び変異は認められなかった。マウスの胎児毒性の無毒性量（NOAEL）（5mg/kg/日）、ラットの母体毒性及び胎児毒性の無毒性量（2.5mg/kg/日）及びウサギの無毒性量（1mg/kg/日）は、ヒトの経口治療量と関連するテジゾリドの血漿濃度曲線下面積（AUC）とほぼ同じ（マウス及びラット）又は 0.04 倍（ウサギ）である AUC 値との関連性が認められた。

出生前及び出生後試験では、妊娠及び授乳中の雌ラットにテジゾリドリン酸エステルを最高用量 3.75mg/kg/日で投与したところ、母体及び出世仔に有害な作用はなかった。このときの血漿テジゾリド曝露量（AUC）は 200mg/日の臨床用量投与時のヒト血漿 AUC 曝露量とほぼ同じであった。

8.3 授乳婦

テジゾリドはラットの母乳中に移行する。テジゾリドがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト母乳に移行するため、SIVEXTRO を授乳婦に投与する場合には注意すること。

8.4 小児等への投与

18 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

SIVEXTRO の臨床試験は若年被験者と異なる反応を示すかを明らかにするのに十分な数の 65 歳以上の被験者を対象としていなかった。高齢者と若年者との間で薬物動態に総合的な差は認められなかった。

10 過量投与

過量投与の場合には、SIVEXTRO 投与を中止し、一般的な支持的治療を行うこと。血液透析を行っても体循環からテジゾリドが有意に除去されるわけではない。

11 組成・性状

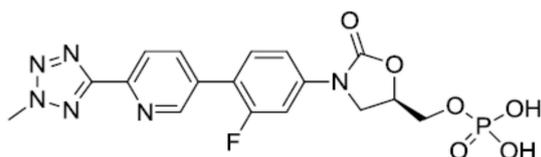
リン酸プロドラッグである SIVEXTRO (テジゾリドリン酸エステル) はホスファターゼによりテジゾリドに変換される。

化学名：[(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl) pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl hydrogen phosphate

分子式：C₁₇H₁₆FN₆O₆P

分子量：450.32

構造式：



テジゾリドリン酸エステルは白色～黄色の固体であり、経口又は静脈内投与される。

薬理活性物質であるテジゾリドはオキサゾリジノン系の抗菌薬である。

SIVEXTRO 錠にはテジゾリドリン酸エステル 200mg のほか、添加物として微結晶性セルロース、マンニトール、クロスポビドン、ポビドン及びステアリン酸マグネシウムが含まれている。さらに、フィルムコーティングには添加物としてポリビニルアルコール、酸化チタン、ポリエチレングリコール/マクロゴール、タルク及び黄色三二酸化鉄が含まれている。注射用 SIVEXTRO は、200mg の単回使用バイアルに入った白色～灰白色の注射用の滅菌凍結乾燥粉末である。添加物は、マンニトール (105mg)、水酸化ナトリウム及び塩酸であり、pH 調整のために必要最低量が用いられている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

テジゾリドリン酸エステルはテジゾリドのプロドラッグであり、抗菌薬である[*臨床薬理* (12.3) 及び (12.4) 参照]。

12.2 薬力学

AUC/最小発育阻止濃度 (MIC) は動物の感染症モデルにおいてテジゾリド活性と最もよく相関していた。

黄色ブドウ球菌のマウス大腿部感染モデルでは、顆粒球の存在が SIVEXTRO の抗ブドウ球菌殺

菌活性に影響を及ぼした。顆粒球減少マウスでは（好中球数 100/mL 未満）、ヒト相当用量約 2000mg/日を投与時に細菌の静止状態が得られた。一方、顆粒球減少ではないマウスでは、ヒト相当用量約 100mg/日を投与時に細菌の静止状態が得られた。好中球減少症患者（好中球数 1000/mm³ 未満）の治療に対する SIVEXTRO の安全性及び有効性は評価されていない。

心臓電気生理学

無作為化、陽性対照及びプラセボ対照クロスオーバーQTc 評価試験では、登録された被験者 48 例に SIVEXTRO の治療量 200mg、SIVEXTRO の治療量を上回る用量である 1200mg、プラセボ及び陽性対照薬を単回経口投与したところ、心拍数、心電図の形態、PR、QRS 及び QT 間隔に対する SIVEXTRO の有意な影響は認められなかった。したがって、SIVEXTRO による心再分極への影響は認められない。

12.3 薬物動態

テジゾリドリン酸エステルは経口投与及び静脈内投与後にホスファターゼによって微生物学的な活性成分であるテジゾリドに変換されるプロドラッグである。経口投与及び静脈内投与後のテジゾリドリン酸エステルの全身曝露量はごくわずかであるため、テジゾリドの薬物動態プロファイルについてのみさらに検討する。1 日 1 回の経口投与又は静脈内投与を複数回実施したのち、血中濃度は、約 3 日以内にテジゾリドが約 30% 累積した状態で定常状態に達した（テジゾリドの半減期は約 12 時間）。表 4 に、テジゾリドリン酸エステル 200mg の 1 日 1 回経口投与及び静脈内投与した後の薬物動態（PK）パラメータを示す。

表 4：テジゾリドリン酸エステル 200mg 1 日 1 回の経口及び静脈内への単回及び反復投与後のテジゾリド薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

| テジゾリドの薬物動態パラメータ* | 経口 | | 静脈内 | |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 単回投与 | 定常状態 | 単回投与 | 定常状態 |
| C _{max} (mcg/mL) | 2.0 (0.7) | 2.2 (0.6) | 2.3 (0.6) | 3.0 (0.7) |
| T _{max} (hr) † | 2.5 (1.0 - 8.0) | 3.5 (1.0 - 6.0) | 1.1 (0.9 - 1.5) | 1.2 (0.9 - 1.5) |
| AUC (mcg·hr/mL) ‡ | 23.8 (6.8) | 25.6 (8.4) | 26.6 (5.2) | 29.2 (6.2) |
| CL 又は CL/F (L/hr) | 6.9 (1.7) | 8.4 (2.1) | 6.4 (1.2) | 5.9 (1.4) |

* C_{max}：最大濃度、T_{max}：C_{max} 到達時間、AUC：濃度曲線下面積、CL：全身クリアランス、CL/F：見かけの経口クリアランス

† 中央値（範囲）

‡ AUC は単回投与に対する AUC_{0-∞}（0 から無限大までの AUC）及び反復投与に対する AUC₀₋₂₄（0 から 24 時間までの AUC）である。

吸収

空腹時にテジゾリドリン酸エステルを経口投与した後 3 時間以内、又はテジゾリドリン酸エス

テルを1時間かけて静脈内投与終了時に、テジゾリドの最高血漿濃度に到達した。絶対的バイオアベイラビリティは約91%であり、静脈内投与と経口投与間で用量調節は不要である。

テジゾリドリン酸エステル（経口）の全身曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）は空腹時と摂食時（高脂肪、高カロリー）で差がなかったことから、摂食時及び空腹時にかかわらず投与することができる。

分布

テジゾリドのヒト血漿蛋白への蛋白結合率は約70~90%である。健康成人にテジゾリドリン酸エステル200mgを単回静脈内投与したときのテジゾリドの定常状態分布容積の平均値は67~80L（体内総水分量の約2倍）であった。テジゾリドは脂肪組織及び骨格筋組織の間質腔液に移行するが、この時の曝露量は、血漿中の非結合型薬物による曝露量と同様である。

代謝

血漿中の総放射性炭素AUCの約95%を占めるテジゾリドのほかに、ヒトにおいて重要な血中代謝物はない。

ヒト肝ミクロソームではテジゾリドの分解は行われなかったが、このことはテジゾリドが肝臓のCYP450酵素に対する基質である可能性が低いことを示している。

In vitro試験では、テジゾリドの抱合は複数のスルホトランスフェラーゼ（SULT）アイソフォーム（SULT1A1、SULT1A2及びSULT2A1）を介することが示された。

排泄

^{14}C 標識テジゾリドリン酸エステルを空腹時に単回経口投与したとき、排泄の大部分は肝を介して行われ、主に非循環性で微生物学的に不活性の硫酸抱合体として、投与放射能の82%が糞中より、18%が尿中より回収された。テジゾリドの排泄のほとんどが（85%超）96時間後までに行われる。投与されたテジゾリドリン酸エステルの3%未満が未変化体のテジゾリドとして糞及び尿中に排泄された。

特定の集団

母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態に影響を及ぼす臨床的に重要な人口統計学的因子及び患者の臨床学的因子（年齢、性別、人種、民族性、体重、肥満度指数、腎機能又は肝機能検査値）はなかった。

肝機能障害

中等度（8例）又は重度（8例）の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B及びC）にSIVEXTRO 200mgを単回経口投与したところ、対応する健康対照被験者8例と比較して、テジゾリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。

腎機能障害

重度の腎機能障害被験者 8 例 (eGFR 30mL/min/1.73m² 未満と定義) に SIVEXTRO 200mg を単回静脈内投与したところ、対応する健康対照被験者 8 例と比較して、C_{max} は基本的に変化せず、AUC_{0-∞}は 10%未満減少した。末期の腎疾患被験者 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満) で評価されているように、血液透析によって体循環からテジゾリドを有意に除去することはできなかった。腎機能障害患者又は血液透析患者に対する用量調節は不要である。

高齢者

健康高齢者 (65 歳以上で、少なくとも 5 例の 75 歳以上の被験者を含む: 14 例) を対象に SIVEXTRO 200mg を単回経口投与した第 1 相試験で、テジゾリドの薬物動態を若年者の対照群 (25~45 歳、14 例) と比較して評価した。高齢者と対照若年者の間でテジゾリドの C_{max} 及び AUC_{0-∞}に臨床的に重要な差は認められなかった。高齢者に対する SIVEXTRO の用量調節は不要である。

性別

性別が SIVEXTRO の薬物動態に及ぼす影響は、健康な男女を対象とした臨床試験及び集団薬物動態解析で評価された。テジゾリドの薬物動態は男性と女性でほぼ同じであった。性別に基づく SIVEXTRO の用量調節は不要である。

薬物相互作用試験

薬物代謝酵素

肝の第 1 相酸化反応を介した代謝経路は、SIVEXTRO の排泄にとって主要な経路ではない。SIVEXTRO 及びテジゾリドは選択された CYP 酵素基質の代謝を著明に阻害及び誘導することはなかった。このことは酸化的代謝に基づく薬物間相互作用が起こる可能性が低いことを示唆している。

膜輸送体

テジゾリド又はテジゾリドリン酸エステルが重要な薬物取り込みのプロープ基質 (OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、及び OCT2) の輸送および排出輸送体 (P-gp 及び BCRP) を阻害する可能性を *in vitro* で試験した。BCRP を除くこれらの輸送体では、臨床的に関連のある相互作用が起こるとは考えられていない。

健康被験者において SIVEXTRO (200mg 1 日 1 回) の反復投与の併用により、既知の BCRP 基質であるロスバスタチン (10mg 単回経口投与) の C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 55%及び 70%上昇した [薬物相互作用 (7) 参照]。

モノアミンオキシダーゼ阻害

テジゾリドは *in vitro* におけるモノアミン酵素 (MAO) の可逆的な阻害薬である。MAO 阻害剤

を服用している被験者が試験から除外されたため、MAO 阻害剤との相互作用は第 2 相及び第 3 相試験で評価することができなかった。

アドレナリン作動薬

健康被験者を対象に、定常状態で SIVEXTRO 200mg を経口投与したときのプソイドエフェドリンおよびチラミンに対する昇圧反応の増強作用を評価するため、2 つのプラセボ対照クロスオーバー試験が実施された。プソイドエフェドリンによる血圧及び心拍数に重要な変化は認められなかった。投薬前のベースラインから収縮期血圧を 30mmHg 以上上昇させるのに必要なチラミンの投与量中央値は、プラセボ 425mg に対して SIVEXTRO 325mg であった。チラミン負荷試験では、SIVEXTRO 投与群 29 例中 21 例 (72.4%)、プラセボ投与群 28 例中 13 例 (46.4%) に動悸が認められた。

セロトニン作動薬

テジゾリドリン酸エステルがヒト相当用量の 30 倍まで投与されたときのセロトニン作動性効果は、セロトニン活性を予測するマウスモデルにおける溶媒対照とほぼ同じであった。第 3 相試験では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、三環系抗うつ剤及びセロトニン 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT₁) 受容体作動薬 (トリプタン系) などの抗うつ薬、メペリジン並びにブスピロンなどのセロトニン作動薬を服用している被験者は除外された。

12.4 微生物学

テジゾリドは抗菌薬のオキサゾリジノン系に属している。

作用機序

テジゾリドの抗菌作用は、細菌リボソームの 50S サブユニットへの結合により、蛋白質合成を阻害することによりもたらされる。テジゾリドは他の非オキサゾリジノン系の抗菌薬と異なる作用機序により細菌の蛋白質合成を阻害する。したがって、テジゾリドと他のクラスの抗菌薬との交差耐性が生じる可能性は低い。*In vitro* での Time-kill 試験の結果から、テジゾリドがエンテロコッカス、ブドウ球菌及びレンサ球菌に対して静菌的に作用することが示された。

耐性機序

23S rRNA 又はリボソーム蛋白質 (L3 及び L4) をコードする染色体遺伝子の変異によりオキサゾリジノンに耐性を持つ菌は、一般的にテジゾリドに交差耐性を示す。限られた数の黄色ブドウ球菌株を検査したところ、染色体変異がない場合、クロラムフェニコール-フロルフェニコール耐性 (*cfr*) 遺伝子の保有がテジゾリド耐性をもたらすことはなかった。

耐性の発現頻度

テジゾリドへの感受性低下をもたらす自然突然変異は、*in vitro* では約 10^{-10} の頻度で発現す

る。

他の抗菌薬との相互作用

テジゾリドとアズトレオナム、セフトリアキソン、セフトジジム、イミペネム、リファンピン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、ミノサイクリン、クリンダマイシン、シプロフロキサシン、ダプトマイシン、バンコマイシン、ゲンタマイシン、アムホテリシンB、ケトコナゾール及びテルビナフィンとの *in vitro* 薬物併用試験では、相乗作用又は拮抗作用は認められなかった。

活性スペクトル

適応症及び使用法 (1) の項に記載のとおり、テジゾリドは *in vitro* 及び臨床感染において、以下に示す細菌のほとんどの分離株に対して活性を持つことが示されている。

好気性及び通性のグラム陽性菌

Staphylococcus aureus [メチシリン耐性 (MRSA) 及びメチシリン感受性 (MSSA) 分離株を含む]

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus anginosus 群 (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus* など)

Enterococcus faecalis

以下に示す *in vitro* データは入手可能であるが、臨床的意義は確立されていない。以下の微生物の90%以上が *in vitro* でテジゾリドに対して0.5mcg/mL未満の最小発育阻止濃度(MIC)を示している。しかし、これらの微生物による臨床感染の治療におけるSIVEXTROの安全性及び有効性は、適切に計画・実施された試験において確立されていない。

好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌

Staphylococcus epidermidis (メチシリン感受性及びメチシリン耐性分離株を含む)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus lugdunensis

Enterococcus faecium

感受性試験の方法

可能であれば、臨床微生物検査室は、地域の病院及び診療区域で用いられている抗菌薬についての *in vitro* 感受性試験成績の累積結果を、院内病原菌及び市中病原菌の感受性プロファイル

ルを記載した定期報告として医師に提供することが推奨される。これらの報告は、治療に有効な抗菌薬を選択する際に医師の助けとなるはずである。

希釈法

抗菌剤の最小発育阻止濃度（MIC）を測定に、定量法を用いる。これらの MIC 値は抗菌性化合物に対する細菌の感受性の推定値を示している。MIC 値は希釈法（培養液、寒天又は微量希釈）に基づいて標準化された手順又は同等の手順を用い、標準化された接種材料及びテジゾリドの濃度を用いて測定すること^{1,3}。MIC 値は表 5 に記載された基準にしたがって解釈すること。

表 5 : SIVEXTRO に対する感受性試験の解釈基準

| 病原菌 | 最小発育阻止濃度 (mcg/mL) | | | ディスク拡散法阻止帯直径 (mm) | | |
|--|-------------------|---|----|-------------------|-------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (メチシリン耐性及びメチシリン感受性分離株を含む) | ≤0.5 | 1 | ≥2 | ≥19 | 16-18 | ≤15 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| <i>Streptococcus anginosus</i> 群* | ≤0.25 | - | - | ≥17 | - | - |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ≤0.5 | - | - | ≥19 | - | - |

S=感受性、I=中間、R=耐性

* *S. anginosus*、*S. intermedius*、*S. constellatus*を含む

拡散法

阻止帯直径の測定を要する定量法は、抗菌性化合物に対する細菌の感受性の再現可能な推定値も示している。標準化された手順では、標準化された接種材料濃度を用いる必要がある^{2,3}。この手順では、テジゾリドに対する微生物の感受性を試験するために 20mcg のテジゾリドを含浸させたペーパーディスクを用いる。20mcg のテジゾリドのディスクを用いた標準単一ディスク感受性試験の結果を示した試験報告は表 5 の基準にしたがって解釈すること。

「感受性」の報告は、抗菌薬が通常感染部位で到達可能な濃度に達した場合、病原菌の増殖を抑制する可能性が高いことを示している。「中間」の報告は、多義的な結果と捉える必要があり、菌が代替薬に対して十分な感受性を示さなかった場合には試験を繰り返す必要がある。このカテゴリは、薬剤が生理学的に濃縮される身体部位において臨床的有効性を示す可能性を示唆している。また、このカテゴリは管理不能のわずかな技術的要因が解釈における大きな矛盾を引き起こさないようにする緩衝帯となっている。「耐性」の報告は、抗菌薬が通常感染部位で到達可能な濃度に達している場合でも、病原菌の増殖を抑制する可能性が低いことを示しているため、他の治療法を選択すること。

品質管理

標準化された感受性試験手順では、試験で用いる供給品及び試薬の正確性並びに精度を監視・確保するため実験対照菌を使用する必要がある、さらに試験を実施する個人の技術が必要である^{1,2,3}。標準化テジゾリド粉末は、表6に示す範囲のMIC値を呈す必要がある。20mcgのテジゾリドディスクを用いた拡散法については、表6に指定した範囲内の結果が認められるはずである。

表6：感受性試験の品質管理の許容範囲

| 品質管理の対象菌種 | 最小発育阻止濃度 (mcg/mL) | ディスク拡散法阻止 帯直径 (mm) |
|---|----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | 0.12-1 | 該当なし |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923* | 0.12-0.5 | 22-29 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 | 0.25-1 | 該当なし |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0.12-0.5 | 24-30 |

*：トレーリングが少なく読み取りやすい*S. aureus* ATCC 25923に対するテジゾリドを用いた品質管理の許容範囲は、0.12-0.5 mcg/mLである。この株は、補足的なものと考えられており、定期的な品質管理を必要としない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

テジゾリドリン酸エステルを用いた長期のがん原性試験は実施されていない。

テジゾリドリン酸エステルは *in vitro* の全試験（変異原性試験 [Ames]、チャイニーズハムスター肺 [CHL] 細胞染色体異常）及び *in vivo* の全試験（マウス骨髄小核、ラット肝の不定期DNA合成）において、遺伝毒性陰性であった。代謝活性化（*in vitro* 及び *in vivo*）後にテジゾリドリン酸エステルから生成されたテジゾリドについても遺伝毒性試験を実施した。テジゾリドは *in vitro* CHL 細胞染色体異常試験で遺伝毒性陽性であったが、他の *in vitro* 試験（Ames、マウスリンパ腫変異原性）及び *in vivo* マウス骨髄小核試験では遺伝毒性陰性であった。

生殖試験では、雄ラットにテジゾリドリン酸エステルを試験最高用量（50mg/kg/日）で投与したところ、精子形成などの授精能及び生殖能に副作用は発現せず、血漿テジゾリドのAUCはヒトの経口治療量における血漿AUC値の約5倍であった。また成体雌ラットにテジゾリドリン酸エステルを試験最高用量（15mg/kg/日）で投与したところ、受胎能又は生殖能に副作用は発現しなかった。雌ラットの無毒性量における血漿テジゾリド曝露量（AUC）は、ヒトでの経口治療量における血漿テジゾリド曝露量の約4倍であった。

13.2 動物を用いた毒性試験及び／又は薬理試験

ラットを用いた1ヵ月及び3ヵ月の毒性試験でテジゾリドリン酸エステルを反復経口及び静脈内投与したところ、循環中の赤血球（RBC）、白血球（WBC）及び血小板の減少を伴う用量依存かつ時間依存的な骨髄低細胞性（骨髄性、赤血球系及び巨核球）が認められた。これらの作用は可逆性であることが示唆され、血漿テジゾリド曝露量（AUC）がヒトでの治療量による血漿曝露量の6倍以上のときに発現した。ラットを用いた1ヵ月の免疫毒性試験では、テジゾリドリン酸エステルを反復経口投与したところ、脾臓B細胞及びT細胞の著明な減少及び血漿IgG力価の低下が認められた。これらの作用はヒトでの治療量に関連して予想される血漿曝露量の3倍以上の血漿テジゾリド曝露量（AUC）のときに発現した。

14 臨床試験

14.1 急性細菌性皮膚・軟部組織感染症

急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の成人1333例が、2つの多施設共同、多国間、二重盲検、非劣性試験に無作為化により割り付けられた。いずれの試験でもSIVEXTRO（200mg、1日1回、6日間）の投与とリネゾリド（600mg、12時間毎、10日間）の投与を比較した。試験1では、患者を経口投与で治療し、一方試験2では、少なくとも1日目は静脈内投与とし、その後経口投与とすることができた。試験には、蜂巣炎／丹毒、皮膚の大膿瘍又は創感染を有する患者が登録された。創傷感染患者には必要に応じてアズトレオナム又はメトロニダゾール若しくはその両方を、グラム陰性菌をカバーする補助療法として投与を受けることができた。Intent-to-treat（ITT）患者集団は、無作為割り付けされた全患者を含めた。

試験1では、ABSSSI患者332例がSIVEXTRO投与群に、335例がリネゾリド投与群に無作為割り付けされた。試験1において、SIVEXTRO投与群の患者の大半（91%）は65歳未満であり、年齢中央値は43歳（18～86歳）であった。SIVEXTRO投与群の患者は主に男性（61%）及び白人（84%）であった。また、SIVEXTRO投与群の患者のうち、13%はBMIが35kg/m²以上、8%は糖尿病であり、35%は現在又は最近静脈内投与を受けており、2%は中等度から重度の腎機能障害であった。感染面積の中央値は全体で188cm²であった。ABSSSIのタイプは蜂巣炎／丹毒（41%）、創感染（29%）、皮膚の大膿瘍（30%）であった。感染症の局所的徴候及び症状のほかに、患者にはベースライン時に1箇所以上の感染症の局所的又は全身的徴候〔リンパ節症（患者の87%）、体温38℃以上（患者の16%）、白血球数10,000/mm³超もしくは4000/mm³未満（42%）又は白血球分画における桿状核好中球が10%以上（4%）と定義〕が認められることが求められた。

試験1の主要評価項目は、ITT解析集団を対象に治療薬投与開始後48～72時間におけるベースラインからの病変面積の拡大なし、及び24時間以内の2回目の測定で確認される口腔体温

37.6°C以下で定義される、早期臨床効果とした。

試験2では、ABSSSI患者332例がSIVEXTRO投与群、334例がリネゾリド群に無作為割り付けされた。試験2におけるSIVEXTRO投与群の患者の大半(87%)は65歳未満であり、年齢中央値は46歳(17~86歳)であった。SIVEXTRO投与群の患者は主に男性(68%)、白人(86%)であった。また、SIVEXTRO投与群の患者のうち、16%はBMI 35kg/m²以上、10%は糖尿病であり、20%は現在又は最近静脈内投与を受けており、4%は中等度から重度の腎機能障害であった。感染面積の中央値は全体で231cm²であった。ABSSSIのタイプは蜂巣炎/丹毒(50%)、創感染(30%)及び皮膚の大膿瘍(20%)であった。感染症の局所的徴候及び症状のほかに、患者にはベースライン時に1箇所以上の感染症の局所的又は全身的徴候[リンパ節症(患者の71%)、体温38°C以上(患者の31%)、白血球数10,000/mm³超又は4000/mm³未満(53%)又は白血球分画における桿状核好中球が10%以上(16%)]と定義]が認められることが求められた。

試験2の主要評価項目は、ITT解析集団を対象に治療薬投与開始後48~72時間におけるベースラインからの病変面積の20%以上縮小と定義される早期臨床効果とした(表7)。

表7: ITT患者集団における早期臨床効果

| | SIVEXTRO (200mg) | リネゾリド (1200mg) | 群間差 (両側95%CI) |
|--|---------------------|-------------------|------------------|
| ベースラインからの病変表面積の拡大なし及び口腔温37.6°C以下(48~72時間の時点で24時間以内の2回目の体温測定により確認)* | | | |
| 試験1、N | 332 | 335 | |
| 奏効例、n(%) | 264(79.5) | 266(79.4) | 0.1(-6.1, 6.2) |
| 試験2、N | 332 | 334 | |
| 奏効例、n(%) | 286(86.1) | 281(84.1) | 2.0(-3.5, 7.3) |
| 48~72時間の時点でベースラインからの病変面積が20%以上縮小† | | | |
| 試験1、N | 332 | 335 | |
| 奏効例、n(%) | 259(78.0) | 255(76.1) | 1.9(-4.5, 8.3) |
| 試験2、N | 332 | 334 | |
| 奏効例、n(%) | 283(85.2) | 276(82.6) | 2.6(-3.0, 8.2) |

CI=信頼区間

* 試験1の主要評価項目: 試験2に対する感度分析

† 試験2の主要評価項目: 試験1に対する感度分析

治験責任医師による臨床効果の評価は、ITT及びCE(臨床評価可能)集団を対象に投与終了後評価(PTE)(治験薬投与終了の7~14日後)で行われた。臨床的奏効は、疾患特異的徴候及び症状のほとんどが回復又はほぼ回復、ベースライン時に感染症の全身徴候(リンパ節症、発熱、未熟好中球10%超、白血球数異常)が認められた場合にはその消失又はほぼ回復、並びに今

後原発病変の治療が必要となる ABSSSI に起因する新たな徴候、症状及び合併症がないこと、と定義した (表 8)。

表 8 : 2 つの第 3 相 ABSSSI 試験から得られた ITT 及び CE 患者集団を対象とした投与終了後評価時の治験責任医師評価による臨床効果

| | SIVEXTRO (200mg) n/N (%) | リネゾリド (1200mg) n/N (%) | 群間差 (両側 95%CI) |
|------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 試験 1 | | | |
| ITT | 284/332 (85.5) | 288/335 (86.0) | -0.5 (-5.8, 4.9) |
| CE | 264/279 (94.6) | 267/280 (95.4) | -0.8 (-4.6, 3.0) |
| 試験 2 | | | |
| ITT | 292/332 (88.0) | 293/334 (87.7) | 0.3 (-4.8, 5.3) |
| CE | 268/290 (92.4) | 269/280 (96.1) | -3.7 (-7.7, 0.2) |

CI=信頼区間、ITT=intent-to-treat、CE=臨床評価可能

表 9 及び表 10 に、併合した 2 つの第 3 相 ABSSSI 試験における微生物学的 intent-to-treat (MITT) 患者集団の主要感染部位又は血液培養で得られたベースライン時の病原菌別臨床的奏功を示す。

表 9 : 2 つの第 3 相 ABSSSI 試験から得られたベースライン時の病原菌別早期臨床効果 (MITT 集団)

| 病原菌 | ベースラインからの 病変面積の拡大なし 及び口腔温 37.6°C 以下* | | ベースラインからの 病変面積の 20% 以上の縮小† | |
|--|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | SIVEXTRO (200mg) n/N (%) | リネゾリド (1200mg) n/N (%) | SIVEXTRO (200mg) n/N (%) | リネゾリド (1200mg) n/N (%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 276/329 (83.9) | 278/342 (81.3) | 280/329 (85.1) | 276/342 (80.7) |
| <i>Methicillin-resistant S. aureus</i> | 112/141 (79.4) | 113/146 (77.4) | 114/141 (80.9) | 111/146 (76.0) |
| <i>Methicillin-susceptible S. aureus</i> | 164/188 (87.2) | 167/198 (84.3) | 166/188 (88.3) | 167/198 (84.3) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 27/33 (81.8) | 18/20 (90.0) | 25/33 (75.8) | 16/20 (80.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> 群 | 22/30 (73.3) | 26/28 (92.9) | 22/30 (73.3) | 25/28 (89.3) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 6/9 (66.7) | 8/10 (80.0) | 6/9 (66.7) | 7/10 (70.0) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 7/10 (70.0) | 3/4 (75.0) | 6/10 (60.0) | 1/4 (25.0) |

併合解析：n=特定のカテゴリの患者数、N=ABSSSIから分離された特定の病原菌を有する患者数

* 試験1の主要評価項目

† 試験2の主要評価項目

テジゾリド群において関連する病原菌による菌血症をベースライン時に有した例の内訳は、MRSA 2例、MSSA 4例、*S. pyogenes* 2例、*S. agalactiae* 1例及び*S. constellatus* 1例であった。これらの被験者は全て48~72時間の時点で奏効例であった。投与終了後評価 (PTE) 時に10例中8例が臨床的奏功と判断された。

表 10 : 2 つの第 3 相 ABSSSI 試験から得られたベースライン時の
病原菌別 PTE 時の臨床効果 (MITT 集団)

| 病原菌 | PTE 時の臨床効果 | |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| | SIVEXTRO (200mg) n/N (%) | リネゾリド (1200mg) n/N (%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 291/329 (88.5) | 303/342 (88.6) |
| <i>Methicillin-resistant S. aureus</i> | 118/141 (83.7) | 119/146 (81.5) |
| <i>Methicillin-susceptible S. aureus</i> | 173/188 (92.0) | 186/198 (93.9) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 30/33 (90.9) | 19/20 (95.0) |
| <i>Streptococcus anginosus</i> 群 | 21/30 (70.0) | 25/28 (89.3) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 8/9 (88.9) | 8/10 (80.0) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 7/10 (70.0) | 4/4 (100.0) |

併合解析 : n=特定のカテゴリの患者数、N=ABSSSIから分離された特定の病原菌を有する患者数
テジゾリド群において関連する病原菌による菌血症をベースライン時に有した例の内訳は、MRSA 2 例、MSSA 4 例、*S. pyogenes* 2 例、*S. agalactiae* 1 例及び *S. constellatus* 1 例であった。これらの被験者は全て 48～72 時間の時点で奏効例であった。投与終了後評価 (PTE) 時に 10 例中 8 例が臨床的奏功と判断された。

15 参考文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - 10th ed., CLSI document M7 A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard - 12th ed. CLSI document M2 A12 (ISBN 1-56238-781-2 [Print]; ISBN 1-56238-782-0 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2015.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - 27th Informational Supplement. CLSI document M100 S27 (ISBN 1-56238-865-7 [Print]; ISBN 1-56238-866-5 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2017.

16 包装/貯法及び取り扱いの注意

16.1 錠剤

SIVEXTRO 錠はテジゾリドリン酸エステル 200mg を含有する黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。各錠剤には片面に「TZD」、裏面に「200」と刻印されている。

SIVEXTRO 錠の包装は以下のとおりである。

30 錠入り小児用安全キャップ付き HDPE ボトル (NDC 67919-041-01)

6 錠入り服用単位ブリスターパック (NDC 67919-041-02)

16.2 注射用

注射用 SIVEXTRO は 200mg の単回使用バイアルに入った注射用の滅菌凍結乾燥粉末である。各バイアルは注射用水で溶解されたのち、0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）でのみ希釈する。

注射用 SIVEXTRO の包装は以下のとおりである。

200mg の単回使用バイアル 10 本入りパック（NDC 67919-040-01）

16.3 貯蔵及び取り扱いの注意

SIVEXTRO 錠及び注射用 SIVEXTRO は 20～25℃（68～77°F）で保存すること。15～30℃（59～86°F）までの逸脱可 [米国薬局方の室温管理を参照]。

17 患者への助言に関する情報

摂食時の服用

SIVEXTRO 錠は摂食時又は空腹時に服用可能であり、食事制限は必要ないことを患者に知らせること。[用法・用量 (2.1) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

使用上の安全対策

SIVEXTRO を含む抗菌薬は細菌感染の治療に限り使用するよう患者に勧告すること。SIVEXTRO ではウイルス感染（感冒など）は治療することができない。SIVEXTRO が細菌感染の治療のため処方される場合、治療初期に患者の体調が好転する場合も珍しくないが、指示通りに薬剤を服用するよう患者に伝えること。飲み忘れ又は治療を完了しなかった場合には（1）即時治療の効果が低下し、（2）細菌が耐性を生じる可能性が高まり、SIVEXTRO 又は他の抗菌薬で今後治療できなくなることがある [適応症及び使用法 (1.2) 参照]。

飲み忘れた場合には、次に予定された投与の 8 時間前までであれば、気づいた時点で服用するよう患者に指導すること。次回投与までの時間が 8 時間未満の場合は、次回投与まで待つことが推奨される。患者は処方された薬剤数を服用すること [用法・用量 (1.2) 参照]。

SIVEXTRO 及び全ての薬剤を子供の手の届かない場所に保管すること。

重篤になる可能性のある副作用

下痢は、SIVEXTRO を含む抗菌薬に起因するよくある症状であり、通常薬剤を中止すると回復することを患者に伝えること。抗菌薬による治療を開始したのち、抗菌薬の最終投与から 2 ヶ月以上経過しても、（胃痙攣又は発熱の有無にかかわらず）高頻度の水様便又は血便を発現する場合があります、さらに重篤な腸管感染の徴候である場合がある [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。このような副作用が発現した場合、患者は担当の医療提供者に速やかに連絡すること。

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Sivextro 錠

製造元 : Patheon Inc.

Whitby, Ontario, L1N 5Z5 Canada

注射用 Sivextro

製造元 : Patheon Italia S.p.A.

03013, Ferentino, FR Italy

特許情報 : www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2015, 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

All rights reserved.

uspi-mk1986-mf-1707r002

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sivextro 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg tedizolid phosphate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Oval (13.8 mm long by 7.4 mm wide) yellow film-coated tablet debossed with “TZD” on the obverse side and “200” on the reverse side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sivextro is indicated for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults (see sections 4.4 and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Tedizolid phosphate film-coated tablets or powder for concentrate for solution for infusion may be used as initial therapy. Patients who commence treatment on the parenteral formulation may be switched to the oral presentation when clinically indicated.

Recommended dose and duration

The recommended dosage is 200 mg once daily for 6 days.

The safety and efficacy of tedizolid phosphate when administered for periods longer than 6 days have not been established in patients (see section 4.4).

Missed dose

If a dose is missed, it should be taken as soon as possible anytime up to 8 hours prior to the next scheduled dose. If less than 8 hours remains before the next dose, then the patient should wait until the next scheduled dose. Patients should not take a double dose to compensate for a missed dose.

Elderly (≥ 65 years)

No dosage adjustment is required (see section 5.2). The clinical experience in patients ≥ 75 years is limited.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of tedizolid phosphate in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. Currently available data are described in section 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

For oral use. The film-coated tablets can be taken with or without food. The time to tedizolid peak concentration with oral administration under fasting conditions is 6 hours faster than when administered with a high-fat, high-calorie meal (see section 5.2). If a rapid antibiotic effect is needed, the intravenous administration should be considered.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with neutropenia

The safety and efficacy of tedizolid phosphate in patients with neutropenia (neutrophil counts $<1,000$ cells/mm³) have not been investigated. In an animal model of infection, the antibacterial activity of tedizolid phosphate was reduced in the absence of granulocytes. The clinical relevance of this finding is unknown. Alternative therapies should be considered when treating patients with neutropenia and ABSSSI (see section 5.1).

Mitochondrial dysfunction

Tedizolid inhibits mitochondrial protein synthesis. Adverse reactions such as lactic acidosis, anaemia and neuropathy (optic and peripheral) may occur as a result of this inhibition. These events have been observed with another member of the oxazolidinone class when administered over a duration exceeding that recommended for Sivextro.

Myelosuppression

Decreased platelets, decreased haemoglobin and decreased neutrophils have been observed in a few subjects during treatment with tedizolid phosphate. In cases where tedizolid was discontinued, the affected haematological parameters have returned back to pre-treatment levels. Myelosuppression (including anaemia, leucopenia, pancytopenia and thrombocytopenia) has been reported in patients treated with another member of the oxazolidinone class and the risk of these effects appeared to be related to the duration of treatment.

Peripheral neuropathy and optic nerve disorders

Peripheral neuropathy, as well as optic neuropathy sometimes progressing to loss of vision, have been reported in patients treated with another member of the oxazolidinone class with treatment durations exceeding that recommended for Sivextro. Neuropathy (optic and peripheral) has not been reported in patients treated with tedizolid phosphate at the recommended treatment duration of 6 days. All patients should be advised to report symptoms of visual impairment, such as changes in visual acuity, changes

in colour vision, blurred vision, or visual field defect. In such cases, prompt evaluation is recommended with referral to an ophthalmologist as necessary.

Lactic acidosis

Lactic acidosis has been reported with the use of another member of the oxazolidinone class. Lactic acidosis has not been reported in patients treated with tedizolid phosphate at the recommended treatment duration of 6 days.

Hypersensitivity reactions

Tedizolid phosphate should be administered with caution in patients known to be hypersensitive to other oxazolidinones since cross-hypersensitivity may occur.

Clostridium difficile associated diarrhoea

Clostridium difficile associated diarrhoea (CDAD) has been reported for tedizolid phosphate (see section 4.8). CDAD may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *C. difficile*.

CDAD must be considered in all patients who present with severe diarrhoea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, tedizolid phosphate and, if possible, other antibacterial agents not directed against *C. difficile* should be discontinued and adequate therapeutic measures should be initiated immediately. Appropriate supportive measures, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be considered. Medicinal products inhibiting peristalsis are contraindicated in this situation.

Monoamine oxidase inhibition

Tedizolid is a reversible, non-selective inhibitor of monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (see section 4.5).

Serotonin syndrome

Spontaneous reports of serotonin syndrome associated with the co-administration of another member of the oxazolidinone class together with serotonergic agents have been reported (see section 4.5).

There is no Phase 3 clinical experience in patients with co-administration of Sivextro with serotonergic agents such as selective serotonin re-uptake inhibitors [SSRI], serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants, MAO inhibitors, triptans, and other medications with potential adrenergic or serotonergic activity.

Non-susceptible microorganisms

Prescribing tedizolid phosphate in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Tedizolid phosphate is generally not active against Gram-negative bacteria.

Limitations of the clinical data

The safety and efficacy of tedizolid phosphate when administered for periods longer than 6 days have not been established.

In ABSSSI, the types of infections treated were confined to cellulitis/erysipelas or major cutaneous abscesses, and wound infections only. Other types of skin infections have not been studied.

There is limited experience with tedizolid phosphate in the treatment of patients with concomitant acute bacterial skin and skin structure infections and secondary bacteremia and no experience in the treatment of ABSSSI with severe sepsis or septic shock.

Controlled clinical studies did not include patients with neutropenia (neutrophil counts $<1,000$ cells/mm³) or severely immunocompromised patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

In a clinical study comparing the single dose (10 mg) pharmacokinetics of rosuvastatin (Breast Cancer Resistant Protein [BCRP] substrate) alone or in combination with Sivextro (once-daily 200 mg oral dose), rosuvastatin AUC and C_{max} increased by approximately 70% and 55%, respectively, when coadministered with Sivextro. Therefore, orally administered Sivextro can result in inhibition of BCRP at the intestinal level. If possible, an interruption of the co-administered BCRP substrate medicinal product (such as imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, and topotecan) should be considered during the six days of treatment with oral Sivextro.

In a clinical study comparing the single dose (2 mg) pharmacokinetics of midazolam (CYP3A4 substrate) alone or in combination with Sivextro (once-daily 200 mg oral dose for 10 days), midazolam AUC and C_{max} when co-administered with Sivextro were 81% and 83% of midazolam AUC and C_{max} when administered alone, respectively. This effect is not clinically meaningful, and no dose adjustment for co-administered CYP3A4 substrates is necessary during Sivextro treatment.

Pharmacodynamic interactions

Monoamine oxidase inhibition

Tedizolid is a reversible inhibitor of monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; however, no interaction is anticipated when comparing the IC₅₀ for MAO-A inhibition and the anticipated plasma exposures in man. Drug interaction studies to determine effects of 200 mg oral Sivextro at steady state on pseudoephedrine and tyramine pressor effects were conducted in healthy volunteers. No meaningful changes in blood pressure or heart rate with pseudoephedrine were observed in the healthy volunteers, and no clinically relevant increase in tyramine sensitivity was observed.

Potential serotonergic interactions

The potential for serotonergic interactions has not been studied in either patients or healthy volunteers (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of tedizolid phosphate in pregnant women. Studies in mice and rats showed developmental effects (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of tedizolid phosphate during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether tedizolid phosphate or its metabolites are excreted in human milk. Tedizolid is excreted in the breast milk of rats (see section 5.3). A risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sivextro therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of tedizolid phosphate on fertility in humans have not been studied. Animal studies with tedizolid phosphate do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Sivextro may have a minor influence on the ability to drive and use machines as it may cause dizziness, fatigue or, uncommonly, somnolence (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of tedizolid phosphate has been evaluated in a total of 1,485 subjects receiving at least one dose of tedizolid phosphate administered either orally or intravenously. The primary safety database is the Phase 3 clinical studies in which 662 subjects received 200 mg tedizolid phosphate orally and or intravenously (331/662 patients) for a maximum of 6 days.

Approximately 22.4% of patients treated with Sivextro in Phase 3 clinical studies (n= 662) experienced at least one treatment-emergent adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions occurring in patients receiving tedizolid phosphate in the pooled controlled Phase 3 clinical studies (tedizolid 200 mg once daily for 6 days) were nausea (6.9%), headache (3.5%), diarrhoea (3.2%) and vomiting (2.3%), and were generally mild to moderate in severity.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in two comparative pivotal Phase 3 studies with Sivextro (Table 1). The safety profile was similar when comparing patients receiving intravenous Sivextro alone to patients who received oral administration alone, except for a higher reported rate of gastrointestinal disorders associated with oral administration. Adverse reactions are classified by preferred term and System Organ Class, and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Frequency of adverse reactions by System Organ Class in pooled Phase 3 comparative clinical studies

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| Infections and infestations | | Vulvovaginal mycotic infection |
| | | Fungal infection |
| | | Vulvovaginal candidiasis |
| | | Abscess |
| | | Clostridium difficile colitis |
| | | Dermatophytosis |
| | | Oral candidiasis |
| | Respiratory tract infection | |
| Blood and lymphatic system disorders | | Lymphadenopathy |
| Immune system disorders | | Drug hypersensitivity |
| Metabolism and nutrition disorders | | Dehydration |
| | | Diabetes mellitus inadequate control |
| | | Hyperkalaemia |

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|---|-------------------------|----------------------------------|
| Psychiatric disorders | | Insomnia |
| | | Sleep disorder |
| | | Anxiety |
| | | Nightmare |
| Nervous system disorders | Headache | Somnolence |
| | Dizziness | Dysgeusia |
| | | Tremor |
| | | Paraesthesia |
| Eye disorders | | Hypoaesthesia |
| | | Vision blurred |
| | | Vitreous floaters |
| Cardiac disorders | | Bradycardia |
| Vascular disorders | | Flushing |
| | | Hot flush |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | Cough |
| | | Nasal dryness |
| | | Pulmonary congestion |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Abdominal pain |
| | Diarrhoea | Constipation |
| | Vomiting | Abdominal discomfort |
| | | Dry mouth |
| | | Dyspepsia |
| | | Abdominal pain upper |
| | | Flatulence |
| | | Gastrooesophageal reflux disease |
| | | Haematochezia |
| Retching | | |
| Skin And subcutaneous tissue disorders | Pruritus Generalised | Hyperhidrosis |
| | | Pruritus |
| | | Rash |
| | | Urticaria |
| | | Alopecia |
| | | Rash erythematous |
| | | Rash generalised |
| | | Acne |
| | | Pruritus allergic |
| | | Rash maculo-papular |
| | | Rash papular |
| Rash pruritic | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | Arthralgia |
| | | Muscle spasms |
| | | Back pain |
| | | Limb discomfort |
| | | Neck pain |
| Renal and urinary disorders | | Urine odor abnormal |
| Reproductive and breast disorders | | Vulvovaginal pruritus |
| General disorders and administration site conditions | Fatigue | Chills |
| | | Irritability |
| | | Pyrexia |

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|--------------------|--------|----------------------------------|
| Investigations | | Peripheral oedema |
| | | Grip strength decreased |
| | | Transaminases increased |
| | | White blood cell count decreased |

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, Sivextro should be discontinued and general supportive treatment given. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation. The highest single dose administered in clinical studies was 1,200 mg. All adverse reactions at this dose level were mild or moderate in severity.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:Antibacterials for systemic use, Other antibacterials, ATC code: J01XX11

Mechanism of action

Tedizolid phosphate is an oxazolidinone phosphate prodrug. The antibacterial activity of tedizolid is mediated by binding to the 50S subunit of the bacterial ribosome resulting in inhibition of protein synthesis.

Tedizolid is primarily active against Gram-positive bacteria.

Tedizolid is bacteriostatic against enterococci, staphylococci, and streptococci *in vitro*.

Resistance

The most commonly observed mutations in staphylococci and enterococci that result in oxazolidinone resistance are in one or more copies of the 23S rRNA genes (G2576U and T2500A). Organisms resistant to oxazolidinones via mutations in chromosomal genes encoding 23S rRNA or ribosomal proteins (L3 and L4) are generally cross-resistant to tedizolid.

A second resistance mechanism is encoded by a plasmid-borne and transposon associated chloramphenicol-florfenicol resistance (*cfi*) gene, conferring resistance in staphylococci and enterococci to oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramin A and 16-membered macrolides. Due to a hydroxymethyl group in the C5 position, tedizolid retains activity against strains of *Staphylococcus aureus* that express the *cfi* gene in the absence of chromosomal mutations.

The mechanism of action is different from that of non-oxazolidinone class antibacterial medicinal products; therefore, cross-resistance between tedizolid and other classes of antibacterial medicinal products is unlikely.

Antibacterial activity in combination with other antibacterial and antifungal agents

In vitro drug combination studies with tedizolid and amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, and vancomycin indicate that neither synergy nor antagonism have been demonstrated.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints determined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are:

| Organisms | Minimum Inhibitory Concentrations (mg/L) | |
|--|--|--------------------|
| | Susceptible (\leq S) | Resistant (R $>$) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| Beta haemolytic streptococci of Groups A,B,C,G | 0.5 | 0.5 |
| Viridans group streptococci (<i>Streptococcus anginosus</i> group only) | 0.25 | 0.25 |

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The AUC/MIC ratio was the pharmacodynamic parameter shown to best correlate with efficacy in mouse thigh and lung *S. aureus* infection models.

In a mouse thigh infection model of *S. aureus*, the antibacterial activity of tedizolid was reduced in the absence of granulocytes. The AUC/MIC ratio to achieve bacteriostasis in neutropenic mice was at least 16 times that in immunocompetent animals (see section 4.4).

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under each indication that were susceptible to tedizolid *in vitro*.

Acute bacterial skin and skin structure infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* group (including *S. anginosus*, *S. intermedius* and *S. constellatus*)

Antibacterial activity against other relevant pathogens

Clinical efficacy has not been established against the following pathogens although *in vitro* studies suggest that they would be susceptible to tedizolid in the absence of acquired mechanisms of resistance:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Sivextro in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Oral and intravenous tedizolid phosphate is a prodrug that is rapidly converted by phosphatases to tedizolid, the microbiologically active moiety. Only the pharmacokinetic profile of tedizolid is discussed in this section. Pharmacokinetic studies were conducted in healthy volunteers and population pharmacokinetic analyses were conducted in patients from Phase 3 studies.

Absorption

At steady state, tedizolid mean (SD) C_{max} values of 2.2 (0.6) and 3.0 (0.7) mcg/mL and AUC values of 25.6 (8.5) and 29.2 (6.2) mcg·h/mL were similar with oral and IV administration of tedizolid phosphate, respectively. The absolute bioavailability of tedizolid is above 90%. Peak plasma tedizolid concentrations are achieved within approximately 3 hours after dosing after oral administration of Sivextro under fasted conditions.

Peak concentrations (C_{max}) of tedizolid are reduced by approximately 26% and delayed by 6 hours when tedizolid phosphate is administered after a high-fat meal relative to fasted, while total exposure ($AUC_{0-\infty}$) is unchanged between fasted and fed conditions.

Distribution

The average binding of tedizolid to human plasma proteins is approximately 70-90%. The mean steady state volume of distribution of tedizolid in healthy adults (n=8) following a single intravenous dose of tedizolid phosphate 200 mg ranged from 67 to 80 L.

Biotransformation

Tedizolid phosphate is converted by endogenous plasma and tissue phosphatases to the microbiologically active moiety, tedizolid. Other than tedizolid, which accounts for approximately 95% of the total radiocarbon AUC in plasma, there are no other significant circulating metabolites. When incubated with pooled human liver microsomes, tedizolid was stable suggesting that tedizolid is not a substrate for hepatic CYP450 enzymes. Multiple sulfotransferase (SULT) enzymes (SULT1A1, SULT1A2, and SULT2A1) are involved in the biotransformation of tedizolid, to form an inactive and non-circulating sulphate conjugate found in the excreta.

Elimination

Tedizolid is eliminated in excreta, primarily as a non-circulating sulfate conjugate. Following single oral administration of ^{14}C -labeled Sivextro under fasted conditions, the majority of elimination occurred via the liver with 81.5% of the radioactive dose recovered in faeces and 18% in urine, with most of the elimination (>85%) occurring within 96 hours. Less than 3% of Sivextro administered dose is excreted as active tedizolid. The elimination half-life of tedizolid is approximately 12 hours and the intravenous clearance is 6-7 L/h.

Linearity/non-linearity

Tedizolid demonstrated linear pharmacokinetics with regard to dose and time. The C_{max} and AUC of tedizolid increased approximately dose proportionally within the single oral dose range of 200 mg to 1,200 mg and across the intravenous dose range of 100 mg to 400 mg. Steady-state concentrations are achieved within 3 days and indicate modest active substance accumulation of approximately 30% following multiple once-daily oral or intravenous administration as predicted by a half-life of approximately 12 hours.

Special populations

Renal impairment

Following administration of a single 200 mg IV dose of Sivextro to 8 subjects with severe renal impairment defined as eGFR <30 mL/min, the C_{max} was basically unchanged and $AUC_{0-\infty}$ was changed by less than 10% compared to 8 matched healthy subject controls. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation, as assessed in subjects with end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min). The eGFR was calculated using the MDRD4 equation.

Hepatic impairment

Following administration of a single 200 mg oral dose of Sivextro, the pharmacokinetics of tedizolid are not altered in patients with moderate (n=8) or severe (n=8) hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C).

Elderly population (≥ 65 years)

The pharmacokinetics of tedizolid in elderly healthy volunteers (age 65 years and older, with at least 5 subjects at least 75 years old; n=14) was comparable to younger control subjects (25 to 45 years old; n=14) following administration of a single oral dose of Sivextro 200 mg.

Paediatric population

The pharmacokinetics of tedizolid were evaluated in adolescent subjects (12 to 17 years; n=20) following administration of a single oral or IV dose of Sivextro 200 mg. The mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ for oral or IV administration of tedizolid 200 mg were similar in adolescent and in healthy adult subjects.

Gender

The impact of gender on the pharmacokinetics of Sivextro was evaluated in healthy males and females in clinical studies and in a population pharmacokinetics analysis. The pharmacokinetics of tedizolid were similar in males and females.

Drug interaction studies

Effects of Other Medicines on Sivextro

In vitro studies have shown that drug interactions between tedizolid and inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes are unanticipated.

Multiple sulfotransferase (SULT) isoforms (SULT1A1, SULT1A2, and SULT2A1) were identified *in vitro* that are capable of conjugating tedizolid which suggests that no single isozyme is critical to the clearance of tedizolid.

Effects of Sivextro on Other Medicines

Drug metabolizing enzymes

In vitro studies in human liver microsomes indicate that tedizolid phosphate and tedizolid do not significantly inhibit metabolism mediated by any of the following CYP isoenzymes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4). Tedizolid did not alter activity of selected CYP isoenzymes, but induction of CYP3A4 mRNA was observed *in vitro* in hepatocytes.

A clinical study comparing the single dose (2 mg) pharmacokinetics of midazolam (CYP3A4 substrate) alone or in combination with Sivextro (once-daily 200 mg oral dose for 10 days), demonstrated no clinically meaningful difference in midazolam C_{max} or AUC. No dose adjustment is necessary for CYP3A4 substrates during treatment with Sivextro.

Membrane transporters

The potential for tedizolid or tedizolid phosphate to inhibit transport of probe substrates of important drug uptake (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and OCT2) and efflux transporters (P-gp and BCRP) was tested *in vitro*. No clinically relevant interactions are expected to occur with these transporters, with the exception of BCRP.

In a clinical study comparing the single dose (10 mg) pharmacokinetics of rosuvastatin (BCRP substrate) alone or in combination with the oral administration of Sivextro film-coated tablets, rosuvastatin AUC and C_{max} increased by approximately 70% and 55%, respectively, when coadministered with Sivextro (see section 4.5).

Monoamine oxidase inhibition

Tedizolid is a reversible inhibitor of MAO *in vitro*; however, no interaction is anticipated when comparing the IC_{50} and the anticipated plasma exposures in man. No evidence of MAO-A inhibition was observed in Phase 1 studies specifically designed to investigate the potential for this interaction.

Adrenergic agents

Two placebo-controlled crossover studies were conducted to assess the potential of 200 mg oral tedizolid phosphate at steady state to enhance pressor responses to pseudoephedrine and tyramine in healthy individuals. No meaningful changes in blood pressure or heart rate were seen with pseudoephedrine. The median tyramine dose required to cause an increase in systolic blood pressure of ≥ 30 mmHg from pre-dose baseline was 325 mg with Sivextro compared to 425 mg with placebo. Administration of Sivextro with tyramine-rich foods (i.e., containing tyramine levels of approximately 100 mg) would not be expected to elicit a pressor response.

Serotonergic agents

Serotonergic effects at doses of tedizolid phosphate up to 30-fold above the human equivalent dose did not differ from vehicle control in a mouse model that predicts brain serotonergic activity. There are limited data in patients on the interaction between serotonergic agents and tedizolid phosphate. In Phase 3 studies, subjects taking serotonergic agents including antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants, and serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT₁) receptor agonists (triptans), meperidine, or buspirone were excluded.

5.3 Preclinical safety data

Long-term carcinogenicity studies have not been conducted with tedizolid phosphate.

Repeated oral and intravenous dosing of tedizolid phosphate in rats in 1-month and 3-month toxicology studies produced dose- and time-dependent bone marrow hypocellularity (myeloid, erythroid, and megakaryocyte), with associated reduction in circulating RBCs, WBCs, and platelets. These effects showed evidence of reversibility and occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 6 -fold greater than the plasma exposure associated with the human therapeutic dose. In a 1-month immunotoxicology study in rats, repeated oral dosing of tedizolid phosphate was shown to significantly reduce splenic B cells and T cells and reduce plasma IgG titers. These effects occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 3 -fold greater than the expected human plasma exposure associated with the therapeutic dose.

A special neuropathology study was conducted in pigmented Long Evans rats administered tedizolid phosphate daily for up to 9 months. This study used sensitive morphologic evaluation of perfusion-fixed peripheral and central nervous system tissue. No evidence of neurotoxicity, including neurobehavioral changes or optic or peripheral neuropathy, was associated with tedizolid after 1, 3, 6 or 9 months of oral administration up to doses with plasma exposure levels (AUC) up to 8-fold greater than the expected human plasma exposure at the oral therapeutic dose.

Tedizolid phosphate was negative for genotoxicity in all *in vitro* assays (bacterial reverse mutation [Ames], Chinese hamster lung [CHL] cell chromosomal aberration) and in all *in vivo* tests (mouse bone marrow micronucleus, rat liver unscheduled DNA synthesis). Tedizolid, generated from tedizolid phosphate after metabolic activation (*in vitro* and *in vivo*), was also tested for genotoxicity. Tedizolid was positive in an *in vitro* CHL cell chromosomal aberration assay, but negative for genotoxicity in other *in vitro* assays (Ames, mouse lymphoma mutagenicity) and *in vivo* in a mouse bone marrow micronucleus assay.

Tedizolid phosphate had no adverse effects on the fertility or reproductive performance of male rats, including spermatogenesis, at oral doses up to the maximum tested dose of 50 mg/kg/day, or adult female rats at oral doses up to the maximum tested dose of 15 mg/kg/day. These dose levels equate to exposure margins of ≥ 5.3 -fold for males and ≥ 4.2 -fold for females relative to tedizolid plasma AUC₀₋₂₄ levels at the human oral therapeutic dose.

Embryo-foetal development studies in mice and rats showed no evidence of a teratogenic effect at exposure levels 4-fold and 6-fold, respectively, those expected in humans. In embryo-foetal studies, tedizolid phosphate was shown to produce foetal developmental toxicities in mice and rats. Foetal developmental effects occurring in mice in the absence of maternal toxicity included reduced foetal weights and an increased incidence of costal cartilage fusion (an exacerbation of the normal genetic predisposition to sternal variations in the CD-1 strain of mice) at the high dose of 25 mg/kg/day (4-fold the estimated human exposure level based on AUCs). In rats, decreased foetal weights and increased skeletal variations including reduced ossification of the sternabrae, vertebrae, and skull were observed at the high dose of 15 mg/kg/day (6-fold the estimated human exposure based on AUCs) and were associated with maternal toxicity (reduced maternal body weights). The no observed adverse effect levels (NOAELs) for foetal toxicity in mice (5 mg/kg/day) as well as maternal and foetal toxicity in rats (2.5 mg/kg/day) were associated with tedizolid plasma area under the curve (AUC) values approximately equivalent to the tedizolid AUC value associated with the oral human therapeutic dose.

Tedizolid is excreted into the milk of lactating rats and the concentrations observed were similar to those in maternal plasma.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Mannitol
Povidone
Crospovidone
Magnesium stearate

Film coat

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

6 × 1 tablets in aluminum/Polyethylene Terephthalate (PET)/Paper foil and polyvinyl chloride (PVC)/polyvinylidene chloride (PVdC) clear film perforated child-resistant unit-dose blisters.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/991/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 March 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sivextro 200 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains disodium tedizolid phosphate corresponding to 200 mg tedizolid phosphate.

After reconstitution each mL contains 50 mg tedizolid phosphate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sivextro is indicated for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults (see sections 4.4 and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Tedizolid phosphate film-coated tablets or powder for concentrate for solution for infusion may be used as initial therapy. Patients who commence treatment on the parenteral formulation may be switched to the oral one when clinically indicated.

Recommended dose and duration

The recommended dosage is 200 mg once daily for 6 days.

The safety and efficacy of tedizolid phosphate when administered for periods longer than 6 days have not been established in patients (see section 4.4).

Missed dose

If a dose is missed it should be given to the patient as soon as possible anytime up to 8 hours prior to the next scheduled dose. If less than 8 hours remains before the next dose, then the physician should wait until the next scheduled dose. A double dose should not be given to compensate for a missed dose.

Elderly (≥65 years)

No dosage adjustment is required (see section 5.2). The clinical experience in patients ≥75 years is limited.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of tedizolid phosphate in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. Currently available data are described in section 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Sivextro must be administered by intravenous infusion over a 60-minute period.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with neutropenia

The safety and efficacy of tedizolid phosphate in patients with neutropenia (neutrophil counts <1,000 cells/mm³) have not been investigated. In an animal model of infection, the antibacterial activity of tedizolid phosphate was reduced in the absence of granulocytes. The clinical relevance of this finding is unknown. Alternative therapies should be considered when treating patients with neutropenia and ABSSSI (see section 5.1).

Mitochondrial dysfunction

Tedizolid inhibits mitochondrial protein synthesis. Adverse reactions such as lactic acidosis, anaemia and neuropathy (optic and peripheral) may occur as a result of this inhibition. These events have been observed with another member of the oxazolidinone class when administered over a duration exceeding that recommended for Sivextro.

Myelosuppression

Decreased platelets, decreased haemoglobin and decreased neutrophils have been observed in a few subjects during treatment with tedizolid phosphate. In cases where tedizolid was discontinued, the affected haematological parameters have returned back to pre-treatment levels. Myelosuppression (including anaemia, leucopenia, pancytopenia and thrombocytopenia) has been reported in patients treated with another member of the oxazolidinone class and the risk of these effects appeared to be related to the duration of treatment.

Peripheral neuropathy and optic nerve disorders

Peripheral neuropathy, as well as optic neuropathy sometimes progressing to loss of vision, have been reported in patients treated with another member of the oxazolidinone class with treatment durations exceeding that recommended for Sivextro. Neuropathy (optic and peripheral) has not been reported in

patients treated with tedizolid phosphate at the recommended treatment duration of 6 days. All patients should be advised to report symptoms of visual impairment, such as changes in visual acuity, changes in colour vision, blurred vision, or visual field defect. In such cases, prompt evaluation is recommended with referral to an ophthalmologist as necessary.

Lactic acidosis

Lactic acidosis has been reported with the use of another member of the oxazolidinone class. Lactic acidosis has not been reported in patients treated with tedizolid phosphate at the recommended treatment duration of 6 days.

Hypersensitivity reactions

Tedizolid phosphate should be administered with caution in patients known to be hypersensitive to other oxazolidinones since cross-hypersensitivity may occur.

Clostridium difficile associated diarrhoea

Clostridium difficile associated diarrhoea (CDAD) has been reported for tedizolid phosphate (see section 4.8). CDAD may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *C. difficile*.

CDAD must be considered in all patients who present with severe diarrhoea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, tedizolid phosphate and, if possible, other antibacterial agents not directed against *C. difficile* should be discontinued and adequate therapeutic measures should be initiated immediately. Appropriate supportive measures, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be considered. Medicinal products inhibiting peristalsis are contraindicated in this situation.

Monoamine oxidase inhibition

Tedizolid is a reversible, non-selective inhibitor of monoamine oxidase (MAO) *in vitro* (see section 4.5).

Serotonin syndrome

Spontaneous reports of serotonin syndrome associated with the co-administration of another member of the oxazolidinone class together with serotonergic agents have been reported (see section 4.5).

There is no Phase 3 clinical experience in patients with co-administration of Sivextro with serotonergic agents such as selective serotonin re-uptake inhibitors [SSRI], serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants, MAO inhibitors, triptans, and other medications with potential adrenergic or serotonergic activity.

Non-susceptible microorganisms

Prescribing tedizolid phosphate in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Tedizolid phosphate is generally not active against Gram-negative bacteria.

Limitations of the clinical data

The safety and efficacy of tedizolid phosphate when administered for periods longer than 6 days have not been established.

In ABSSSI, the types of infections treated were confined to cellulitis/erysipelas or major cutaneous abscesses, and wound infections only. Other types of skin infections have not been studied.

There is limited experience with tedizolid phosphate in the treatment of patients with concomitant acute bacterial skin and skin structure infections and secondary bacteremia and no experience in the treatment of ABSSSI with severe sepsis or septic shock.

Controlled clinical studies did not include patients with neutropenia (neutrophil counts $<1,000$ cells/mm³) or severely immunocompromised patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

In a clinical study comparing the single dose (10 mg) pharmacokinetics of rosuvastatin (Breast Cancer Resistant Protein [BCRP] substrate) alone or in combination with Sivextro (once-daily 200 mg oral dose), rosuvastatin AUC and C_{max} increased by approximately 70% and 55%, respectively, when coadministered with Sivextro. Therefore, orally administered Sivextro can result in inhibition of BCRP at the intestinal level. If possible, an interruption of the co-administered BCRP substrate medicinal product (such as imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, and topotecan) should be considered during the six days of treatment with oral Sivextro.

Pharmacodynamic interactions

Monoamine oxidase inhibitors

Tedizolid is a reversible inhibitor of monoamine oxidase (MAO) *in vitro*; however, no interaction is anticipated when comparing the IC_{50} for MAO-A inhibition and the anticipated plasma exposures in man. Drug interaction studies to determine effects of 200 mg oral Sivextro at steady state on pseudoephedrine and tyramine pressor effects were conducted in healthy volunteers. No meaningful changes in blood pressure or heart rate with pseudoephedrine were observed in the healthy volunteers, and no clinically relevant increase in tyramine sensitivity was observed.

Potential serotonergic interactions

The potential for serotonergic interactions has not been studied in either patients or healthy volunteers (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of tedizolid phosphate in pregnant women. Studies in mice and rats showed developmental effects (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of tedizolid phosphate during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether tedizolid phosphate or its metabolites are excreted in human milk. Tedizolid is excreted in the breast milk of rats (see section 5.3). A risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sivextro therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of tedizolid phosphate on fertility in humans have not been studied. Animal studies with tedizolid phosphate do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Sivextro may have a minor influence on the ability to drive and use machines as it may cause dizziness, fatigue or, uncommonly, somnolence (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of tedizolid phosphate has been evaluated in a total of 1,485 subjects receiving at least one dose of tedizolid phosphate administered either orally or intravenously. The primary safety database is the Phase 3 clinical studies in which 662 subjects received 200 mg tedizolid phosphate orally and/or intravenously (331/662 patients) for a maximum of 6 days.

Approximately 22.4% of patients treated with Sivextro in Phase 3 clinical studies (n=662) experienced at least one treatment-emergent adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions occurring in patients receiving tedizolid phosphate in the pooled controlled Phase 3 clinical studies (tedizolid 200 mg once daily for 6 days) were nausea (6.9%), headache (3.5%), diarrhoea (3.2%) and vomiting (2.3%), and were generally mild to moderate in severity.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in two comparative pivotal Phase 3 studies with Sivextro (Table 1). The safety profile was similar when comparing patients receiving intravenous Sivextro alone to patients who received oral administration alone, except for a higher reported rate of gastrointestinal disorders associated with oral administration. Adverse reactions are classified by preferred term and System Organ Class, and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Frequency of adverse reactions by System Organ Class in pooled Phase 3 comparative clinical studies

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|---|---------------|--------------------------------------|
| Infections and infestations | | Vulvovaginal mycotic infection |
| | | Fungal infection |
| | | Vulvovaginal candidiasis |
| | | Abscess |
| | | Clostridium difficile colitis |
| | | Dermatophytosis |
| | | Oral candidiasis |
| | | Respiratory tract infection |
| Blood and lymphatic system disorders | | Lymphadenopathy |
| Immune system disorders | | Drug hypersensitivity |
| Metabolism and nutrition disorders | | Dehydration |
| | | Diabetes mellitus inadequate control |
| | | Hyperkalaemia |

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|---|-------------------------|----------------------------------|
| Psychiatric disorders | | Insomnia |
| | | Sleep disorder |
| | | Anxiety |
| | | Nightmare |
| Nervous system disorders | Headache | Somnolence |
| | Dizziness | Dysgeusia |
| | | Tremor |
| | | Paraesthesia |
| Eye disorders | | Hypoaesthesia |
| | | Vision blurred |
| | | Vitreous floaters |
| Cardiac disorders | | Bradycardia |
| Vascular disorders | | Flushing |
| | | Hot flush |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | Cough |
| | | Nasal dryness |
| | | Pulmonary congestion |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Abdominal pain |
| | Diarrhoea | Constipation |
| | Vomiting | Abdominal discomfort |
| | | Dry mouth |
| | | Dyspepsia |
| | | Abdominal pain upper |
| | | Flatulence |
| | | Gastrooesophageal reflux disease |
| | | Haematochezia |
| Retching | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus Generalised | Hyperhidrosis |
| | | Pruritus |
| | | Rash |
| | | Urticaria |
| | | Alopecia |
| | | Rash erythematous |
| | | Rash generalised |
| | | Acne |
| | | Pruritus allergic |
| | | Rash maculo-papular |
| | | Rash papular |
| Rash pruritic | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | Arthralgia |
| | | Muscle spasms |
| | | Back pain |
| | | Limb discomfort |
| | | Neck pain |
| Renal and urinary disorders | | Urine odor abnormal |
| Reproductive and breast disorders | | Vulvovaginal pruritus |
| General disorders and administration site conditions | Fatigue | Chills |
| | | Infusion site pain |
| | | Infusion site phlebitis |

| System Organ Class | Common | Uncommon |
|-----------------------|--------|----------------------------------|
| | | Irritability |
| | | Pyrexia |
| | | Infusion related reaction |
| | | Peripheral oedema |
| Investigations | | Grip strength decreased |
| | | Transaminases increased |
| | | White blood cell count decreased |

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, Sivextro should be discontinued and general supportive treatment given. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation. The highest single dose administered in clinical studies was 1,200 mg. All adverse reactions at this dose level were mild or moderate in severity.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:Antibacterials for systemic use, Other antibacterials, ATC code: J01XX11

Mechanism of action

Tedizolid phosphate is an oxazolidinone phosphate prodrug. The antibacterial activity of tedizolid is mediated by binding to the 50S subunit of the bacterial ribosome resulting in inhibition of protein synthesis.

Tedizolid is primarily active against Gram-positive bacteria.

Tedizolid is bacteriostatic against enterococci, staphylococci, and streptococci *in vitro*.

Resistance

The most commonly observed mutations in staphylococci and enterococci that result in oxazolidinone resistance are in one or more copies of the 23S rRNA genes (G2576U and T2500A). Organisms resistant to oxazolidinones via mutations in chromosomal genes encoding 23S rRNA or ribosomal proteins (L3 and L4) are generally cross-resistant to tedizolid.

A second resistance mechanism is encoded by a plasmid-borne and transposon associated chloramphenicol-florfenicol resistance (*cf*r) gene, conferring resistance in staphylococci and enterococci to oxazolidinones, phenicols, lincosamides, pleuromutilins, streptogramin A and 16-membered macrolides. Due to a hydroxymethyl group in the C5 position, tedizolid retains activity against strains of *Staphylococcus aureus* that express the *cf*r gene in the absence of chromosomal mutations.

The mechanism of action is different from that of non-oxazolidinone class antibacterial medicinal products; therefore, cross-resistance between tedizolid and other classes of antibacterial medicinal products is unlikely.

Antibacterial activity in combination with other antibacterial and antifungal agents

In vitro drug combination studies with tedizolid and amphotericin B, aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, colistin, daptomycin, gentamicin, imipenem, ketoconazole, minocycline, piperacillin, rifampicin, terbinafine, trimethoprim/sulfamethoxazole, and vancomycin indicate that neither synergy nor antagonism have been demonstrated.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints determined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are:

| Organisms | Minimum Inhibitory Concentrations (mg/L) | |
|--|--|--------------------|
| | Susceptible (\leq S) | Resistant (R $>$) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| Beta haemolytic Streptococci of Groups A,B,C,G | 0.5 | 0.5 |
| Viridans group streptococci (<i>Streptococcus anginosus</i> group only) | 0.25 | 0.25 |

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The AUC/MIC ratio was the pharmacodynamic parameter shown to best correlate with efficacy in mouse thigh and lung *S. aureus* infection models.

In a mouse thigh infection model of *S. aureus*, the antibacterial activity of tedizolid was reduced in the absence of granulocytes. The AUC/MIC ratio to achieve bacteriostasis in neutropenic mice was at least 16 times that in immunocompetent animals (see section 4.4).

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under each indication that were susceptible to tedizolid *in vitro*.

Acute bacterial skin and skin structure infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* group (including *S. anginosus*, *S. intermedius* and *S. constellatus*)

Antibacterial activity against other relevant pathogens

Clinical efficacy has not been established against the following pathogens although *in vitro* studies suggest that they would be susceptible to tedizolid in the absence of acquired mechanisms of resistance:

- *Staphylococcus lugdunensis*

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Sivextro in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Oral and intravenous tedizolid phosphate is a prodrug that is rapidly converted by phosphatases to tedizolid, the microbiologically active moiety. Only the pharmacokinetic profile of tedizolid is discussed in this section. Pharmacokinetic studies were conducted in healthy volunteers and population pharmacokinetic analyses were conducted in patients from Phase 3 studies.

Absorption

At steady state, tedizolid mean (SD) C_{max} values of 2.2 (0.6) and 3.0 (0.7) mcg/mL and AUC values of 25.6 (8.5) and 29.2 (6.2) mcg·h/mL were similar with oral and IV administration of tedizolid phosphate, respectively. The absolute bioavailability of tedizolid is above 90%. Peak plasma tedizolid concentrations are achieved within approximately 3 hours after dosing after oral administration of Sivextro under fasted conditions.

Peak concentrations (C_{max}) of tedizolid are reduced by approximately 26% and delayed by 6 hours when tedizolid phosphate is administered after a high-fat meal relative to fasted, while total exposure ($AUC_{0-\infty}$) is unchanged between fasted and fed conditions.

Distribution

The average binding of tedizolid to human plasma proteins is approximately 70-90%. The mean steady state volume of distribution of tedizolid in healthy adults (n=8) following a single intravenous dose of tedizolid phosphate 200 mg ranged from 67 to 80 L.

Biotransformation

Tedizolid phosphate is converted by endogenous plasma and tissue phosphatases to the microbiologically active moiety, tedizolid. Other than tedizolid, which accounts for approximately 95% of the total radiocarbon AUC in plasma, there are no other significant circulating metabolites. When incubated with pooled human liver microsomes, tedizolid was stable suggesting that tedizolid is not a substrate for hepatic CYP450 enzymes. Multiple sulfotransferase (SULT) enzymes (SULT1A1, SULT1A2, and SULT2A1) are involved in the biotransformation of tedizolid, to form an inactive and non-circulating sulphate conjugate found in the excreta.

Elimination

Tedizolid is eliminated in excreta, primarily as a non-circulating sulfate conjugate. Following single oral administration of ^{14}C -labeled Sivextro under fasted conditions, the majority of elimination occurred via the liver with 81.5% of the radioactive dose recovered in faeces and 18% in urine, with most of the elimination (>85%) occurring within 96 hours. Less than 3% of Sivextro administered dose is excreted as active tedizolid. The elimination half-life of tedizolid is approximately 12 hours and the intravenous clearance is 6-7 L/h.

Linearity/non-linearity

Tedizolid demonstrated linear pharmacokinetics with regard to dose and time. The C_{max} and AUC of tedizolid increased approximately dose proportionally within the single oral dose range of 200 mg to 1,200 mg and across the intravenous dose range of 100 mg to 400 mg. Steady-state concentrations are achieved within 3 days and indicate modest active substance accumulation of approximately 30% following multiple once-daily oral or intravenous administration as predicted by a half-life of approximately 12 hours.

Special populations

Renal impairment

Following administration of a single 200 mg IV dose of Sivextro to 8 subjects with severe renal impairment defined as eGFR <30 mL/min, the C_{max} was basically unchanged and $AUC_{0-\infty}$ was changed by less than 10% compared to 8 matched healthy subject controls. Hemodialysis does not result in meaningful removal of tedizolid from systemic circulation, as assessed in subjects with end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min). The eGFR was calculated using the MDRD4 equation.

Hepatic impairment

Following administration of a single 200 mg oral dose of Sivextro, the pharmacokinetics of tedizolid are not altered in patients with moderate (n=8) or severe (n=8) hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C).

Elderly population (≥ 65 years)

The pharmacokinetics of tedizolid in elderly healthy volunteers (age 65 years and older, with at least 5 subjects at least 75 years old; n=14) was comparable to younger control subjects (25 to 45 years old; n=14) following administration of a single oral dose of Sivextro 200 mg.

Paediatric population

The pharmacokinetics of tedizolid were evaluated in adolescent subjects (12 to 17 years; n=20) following administration of a single oral or IV dose of Sivextro 200 mg. The mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ for oral or IV administration of tedizolid 200 mg were similar in adolescent and in healthy adult subjects.

Gender

The impact of gender on the pharmacokinetics of Sivextro was evaluated in healthy males and females in clinical studies and in a population pharmacokinetics analysis. The pharmacokinetics of tedizolid were similar in males and females.

Drug interaction studies

Effects of Other Medicines on Sivextro

In vitro studies have shown that drug interactions between tedizolid and inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes are unanticipated.

Multiple sulfotransferase (SULT) isoforms (SULT1A1, SULT1A2, and SULT2A1) were identified *in vitro* that are capable of conjugating tedizolid which suggests that no single isozyme is critical to the clearance of tedizolid.

Effects of Sivextro on Other Medicines

Drug metabolizing enzymes

In vitro studies in human liver microsomes indicate that tedizolid phosphate and tedizolid do not significantly inhibit metabolism mediated by any of the following CYP isoenzymes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4). Tedizolid did not alter activity of selected CYP isoenzymes, but induction of CYP3A4 mRNA was observed *in vitro* in hepatocytes.

A clinical study comparing the single dose (2 mg) pharmacokinetics of midazolam (CYP3A4 substrate) alone or in combination with Sivextro (once-daily 200 mg oral dose for 10 days), demonstrated no clinically meaningful difference in midazolam C_{max} or AUC. No dose adjustment is necessary for CYP3A4 substrates during treatment with Sivextro.

Membrane transporters

The potential for tedizolid or tedizolid phosphate to inhibit transport of probe substrates of important drug uptake (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and OCT2) and efflux transporters (P-gp

and BCRP) was tested *in vitro*. No clinically relevant interactions are expected to occur with these transporters, with the administration of the parenteral formulation.

In a clinical study comparing the single dose (10 mg) pharmacokinetics of rosuvastatin (BCRP substrate) alone or in combination with the oral administration of Sivextro film-coated tablets, rosuvastatin AUC and C_{max} increased by approximately 70% and 55%, respectively, when coadministered with Sivextro. Therefore, orally administered Sivextro can result in inhibition of BCRP at the intestinal level.

Monoamine oxidase inhibition

Tedizolid is a reversible inhibitor of MAO *in vitro*; however, no interaction is anticipated when comparing the IC_{50} and the anticipated plasma exposures in man. No evidence of MAO-A inhibition was observed in Phase 1 studies specifically designed to investigate the potential for this interaction.

Adrenergic agents

Two placebo-controlled crossover studies were conducted to assess the potential of 200 mg oral tedizolid phosphate at steady state to enhance pressor responses to pseudoephedrine and tyramine in healthy individuals. No meaningful changes in blood pressure or heart rate were seen with pseudoephedrine. The median tyramine dose required to cause an increase in systolic blood pressure of ≥ 30 mmHg from pre-dose baseline was 325 mg with Sivextro compared to 425 mg with placebo. Administration of Sivextro with tyramine-rich foods (i.e., containing tyramine levels of approximately 100 mg) would not be expected to elicit a pressor response.

Serotonergic agents

Serotonergic effects at doses of tedizolid phosphate up to 30-fold above the human equivalent dose did not differ from vehicle control in a mouse model that predicts brain serotonergic activity. There are limited data in patients on the interaction between serotonergic agents and tedizolid phosphate. In Phase 3 studies, subjects taking serotonergic agents including antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants, and serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT₁) receptor agonists (triptans), meperidine, or buspirone were excluded.

5.3 Preclinical safety data

Long-term carcinogenicity studies have not been conducted with tedizolid phosphate.

Repeated oral and intravenous dosing of tedizolid phosphate in rats in 1-month and 3-month toxicology studies produced dose- and time-dependent bone marrow hypocellularity (myeloid, erythroid, and megakaryocyte), with associated reduction in circulating RBCs, WBCs, and platelets. These effects showed evidence of reversibility and occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 6 -fold greater than the plasma exposure associated with the human therapeutic dose. In a 1-month immunotoxicology study in rats, repeated oral dosing of tedizolid phosphate was shown to significantly reduce splenic B cells and T cells and reduce plasma IgG titers. These effects occurred at plasma tedizolid exposure levels (AUC) ≥ 3 -fold greater than the expected human plasma exposure associated with the therapeutic dose.

A special neuropathology study was conducted in pigmented Long Evans rats administered tedizolid phosphate daily for up to 9 months. This study used sensitive morphologic evaluation of perfusion-fixed peripheral and central nervous system tissue. No evidence of neurotoxicity, including neurobehavioral changes or optic or peripheral neuropathy, was associated with tedizolid after 1, 3, 6 or 9 months of oral administration up to doses with plasma exposure levels (AUC) up to 8-fold greater than the expected human plasma exposure at the oral therapeutic dose.

Tedizolid phosphate was negative for genotoxicity in all *in vitro* assays (bacterial reverse mutation [Ames], Chinese hamster lung [CHL] cell chromosomal aberration) and in all *in vivo* tests (mouse bone marrow micronucleus, rat liver unscheduled DNA synthesis). Tedizolid, generated from tedizolid phosphate after metabolic activation (*in vitro* and *in vivo*), was also tested for genotoxicity. Tedizolid was positive in an *in vitro* CHL cell chromosomal aberration assay, but negative for genotoxicity in

other *in vitro* assays (Ames, mouse lymphoma mutagenicity) and *in vivo* in a mouse bone marrow micronucleus assay.

Tedizolid phosphate had no adverse effects on the fertility or reproductive performance of male rats, including spermatogenesis, at oral doses up to the maximum tested dose of 50 mg/kg/day, or adult female rats at oral doses up to the maximum tested dose of 15 mg/kg/day. These dose levels equate to exposure margins of ≥ 5.3 -fold for males and ≥ 4.2 -fold for females relative to tedizolid plasma AUC₀₋₂₄ levels at the human oral therapeutic dose.

Embryo-foetal development studies in mice and rats showed no evidence of a teratogenic effect at exposure levels 4-fold and 6-fold, respectively, those expected in humans. In embryo-foetal studies, tedizolid phosphate was shown to produce foetal developmental toxicities in mice and rats. Foetal developmental effects occurring in mice in the absence of maternal toxicity included reduced foetal weights and an increased incidence of costal cartilage fusion (an exacerbation of the normal genetic predisposition to sternal variations in the CD-1 strain of mice) at the high dose of 25 mg/kg/day (4-fold the estimated human exposure level based on AUCs). In rats, decreased foetal weights and increased skeletal variations including reduced ossification of the sternabrae, vertebrae, and skull were observed at the high dose of 15 mg/kg/day (6-fold the estimated human exposure based on AUCs) and were associated with maternal toxicity (reduced maternal body weights). The no observed adverse effect levels (NOAELs) for foetal toxicity in mice (5 mg/kg/day) as well as maternal and foetal toxicity in rats (2.5 mg/kg/day) were associated with tedizolid plasma area under the curve (AUC) values approximately equivalent to the tedizolid AUC value associated with the oral human therapeutic dose.

Tedizolid is excreted into the milk of lactating rats and the concentrations observed similar to those in maternal plasma.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6. Sivextro is incompatible with any solutions containing divalent cations (e.g., Ca²⁺, Mg²⁺), including Lactated Ringer's Injection and Hartmann's Solution.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution and dilution, it should be used within 4 hours at room temperature or 24 hours when stored at 2°C to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I-(10 ml) clear borosilicate tubing glass vial with a siliconised grey chlorobutyl rubber stopper. Available in packs of 1 vial and 6 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Sivextro vials are intended for single use only.

It must be administered as an intravenous infusion only. It must not be administered as an intravenous bolus.

Aseptic technique must be followed in preparing the infusion solution. The contents of the vial should be reconstituted with 4 mL of water for injections, and be swirled gently until the powder has dissolved entirely. Shaking or rapid movement should be avoided as it may cause foaming.

For administration, the reconstituted solution must be further diluted in 250 mL of sodium chloride 0.9% solution for injection. The bag should not be shaken. The resulting solution is a clear colourless or light-yellow solution and should be administered over approximately 1 hour.

Only limited data are available on the compatibility of Sivextro with other intravenous substances, therefore additives or other medicinal products should not be added to Sivextro single use vials or infused simultaneously. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different medicinal products, the line should be flushed before and after infusion with 0.9% sodium chloride.

The reconstituted solution should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Reconstituted solutions containing visible particles should be discarded.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/991/002
EU/1/15/991/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 March 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼本医薬品は追加のモニタリングが条件となっている。これにより新たな安全性情報を早期に特定することが可能となる。副作用が疑われる場合には、医療従事者による報告が求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照。

1. 医薬品の販売名

Sivextro 200mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

フィルムコーティング錠1錠中にテジゾリドリン酸エステル 200mg を含有する。

添加物の一覧については6.1項を参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

楕円形（長さ 13.8mm、幅 7.4mm）、黄色のフィルムコーティング錠で表面に「TZD」、裏面に「200」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

Sivextro は、成人の急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の治療に用いられる（4.4項及び5.1項を参照）。

抗菌剤の適切な使用については公式なガイダンスを考慮すること。

4.2 用法・用量

薬量学

初期治療には、テジゾリドリン酸エステルのフィルムコーティング錠又は点滴溶液用濃縮粉末を使用する。非経口製剤での治療を開始する患者において、臨床的に可能であれば経口投与に切り替えてもよい。

推奨投与量と期間

推奨投与量は1日1回200mgで6日間である。

患者においてテジゾリドリン酸エステルを6日間以上投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない（4.4項を参照）。

飲み忘れ

飲み忘れた場合には、次に予定された投与の8時間前までであれば、気づいた時点で服用すること。次回投与までの時間が8時間未満の場合は、次回投与まで待つこと。飲み忘れ分を埋め合わせるために2回分を同時に服用しないこと。

高齢者 (65 歳以上)

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。75 歳以上の患者での臨床経験は限られている。

肝機能障害患者

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。

腎機能障害患者

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青少年でのテジゾリドリン酸エステルの安全性及び有効性は確立されていない。現在有効なデータは 5.2 項に記載しているが、薬量学上の推奨を行うことはできない。

投与方法

経口で使用する。フィルムコーティング錠は摂食時及び空腹時にかかわらず投与することができる。絶食状態で経口投与を行った時にテジゾリドの濃度がピークに達する時間は、高脂肪、高カロリー食と共に投与した時よりも、6 時間早くなる (5.2 項を参照)。迅速な抗菌性作用を要する場合は、静脈内投与を検討すること。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物への過敏症は 6.1 項に記載。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

好中球減少症患者

好中球減少症患者 (好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満) でのテジゾリドリン酸エステルの安全性及び有効性は研究されていない。動物の感染モデルでは、顆粒球がないとテジゾリドリン酸エステルの抗菌活性は低下した。この所見の臨床的関連性は不明である。好中球減少症と ABSSSI の患者を治療する場合は、代替療法を検討すべきである。

ミトコンドリア機能障害

テジゾリドはミトコンドリアのタンパク質合成を阻害する。この阻害の結果、乳酸アシドーシス、貧血及び神経障害 (視神経症及び末梢性ニューロパチー) が起きることがある。これらの事象は、オキサゾリジノン系の別の薬剤を、Sivextro の投与推奨期間を越えて投与した際に認められた。

骨髄機能抑制

テジゾリドリン酸エステルでの治療中、少数の被験者に血小板減少、ヘモグロビン減少、好中球減少が認められた。テジゾリドを中止した例では、影響を受けたこれらの血液学的パラメー

タは、治療以前のレベルに戻った。オキサゾリジノン系の別の薬剤で治療した患者で骨髄機能抑制（貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症を含む）が報告されており、こうした作用のリスクは治療期間に関係しているものと考えられる。

末梢性ニューロパチー及び視神経障害

オキサゾリジノン系の別の薬剤を、Sivextro の推奨期間を越えて投与した患者で、末梢性ニューロパチー及び視力喪失に至った例を含む視神経症が報告されている。神経障害（視神経症及び末梢性ニューロパチー）は、テジゾリドリン酸エステルを推奨治療期間である 6 日間投与した患者では報告されていない。全ての患者に、視力の変化、色覚の変化、霧視、視野欠損といった視力障害の症状を報告するよう指導すること。こうした症状がある場合は、すみやかに評価を行い、必要に応じて眼科医による診察が推奨される。

乳酸アシドーシス

オキサゾリジノン系の別の薬剤の使用時に乳酸アシドーシスが報告されている。テジゾリドリン酸エステルを推奨治療期間である 6 日間投与した患者では乳酸アシドーシスは報告されていない。

過敏症反応

他のオキサゾリジノンへの過敏症を有する患者では、交差過敏症が起きる場合があるので、テジゾリドリン酸エステルを慎重に投与すること。

Clostridium difficile 関連下痢症

テジゾリドリン酸エステルについて *Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されている（4.8 項を参照）。CDAD の重症度は、軽度の下痢から致命的な大腸炎までの範囲にわたる。抗菌剤を用いた治療は、結腸の常在細菌叢を変化させ、*C. difficile* の異常増殖を許す場合がある。

抗生物質の使用後に重度の下痢を呈した患者では CDAD を考慮しなければならない。CDAD は抗菌剤の投与後 2 ヶ月以上が経過しても発生することが報告されているため、慎重に治療歴を確認すべきである。

CDAD が疑われる又は確認された場合は、テジゾリドリン酸エステル、及び可能であれば、*C. difficile* を対象としない他の抗菌剤の使用を中止し、ただちに適切な治療を開始すべきである。適切な対症療法、*C. difficile* に対する抗生物質治療及び外科的評価を検討すること。この状況では、蠕動を阻害する医薬品は禁忌である。

モノアミンオキシダーゼ阻害

テジゾリドは *in vitro* において可逆的及び非選択的モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤で

ある (4.5 項参照)。

セロトニン症候群

セロトニン作動薬とオキサゾリジノン系の別の薬剤の併用に関連したセロトニン症候群について、自発的な報告がなされている (4.5 項参照)。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬、トリプタン系薬剤といったセロトニン作動薬や、その他の潜在的アドレナリン作動性またはセロトニン作動性活性を持つ薬剤と、Sivextro を併用した患者での第 3 相臨床試験はない。

非感受性微生物

細菌感染が証明されている又は強く疑われる場合以外にテジゾリドリン酸エステルを処方することは、薬剤耐性菌の発生リスクを増加させる。

テジゾリドリン酸エステルは一般的にグラム陰性菌に対して活性を示さない。

限定的な臨床試験データ

テジゾリドリン酸エステルを 6 日以上投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。ABSSSI のうち治療対象とした感染症は、蜂巣炎/丹毒、皮膚の大膿瘍及び創感染のみである。その他の種類の皮膚感染症での試験は行われていない。

併発的な急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症や二次的菌血症の患者の治療におけるテジゾリドリン酸エステルの投与経験は限られており、重篤な敗血症や敗血症性ショックを伴う ABSSSI に関する投与経験はない。

比較対照臨床試験では、好中球減少症 (好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満) や重度の免疫不全患者は含まれていなかった。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態的相互作用

ロスバスタチン (乳癌耐性蛋白質 [BCRP] 基質) 単独単回投与 (10mg)、又はロスバスタチンと Sivextro (200mg、1 日 1 回経口投与) を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行った。Sivextro と併用した場合、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 70% 及び約 55% 増加した。したがって、経口投与された Sivextro は腸レベルで BCRP を阻害する可能性がある。可能であれば、Sivextro を経口投与する 6 日間は、BCRP 基質薬剤 (イマチニブ、ラパチニブ、メソトレキサート、ピタバスタチン、ロスバスタチン、スルファサラジン、トポテカンなど) の併用の中断を検討すべきである。

ミダゾラム (CYP3A4 基質) 単独単回投与 (2mg)、又はミダゾラムと Sivextro (200mg、1 日 1

経口投与を 10 日間) を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行った。Sivextro を併用した場合のミダゾラムの AUC 及び C_{max} は、ミダゾラム単独を投与した場合のそれぞれ 81% と 83%であった。この効果は臨床的に意味があるものではなく、Sivextro 投与中の CYP3A4 基質併用による用量調節は不要である。

薬力学的相互作用

モノアミンオキシダーゼ阻害

テジゾリドは *in vitro* では可逆的なモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤であるが、MAO-A の阻害における IC_{50} とヒトで予想される血漿曝露量を比較した際の予想される相互作用はない。健康志願者を対象に、定常状態で Sivextro 200mg を経口投与したときの、プソイドエフェドリン及びチラミンによる昇圧作用に対する増強作用を調査する薬物相互作用試験を実施した。プソイドエフェドリンでは血圧や心拍数で有意な変化は観察されず、チラミンへの感受性では臨床的に関連のある増加は観察されなかった。

潜在的なセロトニン作動性相互作用

潜在的なセロトニン作動性相互作用については、患者でも健康志願者でも試験されていない (5.2 項参照)。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦へのテジゾリドリン酸エステル投与に関するデータはない。マウスとラットでの試験では発生に対して影響を示した (5.3 項参照)。予防的措置として、妊娠中のテジゾリドリン酸エステルの使用は避けることが望ましい。

授乳

ヒトの母乳中にテジゾリドリン酸エステルまたはその代謝産物が排出されるかは不明である。テジゾリドはラットの母乳中に排泄される (5.3 項参照)。母乳哺育児へのリスクは排除できない。子供に対する授乳の便益と女性に対する治療の便益を考慮して、授乳を中止する又は Sivextro による治療を控えるかを決定する。

受胎能

ヒトの受胎能に対するテジゾリドリン酸エステルの影響は試験されていない。テジゾリドリン酸エステルの動物試験では受胎能に関して有害な効果は示されていない (5.3 項参照)。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

運転や機械操作に対する影響についての試験は実施されていない。Sivextro は浮動性めまいや疲労、また稀に傾眠を引き起こす可能性があるため、運転や機械操作能力に軽微な影響を及

ぼす可能性がある（4.8項参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

テジゾリドリン酸エステルの安全性は、経口又は静脈内投与で1回以上テジゾリドリン酸エステルを投与された合計1,485名の被験者で評価された。主要な安全性データベースである第3相臨床試験で、662名の被験者が最大6日間にわたってテジゾリドリン酸エステル200mgを経口及び/又は静脈内投与（662名中331名）された。

第3相臨床試験（n=662）でSivextroを投与された患者の約22.4%が1つ以上の治療下で発現した副作用を経験した。併合した第3相比較対照臨床試験（テジゾリド200mgを1日1回、6日間）において、テジゾリドリン酸エステルを投与された患者で最も頻繁に認められた副作用は、悪心（6.9%）、頭痛（3.5%）、下痢（3.2%）、嘔吐（2.3%）であり、重症度はおおむね軽度から中等度であった。

副作用一覧

以下の副作用はSivextroの2つの第3相比較ピボタル試験で認められたものである（表1）。安全性プロファイルは、Sivextroの静脈内投与のみを受けた患者と、経口投与のみを受けた患者を比べた場合同様であったが、経口投与群では胃腸障害が報告された割合が高かった。副作用の分類は、基本語、器官別大分類及び頻度による。頻度の定義は、非常に高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上～1/10未満）、低頻度（1/1,000以上～1/100未満）、まれ（1/10,000以上～1/1,000未満）、非常にまれ（1/10,000未満）とした。

表1 併合した第3相比較対照臨床試験での器官別大分類ごとの副作用頻度

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 |
|-------------|-----|--------------------|
| 感染症および寄生虫症 | | 外陰膺真菌感染 |
| | | 真菌感染 |
| | | 外陰部膺カンジダ症 |
| | | 膿瘍 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 |
| | | 皮膚糸状菌症 |
| | | 口腔カンジダ症 |
| | | 気道感染 |
| 血液およびリンパ系障害 | | リンパ節症 |
| 免疫系障害 | | 薬物過敏症 |
| 代謝および栄養障害 | | 脱水 |
| | | コントロール不良の糖尿病 |
| | | 高カリウム血症 |
| 精神障害 | | 不眠症 |

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 |
|-------------------|----------------|---|
| | | 睡眠障害 不安 悪夢 |
| 神経系障害 | 頭痛 浮動性めまい | 傾眠 味覚異常 振戦 錯感覚 感覚鈍麻 |
| 眼障害 | | 霧視 硝子体浮遊物 |
| 心臓障害 | | 徐脈 |
| 血管障害 | | 潮紅 ほてり |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 咳嗽 鼻乾燥 肺うっ血 |
| 胃腸障害 | 悪心 下痢 嘔吐 | 腹痛 便秘 腹部不快感 口内乾燥 消化不良 上腹部痛 鼓腸 胃食道逆流性疾患 血便排泄 レッチング |
| 皮膚および皮下組織障害 | 全身性そう痒症 | 多汗症 そう痒症 発疹 蕁麻疹 脱毛症 紅斑性皮疹 全身性皮疹 ざ瘡 アレルギー性そう痒症 斑状丘疹状皮疹 丘疹性皮疹 そう痒性皮疹 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 関節痛 筋痙縮 背部痛 四肢不快感 頸部痛 |
| 腎および尿路障害 | | 尿臭異常 |
| 生殖系および乳房障害 | | 外陰腫そう痒症 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労 | 悪寒 易刺激性 発熱 |

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 |
|--------|-----|-------------|
| | | 末梢性浮腫 |
| 臨床検査 | | 握力低下 |
| | | トランスアミナーゼ上昇 |
| | | 白血球数減少 |

副作用が疑われた場合の報告

医薬品の承認後に疑わしい副作用を報告することは重要である。それによりその医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は副作用が疑われる場合には Appendix V に示す各国の報告システムにより報告されたい。

4.9 過量投与

過量投与があった場合は、Sivextro の投与を中止し、一般的な支持療法を実施すること。血液透析を行っても有意にテジゾリドを全身循環から除去する結果とはならない。臨床試験中に投与された 1 回最高用量は 1,200mg である。この用量レベルでの副作用の重症度はいずれも軽度から中等度であった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効大分類：全身用抗菌薬、その他の抗菌薬。ATC コード：J01XX11

作用機序

テジゾリドリン酸エステルは、オキサゾリジノン系のリン酸エステルのプロドラッグである。テジゾリドの抗菌活性は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合により、タンパク質合成を阻害することによる。

テジゾリドは主としてグラム陽性菌に対して活性をもつ。

テジゾリドは *in vitro* では enterococci、staphylococci、及び streptococci に対して静菌的に作用する。

耐性

staphylococci 及び enterococci がオキサゾリジノン耐性を生じる際に最も一般的に観察される変異は、23S rRNA の遺伝子 (G2576U 及び T2500A) の 1 つ又は複数コピーにおけるものである。23S rRNA 又はリボソームタンパク質 (L3 及び L4) をコードする染色体遺伝子の変異によってオキサゾリジノン耐性を生じた細菌は、一般的に、テジゾリドに対して交差耐性を有する。2 番目の耐性メカニズムは、プラスミドによって運ばれ、トランスポゾンと関係するクロラムフェニコール-フロルフエニコール耐性 (*cftr*) 遺伝子によってコードされるもので、これにより、オキサゾリジノン系、フェニコール系、リンコサミド系、プロイロムチリン系、ストレプ

トグラミン A 及び 16 員環マクロライドに対して staphylococci 及び enterococci が耐性を生じる。C5 位にあるヒドロキシメチル基によって、テジゾリドは、染色体の変異がないが *cfr* 遺伝子を発現する *Staphylococcus aureus* の複数菌株に対して活性を保持する。

非オキサゾリジノン系の抗菌薬と作用機序が異なるため、テジゾリドと他のクラスの抗菌薬で交差耐性が生じる可能性は低い。

他の抗菌薬及び抗真菌薬との併用下の抗菌活性

In vitro におけるテジゾリドと、アムホテリシン B、アズトレオナム、セフトラジジム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、コリスチン、ダプトマイシン、ゲンタマイシン、イミペネム、ケトコナゾール、ミノサイクリン、ピペラシリン、リファンピシン、テルビナフィン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤、バンコマイシンとの併用試験の結果、相乗作用や拮抗作用は示されなかった。

感受性試験のブレイクポイント

欧州抗菌薬感受性試験委員会 (EUCAST) で設定されている最小発育阻止濃度 (MIC) のブレイクポイントを以下に示す。

| 細菌 | 最小発育阻止濃度 (mg/L) | |
|--|-----------------|-----------|
| | 感受性 (S 以下) | 耐性 (R 未満) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| β 溶血性 Streptococci (A、B、C、G 群) | 0.5 | 0.5 |
| Viridans グループ Streptococci (<i>Streptococcus anginosus</i> 群のみ) | 0.25 | 0.25 |

薬物動態学的／薬力学的関係

AUC/MIC 比は、マウスの *S. aureus* 大腿及び肺感染モデルにおいて、有効性と最もよく相関を示す薬力学的パラメータであった。

マウスの *S. aureus* 大腿感染モデルにおいて、テジゾリドの抗菌活性は顆粒球がないと低下した。好中球減少マウスで静菌状態を達成する AUC/MIC 比は、免疫適格動物の 16 倍以上であった (4.4 項参照)。

特定の病原体に対する臨床的有效性

In vitro でテジゾリドに感受性のあった各適応症の下に記載の病原菌について、臨床試験において有効性が証明された。

急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* 群 (*S. anginosus*, *S. intermedius* 及び *S. constellatus* を含む)

他の関連する病原体に対する抗菌活性

下記の病原体に対する臨床的な有効性は確立されていないが、*in vitro* の試験からは、獲得耐性の機序がない場合はテジゾリドに感受性を有することが予想される。

- *Staphylococcus lugdunensis*

小児集団

欧州医薬品庁は、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症の治療において、1つ以上の小児の部分集団を対象とした Sivextro の試験結果を提出する義務を延期した（小児での使用に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

経口及び静脈内投与用テジゾリドリン酸エステルはプロドラッグであり、ホスファターゼによって急速に微生物学的な活性成分であるテジゾリドに変換される。この項ではテジゾリドの薬物動態プロファイルのみを議論する。健康志願者による薬物動態試験が実施され、第 3 試験の患者において母集団薬物動態分析が実施された。

吸収

定常状態では、テジゾリドリン酸エステルの経口投与と静脈内投与でのテジゾリドの C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 2.2 (0.6) と 3.0 (0.7) mcg/mL、AUC の平均値（標準偏差）はそれぞれ 25.6 (8.5) と 29.2 (6.2) mcg·h/mL で類似している。テジゾリドの絶対バイオアベイラビリティは 90% 超である。テジゾリドの最高血漿濃度は、絶食状態で Sivextro を経口投与した後、約 3 時間後に到達する。

高脂肪食を摂取した後でテジゾリドリン酸エステルを投与すると、テジゾリドの最高血中濃度 (C_{max}) は、絶食時に比べて約 26% 減少し、6 時間遅れて到達するが、全身曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は絶食時と摂食時で変化しない。

分布

テジゾリドのヒトの血漿タンパク質との結合率は平均で約 70~90% である。

テジゾリドリン酸エステル 200mg を健康成人 (n=8) に静脈内単回投与した後のテジゾリド定常状態分布容積は 67~80L であった。

代謝

テジゾリドリン酸エステルは内在する血漿及び組織中のホスファターゼによって微生物学的な活性成分であるテジゾリドに変換される。血漿中の全ての放射性炭素 AUC のほぼ 95% を占

めるテジゾリド以外では、重要な循環代謝物はない。プールされたヒトの肝ミクロソームと共に培養した場合、テジゾリドが安定していたことから、テジゾリドは肝臓の CYP450 酵素の基質ではないことを示唆している。複数の硫酸基転移 (SULT) 酵素 (SULT1A1、SULT1A2、SULT2A1) がテジゾリドの代謝に関与しており、排泄物中に見られる不活性で非循環性の硫酸抱合体を形成する。

排泄

テジゾリドは、主に非循環性の硫酸抱合体として排泄物中に排出される。¹⁴C で標識した Sivextro を絶食状態で単回経口投与すると、大部分の排泄は肝臓を通じて起こり、放射性用量の 81.5% は糞中から、18% は尿中から回収された。大部分 (85% 超) の排泄は 96 時間以内であった。投与された Sivextro の用量のうち、活性のあるテジゾリドとして排泄されたのは 3% 未満であった。テジゾリドの排泄半減期は約 12 時間で、静脈内クリアランスは 6~7L/時間である。

線形性/非線形性

テジゾリドは用量と時間に関して線形的な薬物動態を示した。テジゾリドの C_{max} と AUC は、単回経口投与 200mg から 1,200mg の用量範囲内、単回静脈内投与では 100mg から 400mg の用量範囲内では、おおむね用量に比例して増加した。定常濃度は 3 日以内に達成され、1 日 1 回の経口もしくは静脈内反復投与では、約 12 時間の半減期で予測されたとおりに、約 30% の少量の活性物質の蓄積を示した。

特別な集団

腎機能障害

重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/分未満) 8 名に、Sivextro 200mg を静脈内単回投与したところ、対応する対照健康被験者 8 名と比べて、 C_{max} は基本的に変化なく、 $AUC_{0-\infty}$ の変化は 10% 未満であった。末期腎疾患患者 (eGFR が 15mL/分未満) で評価したところ、血液透析を行っても有意にテジゾリドを全身循環から除去する結果とはならなかった。eGFR は MDRD4 推算式を用いて計算した。

肝機能障害

Sivextro 200mg を経口単回投与したところ、テジゾリドの薬物動態は、中等度 (n=8) 及び重度肝機能障害患者 (n=8) で変化はなかった (Child-Pugh 分類 B 及び C)。

高齢者集団 (65 歳以上)

Sivextro 200mg を経口単回投与した健康な高齢志願者 (65 歳以上、うち 75 歳以上が 5 名以上、n=14) でのテジゾリドの薬物動態は、若年被験者の対照群 (25~45 歳、n=14) と同等であっ

た。

小児集団

青少年期の被験者（12～17歳、n=20）に Sivextro 200mg を経口又は静脈内単回投与した後、テジゾリドの薬物動態を評価した。テジゾリド 200mg を経口又は静脈内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、健康な青少年及び成人被験者において同様であった。

性別

男女の健康被験者を対象とした臨床試験及び母集団薬物動態分析を行い、性差が Sivextro の薬物動態に及ぼす影響を評価した。テジゾリドの薬物動態は男性と女性で同様であった。

薬物相互作用試験

他の薬剤が Sivextro に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、テジゾリドと、チトクロム P450 (CYP) イソ酵素の阻害剤又は誘導剤との相互作用は予期されないことが示された。

テジゾリドの抱合にかかわる複数の硫酸基転移酵素 (SULT) のアイソフォーム (SULT1A1、SULT1A2 及び SULT2A1) が *in vitro* で同定されたが、これはテジゾリドのクリアランスにおいてどれか1つのイソ酵素だけが決定的に重要ということではないことを示唆している。

Sivextro が他の薬剤に及ぼす影響

薬物代謝酵素

ヒトの肝ミクロソームでの *in vitro* 試験において、テジゾリドリン酸エステルとテジゾリドは、以下のいずれの CYP イソ酵素 (CYP1A2、CYP2C19、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4) が介する代謝も有意に阻害しないことを示した。テジゾリドは選択された CYP イソ酵素の活性を変化させることはなかったが、*in vitro* の肝細胞で CYP3A4 mRNA の誘導が観察された。

ミダゾラム (CYP3A4 基質) 単回単回投与 (2mg)、又はミダゾラムと Sivextro (200mg 経口投与を1日1回、10日間) を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行ったところ、ミダゾラムの C_{max} や AUC に有意な違いは見られなかった。Sivextro での治療中に CYP3A4 基質の用量調節は不要である。

膜トランスポーター

テジゾリド及びテジゾリドリン酸エステルが、トランスポーター (OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2) による典型基質の取り込み及び排出トランスポーター (P-gp 及び BCRP) を阻害する可能性を *in vitro* で検討した。BCRP を除く、これらのトランスポーターに対して臨床的に問題となる阻害作用を起こさないと考えられる。

ロスバスタチン (BCRP 基質) 単独単回投与 (10mg)、又はロスバスタチンと Sivextro のフィルムコーティング錠経口投与を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行ったところ、Sivextro と併用した場合に、ロスバスタチンの AUC は約 70%、 C_{max} は約 55%、それぞれ増加した (4.5 項参照)。

モノアミンオキシダーゼ阻害剤

テジゾリドは *in vitro* では可逆的な MAO 阻害剤であるが、 IC_{50} とヒトで予想される血漿曝露を比較した際にも相互作用は予想されない。この相互作用の可能性を調査するために特別に設定された第 1 相試験では、MAO-A 阻害を示唆する証拠は観察されなかった。

アドレナリン作動薬

健康被験者を対象とした 2 件のプラセボ対照交差試験を行い、定常状態で Sivextro 200mg を経口投与したときの、プソイドエフェドリン及びチラミンによる昇圧作用に対する増強作用を評価した。プソイドエフェドリンでは血圧や心拍数で有意な変化は観察されなかった。収縮期血圧が投与前のベースラインから 30mmHg 以上増加するために要したチラミン用量の中央値は、Sivextro の場合は 325mg、プラセボの場合は 425mg であった。チラミンが豊富な食物 (チラミンの含有レベルでおおよそ 100mg) と一緒に Sivextro を投与しても昇圧反応を引き出すことは予想されない。

セロトニン作動薬

脳のセロトニン活性を予測するマウスモデルにおける試験では、ヒト相当用量の 30 倍までの各用量のテジゾリドリン酸エステルでは、セロトニン作動性効果は溶媒対照群と変わらなかった。セロトニン作動薬とテジゾリドリン酸エステルとの相互作用に関する患者でのデータは限られている。第 3 相試験では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、三環系抗うつ薬、セロトニン 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT₁) 受容体作動薬 (トリプタン系) などの抗うつ薬、メペリジン、ブスピロンといったセロトニン作動薬を服用している被験者は除外された。

5.3 非臨床安全性データ

テジゾリドリン酸エステルで長期がん原性試験は行われていない。

ラットに 1 ヶ月間及び 3 ヶ月間、テジゾリドリン酸エステルを経口及び静脈内反復投与する毒性試験を行った結果、用量依存的かつ時間依存的な骨髓低細胞性 (骨髓性、赤血球系及び巨核球) が認められた。それに伴い循環中の赤血球、白血球、血小板が減少した。こうした作用は可逆性を示し、テジゾリドの血漿曝露量 (AUC) が、ヒトの治療用量に伴う血漿曝露量の 6 倍以上の時に発現した。ラットを用いた 1 ヶ月の免疫毒性試験では、テジゾリドリン酸エステルを反復経口投与したところ、脾臓 B 細胞及び T 細胞の著明な減少及び血漿 IgG 力価の低下が認

められた。これらの作用はヒトでの治療量に関連して予想される血漿曝露量の3倍以上の血漿テジゾリド曝露量 (AUC) のときに発現した。

色素沈着 Long Evans ラットに、最長で9ヵ月間毎日テジゾリドリン酸エステルを投与する特別な神経病理学的試験を行った。この試験では、灌流固定した末梢組織と中枢神経系組織の感応性形態学的評価法を使用した。経口治療用量でのヒトの血漿曝露で予想される8倍の血漿曝露 (AUC) 用量まで、テジゾリドをそれぞれ1、3、6、9ヵ月間経口投与したが、神経行動学的な変化や視神経症、末梢性ニューロパチーなどを含む神経毒性を示唆するエビデンスはなく、関連性はなかった。

テジゾリドリン酸エステルは、全ての *in vitro* 試験 (変異原性試験 [Ames]、チャイニーズハムスター肺 [CHL] 細胞染色体異常) 及び全ての *in vivo* 試験 (マウス骨髄小核試験、ラット肝臓不定期 DNA 合成試験) で遺伝毒性陰性であった。テジゾリドリン酸エステルから代謝活性 (*in vitro* 及び *in vivo* で) により生成するテジゾリドの遺伝毒性についても試験した。テジゾリドは *in vitro* の CHL 細胞染色体異常試験で遺伝毒性陽性であったが、他の *in vitro* 試験 (Ames、マウスリンパ腫変異原性) 及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験で陰性であった。テジゾリドリン酸エステルは、雄ラットにおいて1日あたり50mg/kgの最高試験用量まで経口投与した時、精子形成を含む繁殖能や生殖行動に対して副作用を及ぼさず、雌の成ラットにおいて1日あたり15mg/kgの最高試験用量まで経口投与した時も繁殖能や生殖行動に対して副作用を及ぼさない。これらの用量レベルは、ヒトでの経口治療用量におけるテジゾリドリン酸エステルの AUC₀₋₂₄ と比べて、雄については5.3倍以上、雌については4.2倍以上の曝露マージンと同等である。

マウスとラットでの胚・胎児発生に関する試験では、ヒトで予想される曝露量のそれぞれ4倍と6倍でも催奇形作用のエビデンスを示さなかった。胚・胎児試験では、テジゾリドリン酸エステルはマウスとラットで胎児発生毒性を有することを示した。母体毒性がない場合にマウスに起きる胎児発生への影響は、1日あたり25mg/kgという高用量 (AUCに基づくヒトで予想される曝露量の4倍) での胎児の体重減少、肋軟骨融合の増加 (CD-1系統のマウスにおける正常な胸骨遺伝傾向からの悪化) を含むものであった。ラットでは、1日あたり15mg/kgという高用量 (AUCに基づくヒトで予想される曝露量の6倍) での胎児の体重減少、胸骨・脊椎骨・頭蓋骨の骨化減少を含む骨格変異の増加が認められたが、それらは母体毒性 (母体の体重減少) に関連していた。マウスの胎児毒性 (1日あたり5mg/kg) での無毒性量 (NOAEL)、及びラットでの母体と胎児毒性 (1日あたり2.5mg/kg) は、ヒトの経口治療用量に関連したテジゾリドの濃度曲線下面積 (AUC) 値とほぼ等価の、血漿中テジゾリド AUC 値と関連していた。

テジゾリドは、授乳中のラットの乳中に排泄され、その濃度は母体の血漿中のテジゾリド濃度と同程度であった。

6. 薬剤特性

6.1 添加物一覧

錠剤コア

微結晶性セルロース

マンニトール

ポビドン

クロスポビドン

ステアリン酸マグネシウム

フィルムコート

ポリビニルアルコール

二酸化チタン (E171)

マクロゴール

タルク

鉄黄 (E172)

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 使用期限

3年間

6.4 貯法に関する特別な注意

本医薬品に特別な貯法条件はない。

6.5 容器の材質及び容量

6錠入り、アルミニウム／ポリエチレンテレフタレート (PET)／紙箔及びポリ塩化ビニル (PVC)／ポリ塩化ビニリデン (PVdC) 透明フィルム、ミシン目ありのチャイルドレジスタント服用単位ブリスター包装。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特別の要件なし。

7. 販売承認取得者

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddeson
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/15/991/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015年3月23日

10. 改訂日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。

▼本医薬品は追加のモニタリングが条件となっている。これにより新たな安全性情報を早期に特定することが可能となる。副作用が疑われる場合には、医療従事者による報告が求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1 医薬品の販売名

Sivextro 200mg 点滴溶液用濃縮粉末

2 成分・含量

1 バイアル中にテジゾリドリン酸エステル 200mg に相当するテジゾリドリン酸エステル二ナトリウム塩を含む。

溶解後は、各 1mL 中にテジゾリドリン酸エステル 50mg を含む。

全ての医薬品添加物の一覧については 6.1 項を参照。

3 剤型

点滴溶液用濃縮粉末（濃縮粉末）

白色～灰白色の粉末

4 臨床特性

4.1 効能・効果

Sivextro は、成人の急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の治療に用いられる（4.4 項及び 5.1 項を参照）。

抗菌剤の適切な使用については公式なガイダンスを考慮すること。

4.2 用法・用量

薬量学

初期治療には、テジゾリドリン酸エステルのフィルムコーティング錠又は点滴溶液用濃縮粉末を使用する。非経口製剤での治療を開始する患者において、臨床的に可能であれば経口製剤に切り替えてもよい。

推奨投与量と期間

推奨投与量は 1 日 1 回 200mg で 6 日間である。

患者においてテジゾリドリン酸エステルを 6 日間以上投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない（4.4 項を参照）。

注射の打ち忘れ

注射を打ち忘れた場合には、次に予定された注射の 8 時間前までであれば、気づいた時点で注射すること。次回注射までの時間が 8 時間未満の場合は、次回注射まで待つこと。打ち忘れ分

を埋め合わせるために2回分を同時に注射しないこと。

高齢者 (65歳以上)

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。75 歳以上の患者での臨床経験は限られている。

肝機能障害患者

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。

腎機能障害患者

用量調節は不要である (5.2 項を参照)。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青少年でのテジゾリドリン酸エステルの安全性及び有効性は確立されていない。現在有効なデータは 5.2 項に記載しているが、薬量学上の推奨を行うことはできない。

投与方法

Sivextro は 60 分間かけて点滴静注により投与されなければならない。

Sivextro の投与前の溶解及び希釈方法についての指示は、6.6 項を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物への過敏症は 6.1 項に記載。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

好中球減少症患者

好中球減少症患者 (好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満) でのテジゾリドリン酸エステルの安全性及び有効性は研究されていない。動物の感染モデルでは、顆粒球がないとテジゾリドリン酸エステルの抗菌活性は低下した。この所見の臨床的関連性は不明である。好中球減少症と ABSSSI の患者を治療する場合は、代替療法を検討すべきである。

ミトコンドリア機能障害

テジゾリドはミトコンドリアのタンパク質合成を阻害する。この阻害の結果、乳酸アシドーシス、貧血及び神経障害 (視神経症及び末梢性ニューロパチー) が起きることがある。これらの事象は、オキサゾリジノン系の別の薬剤を、Sivextro の投与推奨期間を越えて投与した際に認められた。

骨髓機能抑制

テジゾリドリン酸エステルでの治療中、少数の被験者に血小板減少、ヘモグロビン減少、好中球減少が認められた。テジゾリドを中止した例では、影響を受けたこれらの血液学的パラメータは、治療以前のレベルに戻った。オキサゾリジノン系の別の薬剤で治療した患者で骨髓機能

抑制（貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症を含む）が報告されており、こうした作用のリスクは治療期間に関係しているものと考えられる。

末梢性ニューロパチー及び視神経障害

オキサゾリジノン系の別の薬剤を、Sivextro の推奨期間を越えて投与した患者で、末梢性ニューロパチー及び視力喪失に至った例を含む視神経症が報告されている。神経障害（視神経症及び末梢性ニューロパチー）は、テジゾリドリン酸エステルを推奨治療期間である 6 日間投与した患者では報告されていない。全ての患者に、視力の変化、色覚の変化、霧視、視野欠損といった視力障害の症状を報告するよう指導すること。こうした症状がある場合は、すみやかに評価を行い、必要に応じて眼科医による診察が推奨される。

乳酸アシドーシス

オキサゾリジノン系の別の薬剤の使用時に乳酸アシドーシスが報告されている。テジゾリドリン酸エステルを推奨治療期間である 6 日間投与した患者では乳酸アシドーシスは報告されていない。

過敏症反応

他のオキサゾリジノンへの過敏症を有する患者では、交差過敏症が起きる場合があるので、テジゾリドリン酸エステルを慎重に投与すること。

Clostridium difficile 関連下痢症

テジゾリドリン酸エステルについて *Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されている（4.8 項を参照）。CDAD の重症度は、軽度の下痢から致命的な大腸炎までの範囲にわたる。抗菌剤を用いた治療は、結腸の常在細菌叢を変化させ、*C. difficile* の異常増殖を許す場合がある。

抗生物質の使用後に重度の下痢を呈した患者では CDAD を考慮しなければならない。CDAD は抗菌剤の投与後 2 ヶ月以上が経過しても発生することが報告されているため、慎重に治療歴を確認すべきである。

CDAD が疑われる又は確認された場合は、テジゾリドリン酸エステル、及び可能であれば、*C. difficile* を対象としない他の抗菌剤の使用を中止し、ただちに適切な治療を開始すべきである。適切な対症療法、*C. difficile* に対する抗生物質治療及び外科的評価を検討すること。この状況では、蠕動を阻害する医薬品は禁忌である。

モノアミンオキシダーゼ阻害

テジゾリドは *in vitro* において可逆的及び非選択的モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤である（4.5 項参照）。

セロトニン症候群

セロトニン作動薬とオキサゾリジノン系の別の薬剤の併用に関連したセロトニン症候群について、自発的な報告がなされている（4.5 項参照）。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬、トリプタン系薬剤といったセロトニン作動薬や、その他の潜在的アドレナリン作動性またはセロトニン作動性活性を持つ薬剤と、Sivextro を併用した患者での第3相臨床試験はない。

非感受性微生物

細菌感染が証明されている又は強く疑われる場合以外にテジゾリドリン酸エステルを処方することは、薬剤耐性菌の発生リスクを増加させる。

テジゾリドリン酸エステルは一般的にグラム陰性菌に対して活性を示さない。

限定的な臨床試験データ

テジゾリドリン酸エステルを6日以上投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。ABSSSIのうち治療対象とした感染症は、蜂巣炎／丹毒、皮膚の大膿瘍及び創感染のみである。その他の種類の皮膚感染症での試験は行われていない。

併発的な急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症や二次的菌血症の患者の治療におけるテジゾリドリン酸エステルの投与経験は限られており、重篤な敗血症や敗血症性ショックを伴う ABSSSI に関する投与経験はない。

比較対照臨床試験では、好中球減少症（好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満）や重度の免疫不全患者は含まれていなかった。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態的相互作用

ロスバスタチン（乳癌耐性蛋白質 [BCRP] 基質）単独単回投与（10mg）、又はロスバスタチンと Sivextro（200mg、1日1回経口投与）を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行った。Sivextro と併用した場合、ロスバスタチンの AUC 及び C_{\max} はそれぞれ約 70% 及び約 55% 増加した。したがって、経口投与された Sivextro は腸レベルで BCRP を阻害する可能性がある。可能であれば、Sivextro を経口投与する 6 日間は、BCRP 基質薬剤（イマチニブ、ラパチニブ、メソトレキサート、ピタバスタチン、ロスバスタチン、スルファサラジン、トポテカンなど）の併用の中断を検討すべきである。

ミダゾラム（CYP3A4 基質）単独単回投与（2mg）、又はミダゾラムと Sivextro（200mg、1日1回経口投与を 10 日間）を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行った。Sivextro を併用した場合のミダゾラムの AUC 及び C_{\max} は、ミダゾラム単独を投与した場合のそれぞれ 81%

と 83%であった。この効果は臨床的に意味があるものではなく、Sivextro 投与中の CYP3A4 基質併用による用量調節は不要である。

薬力学的相互作用

モノアミンオキシダーゼ阻害剤

テジゾリドは *in vitro* では可逆的なモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤であるが、MAO-A の阻害における IC₅₀ とヒトで予想される血漿曝露量を比較した際の予想される相互作用はない。健康志願者を対象に、定常状態で Sivextro 200mg を経口投与したときの、プソイドエフェドリン及びチラミンによる昇圧作用に対する増強作用を調査する薬物相互作用試験を実施した。プソイドエフェドリンでは血圧や心拍数で有意な変化は観察されず、チラミンへの感受性では臨床的に関連のある増加は観察されなかった。

潜在的なセロトニン作動性相互作用

潜在的なセロトニン作動性相互作用については、患者でも健康志願者でも試験されていない (5.2 項参照)。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦へのテジゾリドリン酸エステルへの投与に関するデータはない。マウスとラットでの試験では発生に対して影響を示した (5.3 項参照)。予防的措置として、妊娠中のテジゾリドリン酸エステルの使用は避けることが望ましい。

授乳

ヒトの母乳中にテジゾリドリン酸エステルまたはその代謝産物が排出されるかは不明である。テジゾリドはラットの母乳中に排泄される (5.3 項参照)。母乳哺育児へのリスクは排除できない。子供に対する授乳の便益と女性に対する治療の便益を考慮して、授乳を中止する又は Sivextro による治療を控えるかを決定する。

受胎能

ヒトの受胎能に対するテジゾリドリン酸エステルの影響は試験されていない。テジゾリドリン酸エステルの動物試験では受胎能に関して有害な効果は示されていない (5.3 項参照)。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

運転や機械操作に対する影響についての試験は実施されていない。Sivextro は浮動性めまいや疲労、また稀に傾眠を引き起こす可能性があるため、運転や機械操作能力に軽微な影響を及ぼす可能性がある (4.8 項参照)。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

テジゾリドリン酸エステルの安全性は、経口又は静脈内投与で1回以上テジゾリドリン酸エステルを投与された合計1,485名の被験者で評価された。主要な安全性データベースである第3相臨床試験で、662名の被験者が最大6日間にわたってテジゾリドリン酸エステル200mgを経口及び/又は静脈内投与(662名中331名)された。

第3相臨床試験(n=662)でSivextroを投与された患者の約22.4%が1つ以上の治療下で発現した副作用を経験した。併合した第3相比較対照臨床試験(テジゾリド200mgを1日1回、6日間)において、テジゾリドリン酸エステルを投与された患者で最も頻繁に認められた副作用は、悪心(6.9%)、頭痛(3.5%)、下痢(3.2%)、嘔吐(2.3%)であり、重症度はおおむね軽度から中等度であった。

副作用一覧

以下の副作用はSivextroの2つの第3相比較ピボタル試験で認められたものである(表1)。安全性プロファイルは、Sivextroの静脈内投与のみを受けた患者と、経口投与のみを受けた患者を比べた場合同様であったが、経口投与群では胃腸障害が報告された割合が高かった。副作用の分類は、基本語、器官別大分類及び頻度による。頻度の定義は、非常に高頻度(1/10以上)、高頻度(1/100以上~1/10未満)、低頻度(1/1,000以上~1/100未満)、まれ(1/10,000以上~1/1,000未満)、非常にまれ(1/10,000未満)とした。

表1 併合した第3相比較対照臨床試験での器官別大分類ごとの副作用頻度

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 |
|-------------|-----|--------------------|
| 感染症および寄生虫症 | | 外陰膺真菌感染 |
| | | 真菌感染 |
| | | 外陰部膺カンジダ症 |
| | | 膿瘍 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 |
| | | 皮膚糸状菌症 |
| | | 口腔カンジダ症 |
| | | 気道感染 |
| 血液およびリンパ系障害 | | リンパ節症 |
| 免疫系障害 | | 薬物過敏症 |
| 代謝および栄養障害 | | 脱水 |
| | | コントロール不良の糖尿病 |
| | | 高カリウム血症 |
| 精神障害 | | 不眠症 |
| | | 睡眠障害 |
| | | 不安 |
| | | 悪夢 |

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 | |
|-------------------|--------------|-------------------|----|
| 神経系障害 | 頭痛 浮動性めまい | 傾眠 | |
| | | 味覚異常 | |
| | | 振戦 | |
| | | 錯感覚 感覚鈍麻 | |
| 眼障害 | | 霧視 硝子体浮遊物 | |
| 心臓障害 | | 徐脈 | |
| 血管障害 | | 潮紅 ほてり | |
| | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 咳嗽 鼻乾燥 肺うっ血 | |
| | 胃腸障害 | 悪心 | 腹痛 |
| | | 下痢 | 便秘 |
| 嘔吐 | | 腹部不快感 | |
| | | 口内乾燥 | |
| | | 消化不良 | |
| | | 上腹部痛 | |
| | | 鼓腸 | |
| | | 胃食道逆流性疾患 | |
| | | 血便排泄 | |
| | | レッチング | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 全身性そう痒症 | 多汗症 | |
| | | そう痒症 | |
| | | 発疹 | |
| | | 蕁麻疹 | |
| | | 脱毛症 | |
| | | 紅斑性皮疹 | |
| | | 全身性皮疹 | |
| | | ざ瘡 | |
| | | アレルギー性そう痒症 | |
| | | 斑状丘疹状皮疹 | |
| | | 丘疹性皮疹 | |
| | | そう痒性皮疹 | |
| | | 筋骨格系および結合組織障害 | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 腎および尿路障害 | | 尿臭異常 | |
| 生殖系および乳房障害 | | 外陰腫そう痒症 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労 | 悪寒 | |
| | | 注入部位疼痛 | |
| | | 注入部位静脈炎 | |
| | | 易刺激性 | |
| | | 発熱 注入に伴う反応 | |

| 器官別大分類 | 高頻度 | 低頻度 |
|--------|-----|-------------|
| | | 末梢性浮腫 |
| 臨床検査 | | 握力低下 |
| | | トランスアミナーゼ上昇 |
| | | 白血球数減少 |

副作用が疑われた場合の報告

医薬品の承認後に疑わしい副作用を報告することは重要である。それによりその医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は副作用が疑われる場合には Appendix V に示す各国の報告システムにより報告されたい。

4.9 過量投与

過量投与があった場合は、Sivextro の投与を中止し、一般的な支持療法を実施すること。血液透析を行っても有意にテジゾリドを全身循環から除去する結果とはならない。臨床試験中に投与された 1 回最高用量は 1,200mg である。この用量レベルでの副作用の重症度はいずれも軽度から中等度であった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効大分類：全身用抗菌薬、その他の抗菌薬。ATC コード：J01XX11

作用機序

テジゾリドリン酸エステルは、オキサゾリジノン系のリン酸エステルのプロドラッグである。テジゾリドの抗菌活性は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合により、タンパク質合成を阻害することによる。

テジゾリドは主としてグラム陽性菌に対して活性をもつ。

テジゾリドは *in vitro* では enterococci、staphylococci、及び streptococci に対して静菌的に作用する。

耐性

staphylococci 及び enterococci がオキサゾリジノン耐性を生じる際に最も一般的に観察される変異は、23S rRNA の遺伝子 (G2576U 及び T2500A) の 1 つ又は複数コピーにおけるものである。23S rRNA 又はリボソームタンパク質 (L3 及び L4) をコードする染色体遺伝子の変異によってオキサゾリジノン耐性を生じた細菌は、一般的に、テジゾリドに対して交差耐性を有する。2 番目の耐性メカニズムは、プラスミドによって運ばれ、トランスポゾンと関係するクロラムフェニコール-フロルフェニコール耐性 (*cftr*) 遺伝子によってコードされるもので、これにより、オキサゾリジノン系、フェニコール系、リンコサミド系、プロイロムチリン系、ストレプ

トグラミン A 及び 16 員環マクロライドに対して staphylococci 及び enterococci が耐性を生じる。C5 位にあるヒドロキシメチル基によって、テジゾリドは、染色体の変異がないが *cfr* 遺伝子を発現する *Staphylococcus aureus* の複数菌株に対して活性を保持する。

非オキサゾリジノン系の抗菌薬と作用機序が異なるため、テジゾリドと他のクラスの抗菌薬で交差耐性が生じる可能性は低い。

他の抗菌薬及び抗真菌薬との併用下の抗菌活性

In vitro におけるテジゾリドと、アムホテリシン B、アズトレオナム、セフトラジジム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、コリスチン、ダプトマイシン、ゲンタマイシン、イミペネム、ケトコナゾール、ミノサイクリン、ピペラシリン、リファンピシン、テルビナフィン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤、バンコマイシンとの併用試験の結果、相乗作用や拮抗作用は示されなかった。

感受性試験のブレイクポイント

欧州抗菌薬感受性試験委員会 (EUCAST) で設定されている最小発育阻止濃度 (MIC) のブレイクポイントを以下に示す。

| 細菌 | 最小発育阻止濃度 (mg/L) | |
|--|-----------------|-----------|
| | 感受性 (S 以下) | 耐性 (R 未満) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 0.5 | 0.5 |
| β 溶血性 Streptococci (A、B、C、G 群) | 0.5 | 0.5 |
| Viridans グループ Streptococci (<i>Streptococcus anginosus</i> 群のみ) | 0.25 | 0.25 |

薬物動態学的／薬力学的関係

AUC/MIC 比は、マウスの *S. aureus* 大腿及び肺感染モデルにおいて、有効性と最もよく相関を示す薬力学的パラメータであった。

マウスの *S. aureus* 大腿感染モデルにおいて、テジゾリドの抗菌活性は顆粒球がないと低下した。好中球減少マウスで静菌状態を達成する AUC/MIC 比は、免疫適格動物の 16 倍以上であった (4.4 項参照)。

特定の病原体に対する臨床的有効性

In vitro でテジゾリドに感受性のあった各適応症の下に記載の病原菌について、臨床試験において有効性が証明された。

急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* 群 (*S. anginosus*, *S. intermedius* 及び *S. constellatus* を含む)

他の関連する病原体に対する抗菌活性

下記の病原体に対する臨床的な有効性は確立されていないが、*in vitro* の試験からは、獲得耐性の機序がない場合はテジゾリドに感受性を有することが予想される。

- *Staphylococcus lugdunensis*

小児集団

欧州医薬品庁は、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症の治療において、1つ以上の小児の部分集団を対象とした Sivextro の試験結果を提出する義務を延期した（小児での使用に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

経口及び静脈内投与用テジゾリドリン酸エステルはプロドラッグであり、ホスファターゼによって急速に微生物学的な活性成分であるテジゾリドに変換される。この項ではテジゾリドの薬物動態プロファイルのみを議論する。健康志願者による薬物動態試験が実施され、第3試験の患者において母集団薬物動態分析が実施された。

吸収

定常状態では、テジゾリドリン酸エステルの経口投与と静脈内投与でのテジゾリドの C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 2.2 (0.6) と 3.0 (0.7) mcg/mL、AUC の平均値（標準偏差）はそれぞれ 25.6 (8.5) と 29.2 (6.2) mcg·h/mL で類似している。テジゾリドの絶対バイオアベイラビリティは 90% 超である。テジゾリドの最高血漿濃度は、絶食状態で Sivextro を経口投与した後、約 3 時間後に到達する。

高脂肪食を摂取した後でテジゾリドリン酸エステルを投与すると、テジゾリドの最高血中濃度 (C_{max}) は、絶食時に比べて約 26% 減少し、6 時間遅れて到達するが、全身曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は絶食時と摂食時で変化しない。

分布

テジゾリドのヒトの血漿タンパク質との結合率は平均で約 70~90% である。

テジゾリドリン酸エステル 200mg を健康成人 (n=8) に静脈内単回投与した後のテジゾリド定常状態分布容積は 67~80L であった。

代謝

テジゾリドリン酸エステルは内在する血漿及び組織中のホスファターゼによって微生物学的な活性成分であるテジゾリドに変換される。血漿中の全ての放射性炭素 AUC のほぼ 95% を占

めるテジゾリド以外では、重要な循環代謝物はない。プールされたヒトの肝ミクロソームと共に培養した場合、テジゾリドが安定していたことから、テジゾリドは肝臓の CYP450 酵素の基質ではないことを示唆している。複数の硫酸基転移 (SULT) 酵素 (SULT1A1、SULT1A2、SULT2A1) がテジゾリドの代謝に関与しており、排泄物中に見られる不活性で非循環性の硫酸抱合体を形成する。

排泄

テジゾリドは、主に非循環性の硫酸抱合体として排泄物中に排出される。¹⁴C で標識した Sivextro を絶食状態で単回経口投与すると、大部分の排泄は肝臓を通じて起こり、放射性用量の 81.5% は糞中から、18% は尿中から回収された。大部分 (85% 超) の排泄は 96 時間以内であった。投与された Sivextro の用量のうち、活性のあるテジゾリドとして排泄されたのは 3% 未満であった。テジゾリドの排泄半減期は約 12 時間で、静脈内クリアランスは 6~7L/時間である。

線形性/非線形性

テジゾリドは用量と時間に関して線形的な薬物動態を示した。テジゾリドの C_{max} と AUC は、単回経口投与 200mg から 1,200mg の用量範囲内、単回静脈内投与では 100mg から 400mg の用量範囲内では、おおむね用量に比例して増加した。定常濃度は 3 日以内に達成され、1 日 1 回の経口もしくは静脈内反復投与では、約 12 時間の半減期で予測されたとおりに、約 30% の少量の活性物質の蓄積を示した。

特別な集団

腎機能障害

重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/分未満) 8 名に、Sivextro 200mg を静脈内単回投与したところ、対応する対照健康被験者 8 名と比べて、 C_{max} は基本的に変化なく、 $AUC_{0-\infty}$ の変化は 10% 未満であった。末期腎疾患患者 (eGFR が 15mL/分未満) で評価したところ、血液透析を行っても有意にテジゾリドを全身循環から除去する結果とはならなかった。eGFR は MDRD4 推算式を用いて計算した。

肝機能障害

Sivextro 200mg を経口単回投与したところ、テジゾリドの薬物動態は、中等度 (n=8) 及び重度肝機能障害患者 (n=8) で変化はなかった (Child-Pugh 分類 B 及び C)。

高齢者集団 (65 歳以上)

Sivextro 200mg を経口単回投与した健康な高齢志願者 (65 歳以上、うち 75 歳以上が 5 名以上、n=14) でのテジゾリドの薬物動態は、若年被験者の対照群 (25~45 歳、n=14) と同等であっ

た。

小児集団

青少年期の被験者（12～17歳、n=20）に Sivextro 200mg を経口又は静脈内単回投与した後、テジゾリドの薬物動態を評価した。テジゾリド 200mg を経口又は静脈内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、健康な青少年及び成人被験者において同様であった。

性別

男女の健康被験者を対象とした臨床試験及び母集団薬物動態分析を行い、性差が Sivextro の薬物動態に及ぼす影響を評価した。テジゾリドの薬物動態は男性と女性で同様であった。

薬物相互作用試験

他の薬剤が Sivextro に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、テジゾリドと、チトクロム P450 (CYP) イソ酵素の阻害剤又は誘導剤との相互作用は予期されないことが示された。

テジゾリドの抱合にかかわる複数の硫酸基転移酵素 (SULT) のアイソフォーム (SULT1A1、SULT1A2 及び SULT2A1) が *in vitro* で同定されたが、これはテジゾリドのクリアランスにおいてどれか1つのイソ酵素だけが決定的に重要ということではないことを示唆している。

Sivextro が他の薬剤に及ぼす影響

薬物代謝酵素

ヒトの肝ミクロソームでの *in vitro* 試験において、テジゾリドリン酸エステルとテジゾリドは、以下のいずれの CYP イソ酵素 (CYP1A2、CYP2C19、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4) が介する代謝も有意に阻害しないことを示した。テジゾリドは選択された CYP イソ酵素の活性を変化させることはなかったが、*in vitro* の肝細胞で CYP3A4 mRNA の誘導が観察された。

ミダゾラム (CYP3A4 基質) 単回単回投与 (2mg)、又はミダゾラムと Sivextro (200mg 経口投与を1日1回、10日間) を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行ったところ、ミダゾラムの C_{max} や AUC に有意な違いは見られなかった。Sivextro での治療中に CYP3A4 基質の用量調節は不要である。

膜トランスポーター

テジゾリド及びテジゾリドリン酸エステルが、トランスポーター (OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2) による典型基質の取り込み及び排出トランスポーター (P-gp 及び BCRP) を阻害する可能性を *in vitro* で検討した。非経口製剤の投与では、これらのトランスポーターに対して臨床的に問題となる阻害作用を起こさないと考えられる。

ロスバスタチン (BCRP 基質) 単独単回投与 (10mg)、又はロスバスタチンと Sivextro のフィルムコーティング錠経口投与を併用した場合の薬物動態を比較する臨床試験を行ったところ、Sivextro と併用した場合に、ロスバスタチンの AUC は約 70%、 C_{max} は約 55%、それぞれ増加した。したがって、経口投与された Sivextro は腸管の BCRP を阻害する可能性がある。

モノアミンオキシダーゼ阻害剤

テジゾリドは *in vitro* では可逆的な MAO 阻害剤であるが、 IC_{50} とヒトで予想される血漿曝露を比較した際にも相互作用は予想されない。この相互作用の可能性を調査するために特別に設定された第 1 相試験では、MAO-A 阻害を示唆する証拠は観察されなかった。

アドレナリン作動薬

健康被験者を対象とした 2 件のプラセボ対照交差試験を行い、定常状態で Sivextro 200mg を経口投与したときの、プソイドエフェドリン及びチラミンによる昇圧作用に対する増強作用を評価した。プソイドエフェドリンでは血圧や心拍数で有意な変化は観察されなかった。収縮期血圧が投与前のベースラインから 30mmHg 以上増加するために要したチラミン用量の中央値は、Sivextro の場合は 325mg、プラセボの場合は 425mg であった。チラミンが豊富な食物 (チラミンの含有レベルでおよそ 100mg) と一緒に Sivextro を投与しても昇圧反応を引き出すことは予想されない。

セロトニン作動薬

脳のセロトニン活性を予測するマウスモデルにおける試験では、ヒト相当用量の 30 倍までの各用量のテジゾリドリン酸エステルでは、セロトニン作動性効果は溶媒対照群と変わらなかった。セロトニン作動薬とテジゾリドリン酸エステルとの相互作用に関する患者でのデータは限られている。第 3 相試験では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、三環系抗うつ薬、セロトニン 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT₁) 受容体作動薬 (トリプタン系) などの抗うつ薬、メペリジン、ブスピロンといったセロトニン作動薬を服用している被験者は除外された。

5.3 非臨床安全性データ

テジゾリドリン酸エステルで長期のがん原性試験は行われていない。

ラットに 1 ヶ月間及び 3 ヶ月間、テジゾリドリン酸エステルを経口及び静脈内反復投与する毒性試験を行った結果、用量依存的かつ時間依存的な骨髓低細胞性 (骨髓性、赤血球系及び巨核球) が認められた。それに伴い循環中の赤血球、白血球、血小板が減少した。こうした作用は可逆性を示し、テジゾリドの血漿曝露量 (AUC) が、ヒトの治療用量に伴う血漿曝露量の 6 倍以上の時に発現した。ラットを用いた 1 ヶ月の免疫毒性試験では、テジゾリドリン酸エステルを反復経口投与したところ、脾臓 B 細胞及び T 細胞の著明な減少及び血漿 IgG 力価の低下が認

められた。これらの作用はヒトでの治療量に関連して予想される血漿曝露量の3倍以上の血漿テジゾリド曝露量 (AUC) のときに発現した。

色素沈着 Long Evans ラットに、最長で9ヵ月間毎日テジゾリドリン酸エステルを投与する特別な神経病理学的試験を行った。この試験では、灌流固定した末梢組織と中枢神経系組織の感応性形態学的評価法を使用した。経口治療用量でのヒトの血漿曝露で予想される8倍の血漿曝露 (AUC) 用量まで、テジゾリドをそれぞれ1、3、6、9ヵ月間経口投与したが、神経行動学的な変化や視神経症、末梢性ニューロパチーなどを含む神経毒性を示唆するエビデンスはなく、関連性はなかった。

テジゾリドリン酸エステルは、全ての *in vitro* 試験 (変異原性試験 [Ames]、チャイニーズハムスター肺 [CHL] 細胞染色体異常) 及び全ての *in vivo* 試験 (マウス骨髄小核試験、ラット肝臓不定期 DNA 合成試験) で遺伝毒性陰性であった。テジゾリドリン酸エステルから代謝活性 (*in vitro* 及び *in vivo* で) により生成するテジゾリドの遺伝毒性についても試験した。テジゾリドは *in vitro* の CHL 細胞染色体異常試験で遺伝毒性陽性であったが、他の *in vitro* 試験 (Ames、マウスリンパ腫変異原性) 及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験で陰性であった。テジゾリドリン酸エステルは、雄ラットにおいて1日あたり50mg/kgの最高試験用量まで経口投与した時、精子形成を含む繁殖能や生殖行動に対して副作用を及ぼさず、雌の成ラットにおいて1日あたり15mg/kgの最高試験用量まで経口投与した時も繁殖能や生殖行動に対して副作用を及ぼさない。これらの用量レベルは、ヒトでの経口治療用量におけるテジゾリドリン酸エステルの AUC₀₋₂₄ と比べて、雄については5.3倍以上、雌については4.2倍以上の曝露マージンと同等である。

マウスとラットでの胚・胎児発生に関する試験では、ヒトで予想される曝露量のそれぞれ4倍と6倍でも催奇形作用のエビデンスを示さなかった。胚・胎児試験では、テジゾリドリン酸エステルはマウスとラットで胎児発生毒性を有することを示した。母体毒性がない場合にマウスに起きる胎児発生への影響は、1日あたり25mg/kgという高用量 (AUCに基づくヒトで予想される曝露量の4倍) での胎児の体重減少、肋軟骨融合の増加 (CD-1系統のマウスにおける正常な胸骨遺伝傾向からの悪化) を含むものであった。ラットでは、1日あたり15mg/kgという高用量 (AUCに基づくヒトで予想される曝露量の6倍) での胎児の体重減少、胸骨・脊椎骨・頭蓋骨の骨化減少を含む骨格変異の増加が認められたが、それらは母体毒性 (母体の体重減少) に関連していた。マウスの胎児毒性 (1日あたり5mg/kg) での無毒性量 (NOAEL)、及びラットでの母体と胎児毒性 (1日あたり2.5mg/kg) は、ヒトの経口治療用量に関連したテジゾリドの濃度曲線下面積 (AUC) 値とほぼ等価の、血漿中テジゾリド AUC 値と関連していた。

テジゾリドは、授乳中のラットの乳中に排泄され、その濃度は母体の血漿中のテジゾリド濃度と同程度であった。

6. 薬剤特性

6.1 添加物一覧

マンニトール

水酸化ナトリウム (pH 調整用)

塩酸 (pH 調整用)

6.2 配合禁忌

Sivextro は 6.6 項で言及されたものを除いて他の薬剤と混合してはならない。Sivextro は、乳酸リンゲル液及びハルトマン輸液をはじめとする、二価陽イオン (Ca^{2+} や Mg^{2+} など) を含む溶液とは配合禁忌である。

6.3 使用期限

3 年間

溶解及び希釈した後は、室温では 4 時間以内に、2~8°C で保管した場合は 24 時間以内に使用すること。

6.4 貯法に関する特別な注意

本医薬品に特別な貯法条件はない。溶解及び希釈後の保管については 6.3 項を参照。

6.5 容器の材質及び容量

シリコン処理された灰色のクロロブチル・ゴム栓のついた、タイプ I (10mL) の透明なホウケイ酸塩のガラスバイアル。

全ての包装サイズが販売されない場合もある。

6.6 廃棄に関する特別な注意

Sivextro のバイアルは単回使用すること。

点滴静注のみで投与すること。静脈内へのボラスで投与しないこと。

無菌操作により点滴用液を準備すること。バイアルの内容物を 4mL の注射用水で溶解し、粉末が完全に溶解するまで静かに旋回させること。振とうや急速な動きは泡沫の原因になる場合があるので避けること。

投与のために、溶解液をさらに 0.9% 塩化ナトリウム注射液 250mL で希釈して点滴用液を作成すること。袋を振とうしてはならない。調製済み溶液は澄明な無色又は淡黄色で、約 1 時間をかけて投与しなければならない。

Sivextro と他の静脈注射薬との配合性については限られたデータしかないため、添加物や他の薬剤を Sivextro の単回使用バイアルに加えたり同時に注入したりしてはならない。同じ静脈ラインに何種類か別の薬剤を連続的に点滴する際には、点滴の前後にラインを 0.9% 塩化ナ

トリウム注射液で洗い流すこと。

溶解した溶液は、投与する前に粒子状物質がないことを目視で検査すること。目に見える粒子を含む溶解液は廃棄すること。

未使用の薬剤や廃棄物は、所定の要件に従って処分すること。

7. 販売承認取得者

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddeson
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/15/991/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015年3月23日

10. 改訂日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。



expanded Company Core Data Sheet
Sivextro
Tedizolid Phosphate

**200 mg, tablets, 200 mg, powder for
concentrate for solution for infusion**

Version ■

Based on GLC decision dated: ■ ■ 20 ■

This xCCDS is based on the Information of:

Merck Research Laboratories

Version No. ■.■

Based on Merck Research Laboratories

Release Date: ■ ■ ■ 20 ■

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としては、「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症」の承認効能・効果を有する「ザイボックス錠・注射液」、「キュビシン静注用」及び「塩酸バンコマイシン点滴静注用」を選択した。

表 1.7- 1 同種同効品一覧表

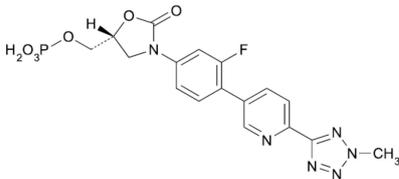
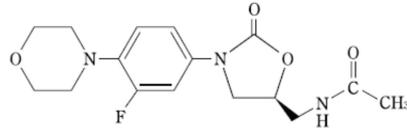
| | | |
|----------------|--|---|
| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
| 販売名 | シベクトロ [®] 錠 200mg シベクトロ [®] 点滴静注用 200mg | ザイボックス [®] 錠 600mg ザイボックス [®] 注射液 600mg |
| 会社名 | バイエル薬品株式会社 | ファイザー株式会社 |
| 承認年月日 | — | 2001年4月4日 |
| 再評価年月 再審査年月 | — | — 2012年12月 |
| 規制区分 | 処方箋医薬品 | 処方箋医薬品 |
| 化学構造式等 |  |  |
| 剤形・含量 | [シベクトロ錠] フィルムコーティング錠 1錠中、テジゾリドリン酸エステル 200mg 含有 [シベクトロ点滴静注用] 凍結乾燥注射剤 テジゾリドリン酸エステル 200mg (1バイアル中 210mg 含有) 注1) 注 1) 調製時の損失を考慮し、過量充填 されている。 | [ザイボックス錠] フィルムコーティング錠 1錠中にリネゾリド 600mg を含有 [ザイボックス注射液] 水性注射剤 1 バッグ 300mL 中にリネゾリド 600mg を 含有 |
| 効能・効果 | <適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色 ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 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、びらん・ 潰瘍の二次感染 効能・効果に関連する使用上の注意 好中球減少症 (好中球数 1,000/mm ³ 未 満) の患者における有効性は確立してい ない。好中球減少マウスにおいてテジゾ リドの抗菌活性が低下することが報告さ れている。 [「薬効薬理」の項参照] | 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 | [シベクトロ錠] 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステル として 200mg を 1 日 1 回経口投与す る。 [シベクトロ点滴静注用] 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステル として 200mg を 1 日 1 回、1 時間かけ て点滴静注する。 | [ザイボックス錠] 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリ 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。 通常、12 歳未満の小児にはリネゾリドと して 1 回 10mg/kg を 8 時間ごとに経口投 与する。なお、1 回投与量として 600mg |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|---|---|
| | <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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」の項参照]</p> <p>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。</p> <p>(2) 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。</p> <p>(3) 注射剤から錠剤への切り替え 注射剤からテジゾリドリン酸エステル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。</p> | <p>を超えないこと。</p> <p>[ザイボックス注射液]</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児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。通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。</p> <p>[用法・用量に関連する使用上の注意]</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p> <p>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」(5)の項参照]</p> <p>3. 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。</p> <p>[ザイボックス錠]</p> <p>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</p> |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|--|--|
| | <p>[シベクトロ点滴静注用]</p> <p>本剤によるショック、アナフィラキシー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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 | <p>ること。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には血液検査値に注意すること。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。[「副作用」(1)の1)の項参照]</p> <ol style="list-style-type: none"> (2) 本剤の投与により、乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合には、直ちに医師の診断を受けるよう患者を十分指導すること。これらの症状や原因不明のアシドーシスもしくは血中重炭酸塩減少等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。 (3) 本剤の投与により、低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、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。 (4) 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 |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|---------------------------------------|---|
| | | <p>場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 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 3)の項参照]</p> <p>(6) 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まれに報告されている。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。[「相互作用」の項参照]</p> <p>[ザイボックス錠]</p> <p>(7) 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。</p> <p>[ザイボックス注射液]</p> <p>(7) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないため、次の措置をとること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(8) 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。</p> |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|----------------|---------|---------|--|----------------|------------------------------------|--|--|--|------|-----------|---------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--|---|---------------------------|----------|--|---------------------------|---------|---|------|---|--|---------------------------|
| | <p>1. 相互作用 [シベクトロ錠] 「重要な基本的注意」の記載がないため本項目が1.となる。 [シベクトロ錠/点滴静注用共通] <i>In vitro</i> 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害作用を有する。[「薬物動態」の項参照] テジゾリドリン酸エステルを経口投与したとき、腸管の乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害することにより、BCRP の基質である薬剤の血中濃度等に影響を与える可能性がある。 併用注意 (併用に注意すること)</p> | <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 869 552 920">薬剤名等</th> <th data-bbox="552 869 719 920">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="719 869 879 920">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 920 552 1144">ロスバスタチン</td> <td data-bbox="552 920 719 1144">併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。[「薬物動態」の項参照]</td> <td data-bbox="719 920 879 1144">腸管のBCRPが阻害される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1144 552 1467">BCRP の基質となる薬剤 (メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等)</td> <td data-bbox="552 1144 719 1467">併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td data-bbox="719 1144 879 1467"></td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | ロスバスタチン | 併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。[「薬物動態」の項参照] | 腸管のBCRPが阻害される。 | BCRP の基質となる薬剤 (メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等) | 併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="901 454 1053 506">薬剤名等</th> <th data-bbox="1053 454 1236 506">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1236 454 1396 506">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="901 506 1053 645">モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 塩酸セレギリン</td> <td data-bbox="1053 506 1236 645">両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。</td> <td data-bbox="1236 506 1396 645">本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 645 1053 869">アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン フェニルプロパノールアミン等</td> <td data-bbox="1053 645 1236 869">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。</td> <td data-bbox="1236 645 1396 869">本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 869 1053 1496">セロトニン作動薬</td> <td data-bbox="1053 869 1236 1496">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。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。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。</td> <td data-bbox="1236 869 1396 1496">本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 1496 1053 1668">リファンピシン</td> <td data-bbox="1053 1496 1236 1668">リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 21% 及び 32% 低下した。</td> <td data-bbox="1236 1496 1396 1668">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="901 1668 1053 1944">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)}</td> <td data-bbox="1053 1668 1236 1944">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。</td> <td data-bbox="1236 1668 1396 1944">本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 塩酸セレギリン | 両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。 | 本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。 | アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン 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 MAO 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。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。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。 | 本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。 | リファンピシン | リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 21% 及び 32% 低下した。 | 機序不明 | 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 MAO 阻害作用を有する。 |
| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ロスバスタチン | 併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。[「薬物動態」の項参照] | 腸管のBCRPが阻害される。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | BCRP の基質となる薬剤 (メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等) | 併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 塩酸セレギリン | 両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。 | 本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン 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 MAO 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。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。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。 | 本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リファンピシン | リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 21% 及び 32% 低下した。 | 機序不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 MAO 阻害作用を有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>[シベクトロ点滴静注用] 記載なし</p> | <p>注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3mg/10g、ビール；1.1mg/100mL、赤ワイン；0～2.5mg/100mL</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|--|--|
| | <p>2. 副作用 皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジゾリドリン酸エステル 200mg が 1 日 1 回点滴静注（経口投与への切り替え可）された 83 中 25 例（30.1%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇 4 件（4.8%）、AST（GOT）上昇 3 件（3.6%）、注射部位紅斑 3 件（3.6%）等であった。（申請時） 副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制</p> | <p>4. 副作用 国内で実施された 1 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 100 例中、副作用の発現症例は 55 例（55.0%）であった。その主なものは、血小板減少症 19 例（19.0%）、貧血 13 例（13.0%）、下痢 10 例（10.0%）、白血球減少症 7 例（7.0%）及び低ナトリウム血症 7 例（7.0%）等であった。（承認時までの調査の集計） 国内で実施された 1 件の第Ⅲ相オープン試験（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 24 例中、副作用の発現症例は 17 例（70.8%）であった。その主なものは、血小板減少症 7 例（29.2%）、貧血 6 例（25.0%）、リパーゼ増加 5 例（20.8%）等であった。（試験終了時の調査の集計） 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 2,367 例中、副作用の発現症例は 489 例（20.7%）であった。その主なものは、下痢 101 例（4.3%）、悪心 70 例（3.0%）、頭痛 45 例（1.9%）、膣カンジダ症 25 例（1.1%）、味覚倒錯 24 例（1.0%）及び嘔吐 24 例（1.0%）等であった。（承認時までの調査の集計） 国内で実施された市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 970 例中、副作用の発現症例は 163 例（16.8%）であった。その主なものは、血小板減少症 104 例（10.7%）、貧血 34 例（3.5%）、白血球減少症 12 例（1.2%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 可逆的な貧血（4.8%）・白血球減少症（1.9%）・汎血球減少症（0.8%）・血小板減少症（11.9%）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、血液検査を定期的に行うなど観察を十分に行</p> |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|--|--|
| | <p>(頻度不明) : 投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、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。</p> <p>3) 代謝性アシドーシス (頻度不明) : 乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。</p> <p>4) 視神経症 (頻度不明) : 視神経症があらわれるおそれがあるので、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。</p> | <p>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。なお、本剤の臨床試験において、14 日を超えて本剤を投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。</p> <p>2) 代謝性アシドーシス (0.2%) : 乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー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。</p> <p>5) 間質性肺炎 (0.1%) : 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。</p> <p>6) 腎不全 (0.3%) : 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。</p> <p>7) 低ナトリウム血症 (0.9%) : 意識障害、嘔気、嘔吐、食欲不振等を伴う低ナトリウム血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。</p> <p>8) 偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど、適切</p> |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|--|---|--|---|------|-----|--|--|-------|----|--|--|------|----|--|---|--|-----|--|--|-----------|----|--|----|-------------|-----|--|----|---|-----|--|--|----------------|-------|--|--|--|-------|--|-------|-----------------|----|--|-------|--|--|--|------|----------|--------|--------------------|----|--|--------|--------------|-----------|-------|--|--|--------------|------------------|----|--|--------|----------------------------|---|-----|--|--|--|---------------------------------------|-----|--|--|-----------------------|----------------------|-----|--|------|-----------|---------------------------|-----|----|------|-------|-------|
| | <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="384 792 879 2002"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>薬物過敏症</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>尿臭異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>徐脈、潮紅、ほてり</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>リンパ節症、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td></td> <td>味覚異常、霧視、硝子体浮遊物</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>四肢不快感</td> <td>関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>掻痒性皮疹</td> <td>掻痒症(全身性、アレルギー性等)、発疹(全身性、紅斑性、斑状丘疹状等)、蕁麻疹、</td> </tr> </tbody> </table> | | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | 過敏症 | | | 薬物過敏症 | 腎臓 | | | 尿臭異常 | 肝臓 | | ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、肝機能異常 | | 循環器 | | | 徐脈、潮紅、ほてり | 血液 | | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 | 消化器 | | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 | 感覚器 | | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 | 精神神経系 | | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー | 筋・骨格系 | | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛 | 皮膚 | | 掻痒性皮疹 | 掻痒症(全身性、アレルギー性等)、発疹(全身性、紅斑性、斑状丘疹状等)、蕁麻疹、 | <p>な処置を行うこと。</p> <p>9) 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="901 689 1396 2002"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増加症</td> <td>血小板血症、白血球増加症</td> <td>好中球減少症、紫斑</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養</td> <td></td> <td>リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低クロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症</td> <td>CK(CPK)増加、脱水</td> <td>痛風、低カルシウム血症、体重増加</td> </tr> <tr> <td>神経</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> <td>痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ、傾眠、失見当識</td> <td>末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、不安、多幸症、幻覚</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>上室性期外収縮、高血圧、動悸、血栓性静脈炎</td> <td>QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td>肺炎、肺水腫、気胸</td> <td>咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>悪心、嘔</td> <td>胃腸出血、</td> <td>腹部膨満、</td> </tr> </tbody> </table> | | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | 血液 | | 好酸球増加症 | 血小板血症、白血球増加症 | 好中球減少症、紫斑 | 代謝・栄養 | | リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低クロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症 | CK(CPK)増加、脱水 | 痛風、低カルシウム血症、体重増加 | 神経 | | 浮動性めまい | 痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ、傾眠、失見当識 | 末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、不安、多幸症、幻覚 | 感覚器 | | | | 霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯 | 循環器 | | | 上室性期外収縮、高血圧、動悸、血栓性静脈炎 | QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎 | 呼吸器 | | 呼吸困難 | 肺炎、肺水腫、気胸 | 咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血 | 消化器 | 下痢 | 悪心、嘔 | 胃腸出血、 | 腹部膨満、 |
| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | | | 薬物過敏症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | | 尿臭異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | ALT(GPT) 上昇、AST(GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、肝機能異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | | 徐脈、潮紅、ほてり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感覚器 | | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋・骨格系 | | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | 掻痒性皮疹 | 掻痒症(全身性、アレルギー性等)、発疹(全身性、紅斑性、斑状丘疹状等)、蕁麻疹、 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 好酸球増加症 | 血小板血症、白血球増加症 | 好中球減少症、紫斑 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝・栄養 | | リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低クロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症 | CK(CPK)増加、脱水 | 痛風、低カルシウム血症、体重増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経 | | 浮動性めまい | 痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ、傾眠、失見当識 | 末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、不安、多幸症、幻覚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感覚器 | | | | 霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | | 上室性期外収縮、高血圧、動悸、血栓性静脈炎 | QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 肺炎、肺水腫、気胸 | 咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 下痢 | 悪心、嘔 | 胃腸出血、 | 腹部膨満、 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | | | | リネゾリド (linezolid) | | | | |
|--|---------------------------------------|------|-----|--|----------------------|----------|--|---------------------------------------|---|
| <p>[シベクトロ錠] 及び [シベクトロ点滴静注用] には共通部分が多いため、まとめて記載した。 [シベクトロ点滴静注用] のみに記載がある場合は下線を付与している。</p> | | | | 多汗症、脱毛症、ざ瘡 | | | 吐、食欲不振、食道炎・胃腸炎 | 腹痛、麻痺性イレウス、口渇、胃食道逆流 | 口唇炎、口内炎、口腔内潰瘍、口腔内白斑症、舌障害、舌炎、舌変色、歯の変色、食欲亢進、腭炎、消化不良、便秘、メレナ |
| | 代謝・栄養障害 | | | 脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症 | | | | | |
| | 呼吸器 | | | 咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血 | | | | | |
| | 投与部位 | 注射部位 | 血管痛 | | | | | | |
| | その他 | | 発熱 | 真菌感染 (外陰腔、皮膚)、カンジダ症 (外陰腔、口腔)、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下 | 肝臓 | 肝機能検査値異常 | ビリルビン血症、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加 | | LDH 増加、肝炎 |
| | | | | | 皮膚 | 発疹 | | 水疱 | 皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、剥脱性皮膚炎、皮膚単純疱疹、湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚感染、真菌性皮膚炎、皮膚びらん、そう痒、皮膚刺激 |
| | | | | | 筋・骨格 | | | 筋痛 | |
| | | | | | 泌尿器・生殖器 | | | 排尿困難、頻尿、多尿 | 陰痛、陰感染、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染 |
| | | | | | その他 | | 網状赤血球減少症、血管痛、浮腫、けん怠感、網状赤血球数増加 | 頭痛、背部痛、発熱、カンジダ症、下肢脱力、 β -HCG 増加 | 血管神経性浮腫、顔面浮腫、アレルギー反応、光線過敏性反応、無力症、疲労、悪寒、発汗、粘膜乾燥、膿瘍、真菌感染、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 |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) | | | | | | | | | | | |
|-------|---|---|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|
| | <p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。〔その他の注意〕の項参照〕</p> <p>(2) 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>4. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>5. 過量投与</p> <p>過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。</p> | <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>感、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、注射部/血管カテーテル部反応</td> </tr> </table> | | | | | | 感、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、注射部/血管カテーテル部反応 | 注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明 | | | | |
| | | | | | 感、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、注射部/血管カテーテル部反応 | | | | | | | | |
| | | <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦</p> <p>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。〕</p> <p>(2) 授乳婦</p> <p>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。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>生後 7 日目までの早産（在胎 34 週未満）新生児においてクリアランスが低い値を示し、7 日目以降にクリアランスは迅速に増加するとの報告があることから、これらの患者に投与する場合には投与間隔を 12 時間ごとにするのを考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>7. 過量投与</p> <p>(1) 症状</p> <p>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 2,000mg/kg/日）があらわれた。</p> <p>(2) 処置</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|---|---|
| | <p>6. 適用上の注意 [シベクトロ錠] 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、更には穿孔を起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。] [シベクトロ点滴静注用]</p> <p>(1) 調製方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤 1 バイアルに注射用水 4mL を加える。 2) なるべく泡立たないようにバイアルをゆっくり回し、内容物を完全に溶解させる。 3) 生じた泡が消えるまで放置し、不溶物がないことを確認する。 4) 得られた溶液は速やかに使用すること。やむを得ず溶液を保存する場合でも、室温又は冷蔵庫 (2～8℃) に保存し、24 時間以内に使用すること。 5) 投与前に 4) の溶液を生理食塩液 250mL で希釈して使用する。このとき目視で不溶物が確認された場合には使用せずに廃棄すること。 <p>(2) 配合変化</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は不可である。 2) 配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。 3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。 | <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意 [ザイボックス錠] 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。] [ザイボックス注射液]</p> <p>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。</p> <p>(1) 投与前</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、バッグの青色ポートより行い、白色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 |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|-------|---|--|
| | <p>7. その他の注意</p> <p>(1) ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約 6～14 倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた 1 ヶ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓の B 細胞及び T 細胞の減少、並びに血清 IgG の減少が臨床曝露量（AUC）の約 3～14 倍に相当する用量で認められた。</p> <p>(2) イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約 9～11 倍に相当する用量で認められた。</p> <p>(3) 胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現</p> | <p>を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。</p> <p>(2) 配合変化</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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：AUC の比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ 0.4 倍以上及び 0.8 倍以上）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。</p> <p>(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 50mg/kg/日）において、高用量群（AUC の比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ 0.7 倍及び 1.3 倍に相当）に精子運動能の軽度低下が報告されている。幼若ラットにおける反復投与試験（100mg/kg/日、22～35 日齢）では、精子運動性</p> |

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) | リネゾリド (linezolid) |
|---------------|---|--|
| | <p>頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量 (AUC) の約 3~4 倍及び約 5~6 倍に相当する用量で認められた。</p> | <p>の低下及び精子の形態変化が、いずれも可逆的な変化として認められた。このときの曝露量は、3 ヶ月齢~11 歳の小児患者 (外国人) で認められる AUC の 5.9 倍であった。</p> <p>(3) 幼若雄ラットにおける反復投与試験 (7~36 日齢に 50mg/kg/日、37~55 日齢に 100mg/kg/日) では、授胎能の軽度低下が認められた。このときの曝露量は、3 ヶ月齢~11 歳の小児患者 (外国人) で認められる AUC の 5.1 倍であった。</p> <p>(4) 雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド 50mg/kg/日投与群 (AUC の比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ 0.7 倍及び 1.3 倍に相当) において、生後 1~4 日における新生児の生存率が低下した。</p> <p>(5) 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、高用量群 (AUC の比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ 2.1 倍及び 4.0 倍に相当) で投与 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。</p> |
| 添付文書の 作成年月 | | 2014 年 8 月 |
| 備考 | | 対照薬 |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表

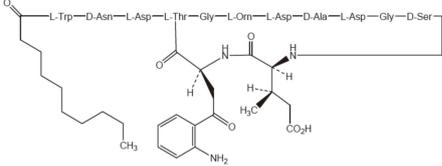
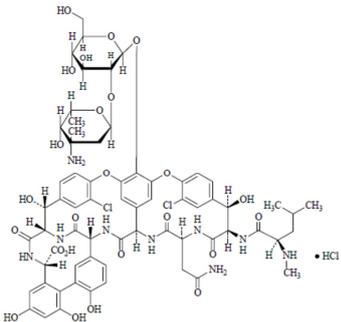
| | | |
|----------------|--|---|
| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
| 販売名 | キュビシン®静注用 350mg | 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g |
| 会社名 | MSD株式会社 | 塩野義製薬株式会社 |
| 承認年月日 | 2011年7月1日 | 1995年6月1日 |
| 再評価年月 再審査年月 | — | — 2016年3月 |
| 規制区分 | 処方箋医薬品 | 処方箋医薬品 |
| 化学構造式等 |  |  |
| 剤形・含量 | 凍結乾燥注射剤 10mL バイアル (単回用) 中にダプトマイシンとして 350mg (調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアル中 367.5mg を含む。) | 凍結乾燥注射剤 1 瓶中バンコマイシン塩酸塩 0.5g (力価) |
| 効能・効果 | <p><適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕 (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕</p> | <p>1. <適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>2. <適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>3. <適応菌種> バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)</p> <p><適応症> 敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎</p> <p>4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|-------|---|---|
| | | <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の副作用として聴力低下，難聴等の第 8 脳神経障害がみられることがあり，また化膿性髄膜炎においては，後遺症として聴覚障害が発現するおそれがあるので，特に小児等，適応患者の選択に十分注意し，慎重に投与すること。 2. PRSP 肺炎の場合には，アレルギー，薬剤感受性など他剤による効果が期待できない場合にのみ使用すること。 3. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症に用いる場合には，下記の点に注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤は，以下の 2 条件を満たし，かつ MRSA 又は MRCNS が原因菌であると疑われる症例に投与すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 回の検温で 38℃以上の発熱，又は 1 時間以上持続する 37.5℃以上の発熱 2) 好中球数が 500/mm³ 未満の場合，又は 1000/mm³ 未満で 500/mm³ 未満に減少することが予測される場合 (2) 国内外のガイドラインを参照し，本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3) 本剤投与前に血液培養を実施すること。MRSA 又は MRCNS 感染の可能性が否定された場合には本剤の投与中止や他剤への変更を考慮すること。 (4) 本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には，白血球数の半数を好中球数として推定すること。 |
| 用法・用量 | <p>[敗血症、感染性心内膜炎の場合]</p> <p>通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 6mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p> <p>[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]</p> | <p>通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として 1 日 2g (力価) を 1 回 0.5g (力価) 6 時間ごと又は 1 回 1g (力価) 12 時間ごとに分割して、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>高齢者には、1 回 0.5g (力価) 12 時間ごと又は 1 回 1g (力価) 24 時間ごとに、</p> |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|-------------|---------------------------------------|-----|----------------------|----------------------|--|----------------------|----------------------|--|
| | <p>通常、成人にはダプトマイシンとして 1 日 1 回 4mg/kg を 24 時間ごとに 30 分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤は 1 バイアルにつき 7mL の生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を 50mg/mL として用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕</p> <p>(2) ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1" data-bbox="384 949 879 1341"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="533 949 879 976">効能・効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 976 533 1144">クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) (mL/min)</td> <td data-bbox="533 976 708 1144">敗血症、感染性心内膜炎</td> <td data-bbox="708 976 879 1144">深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1144 533 1200">≥30</td> <td data-bbox="533 1144 708 1200">1 回 6mg/kg を 24 時間ごと</td> <td data-bbox="708 1144 879 1200">1 回 4mg/kg を 24 時間ごと</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1200 533 1341"><30 (血液透析[†]又は CAPD を受けている患者を含む)</td> <td data-bbox="533 1200 708 1341">1 回 6mg/kg を 48 時間ごと</td> <td data-bbox="708 1200 879 1341">1 回 4mg/kg を 48 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週 3 回でも可。</p> <p>(3) 本剤は、1 日 2 回以上投与しないこと。〔海外第 I 相及び第 II 相試験において 1 日 2 回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ (血中クレアチンホスホキナーゼ) 〔CK (CPK)〕値が上昇した。〕</p> <p>(4) ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。</p> <p>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</p> | 効能・効果 | | | クレアチニンクリアランス (CL _{CR}) (mL/min) | 敗血症、感染性心内膜炎 | 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 | ≥30 | 1 回 6mg/kg を 24 時間ごと | 1 回 4mg/kg を 24 時間ごと | <30 (血液透析 [†] 又は CAPD を受けている患者を含む) | 1 回 6mg/kg を 48 時間ごと | 1 回 4mg/kg を 48 時間ごと | <p>それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>小児、乳児には、1 日 40mg (力価) /kg を 2~4 回に分割して、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>新生児には、1 回投与量を 10~15mg (力価) /kg とし、生後 1 週までの新生児に対しては 12 時間ごと、生後 1 カ月までの新生児に対しては 8 時間ごとに、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 急速なワンショット静注又は短時間での点滴静注を行うとヒスタミンが遊離されて red neck (red man) 症候群 (顔、頸、躯幹の紅斑性充血、そう痒等)、血圧低下等の副作用が発現することがあるので、60 分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>2. 腎障害のある患者、高齢者には、投与量・投与間隔の調節を行い、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。</p> <p>(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下で行うこと。</p> <p>(2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。</p> <p>(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否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。</p> |
| 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | |
| クレアチニンクリアランス (CL _{CR}) (mL/min) | 敗血症、感染性心内膜炎 | 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 | | | | | | | | | | | | |
| ≥30 | 1 回 6mg/kg を 24 時間ごと | 1 回 4mg/kg を 24 時間ごと | | | | | | | | | | | | |
| <30 (血液透析 [†] 又は CAPD を受けている患者を含む) | 1 回 6mg/kg を 48 時間ごと | 1 回 4mg/kg を 48 時間ごと | | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|--------|---|---|
| | 行うこと。 2) 原則として他の抗菌薬及びダプトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」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。〔「臨床成績」の項参照〕 | |
| 警告 | — | 本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「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 | （次の患者には投与しないこと） 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 |
| 原則禁忌 | — | （次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 1. 本剤の成分又はテイコプラニン、ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、テイコプラニンによる難聴又はその他の難聴のある患者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕 |
| 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） 腎機能障害がある患者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与中に、CK（CPK）上昇が報告されているので、以下の点について | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、蓄積するため、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕 （「薬物動態」の項参照） (2) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」、 「薬物動態」の項参照〕 (4) 低出生体重児、新生児〔「小児等への投与」、 「薬物動態」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法 |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|-----------|---------|-----------------|--|------|--|------|-----------|---------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | <p>て十分注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週 1 回以上) モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明の CK (CPK) 上昇を発現した患者及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CK (CPK) 値を更に頻回にモニタリングすること。 2) CK (CPK) 値が 1,000U/L (基準値上限の約 5 倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CK (CPK) 値が 2,000U/L (基準値上限の約 10 倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。 2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回にモニタリングすること。 3) 本剤によるショック、アナフィラキシー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。 <ol style="list-style-type: none"> 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) 点滴静注の場合は投与開始から投与終了後まで、また、静脈内注射の場合は投与終了後もしばらくの間、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。 | <p>がないので、次の措置をとること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(2) 本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) 感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症に対してのみ有用性が認められている。ただし、ブドウ球菌性腸炎に対しては非経口的に投与しても有用性は認められない。</p> <p>(3) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。</p> <p>(4) 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は、好中球減少症であり、発熱が認められ、かつ MRSA 又は MRCNS が原因菌であると疑われる場合に限定して使用すること。 [「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照] 2) 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。 3) 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。 | | | | | | | | | | | | |
| | <p>3. 相互作用 【併用注意】 (併用に注意すること)</p> | <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害剤</td> <td>本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合 CK (CPK) が上昇する可能性があることから、本剤投与中はこれらの薬剤の</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | HMG-CoA 還元酵素阻害剤 | 本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合 CK (CPK) が上昇する可能性があることから、本剤投与中はこれらの薬剤の | 機序不明 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身麻酔薬 チオペンタール等</td> <td>同時に投与すると、紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等の副作用</td> <td>全身麻酔薬には、アナフィラキシー作用、ヒスタミン遊離作用を有するものが</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 全身麻酔薬 チオペンタール等 | 同時に投与すると、紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等の副作用 | 全身麻酔薬には、アナフィラキシー作用、ヒスタミン遊離作用を有するものが |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | |
| HMG-CoA 還元酵素阻害剤 | 本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合 CK (CPK) が上昇する可能性があることから、本剤投与中はこれらの薬剤の | 機序不明 | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | |
| 全身麻酔薬 チオペンタール等 | 同時に投与すると、紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等の副作用 | 全身麻酔薬には、アナフィラキシー作用、ヒスタミン遊離作用を有するものが | | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) | | | |
|-------|---|----------------------------|--|--|---|------------------------------------|
| | | 休薬を考慮すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 | | | 用が発現することがある。全身麻酔の開始1時間前には本剤の点滴静注を終了する。 | あり、本剤にもヒスタミン遊離作用がある。しかし、相互作用の機序は不明 |
| | | | 腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 アルベカシン トブラマイシン等 白金含有抗悪性腫瘍剤 シスプラチン ネダプラチン等 | 腎障害、聴覚障害が発現、悪化するおそれがあるのので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与する。 | 機序：両剤共に腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等 | |
| | | | 腎毒性を有する薬剤 アムホテリシンB シクロスポリン等 | 腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与する。 | 機序：両剤共に腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等 | |
| | <p>4. 副作用 国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例 99 例中 11 例 (11.1%) に副作用が認められ、16 例 (16.2%) に臨床検査値の副作用が認められた。主なものは AST (GOT) 上昇 7 例 (7.1%)、ALT (GPT) 上昇 7 例 (7.1%)、湿疹 2 例 (2.0%)、発熱 2 例 (2.0%)、下痢 2 例 (2.0%)、血小板数減少 2 例 (2.0%)、A1-P 上昇 2 例 (2.0%)、CK (CPK) 上昇 2 例 (2.0%)、好酸球数増加 2 例 (2.0%) であった。</p> <p>外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例 120 例中 42 例 (35.0%) に副作用が認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇 6 例 (5.0%)、軟便 4 例 (3.3%)、消化不良 3 例 (2.5%)、発疹 3 例 (2.5%)、血中リン増加 3 例 (2.5%) であった。</p> | | <p>4. 副作用 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症 承認時における安全性評価対象例 107 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 33 例 (30.8%) に認められた。再審査終了時における安全性評価対象例 3009 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 404 例 (13.43%) に認められた。 ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症 承認時における安全性評価対象例 14 例中、副作用は 4 例 (29%) に認められた。臨床検査値の異常変動は認められなかった。 再審査終了時における安全性評価対象例 17 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 5 例 (29%) に認められた。 (副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。)</p> | | | |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|-------|---|--|
| | <p>外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした 2 つの実薬対照比較試験及び 1 つの薬物動態試験において、安全性解析対象例 550 例中 99 例 (18.0%) に副作用が認められ、主なものは、悪心 13 例 (2.4%)、CK (CPK) 上昇 12 例 (2.2%)、嘔吐 10 例 (1.8%)、下痢 9 例 (1.6%)、便秘 7 例 (1.3%)、皮膚炎 7 例 (1.3%) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック・アナフィラキシー (1.0%) : ショック・アナフィラキシー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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明) ^{注1)} : 急性汎発性発疹性膿疱症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。 3) 横紋筋融解症 (頻度不明) ^{注1)} : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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) 好酸球性肺炎 (頻度不明) ^{注1)} : 本剤投与 2~4 週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。 5) 末梢性ニューロパシー (頻度不明) ^{注1)} : 末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、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。 6) 腎不全 (頻度不明) ^{注1)} : 腎不全 | <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック, アナフィラキシー (0.1%未満) : ショック, アナフィラキシー (呼吸困難, 全身潮紅, 浮腫等) を起こすことがあるので, 観察を十分に行い, 症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 2) 急性腎不全 (0.5%), 間質性腎炎 (頻度不明) : 急性腎不全, 間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 定期的に検査を行う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ことが望ましいが, やむを得ず投与を続ける場合には減量するなど慎重に投与すること。 3) 汎血球減少 (0.1%未満), 無顆粒球症, 血小板減少 (頻度不明) : 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少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し, 適切な処置を行うこと。 4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 剥脱性皮膚炎 (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 5) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不 |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|--|------------|---------|-----------|--|-----------------------|------------|--|---------------------|----------|--|----------------|--|-------|--------|--------|------|--------|-----------|----------|------------|-------|---|------------------------|--|-------|--------------|--|--|
| | <p>等の重篤な腎障害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。</p> <p>7) 偽膜性大腸炎 (頻度不明) 注1) : 偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。</p> <p>注1) 自発報告又は外国において認められている。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="384 1760 879 2011"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>2~10%</th> <th>頻度不明注1)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症</td> </tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血注2)、血小板増加症、好酸球増加症</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>高血糖、電解質失調、食欲減退</td> </tr> </tbody> </table> | 種類/頻度 | 2~10% | 頻度不明注1) | 感染症及び寄生虫症 | | 尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症 | 血液及びリンパ系障害 | | 貧血注2)、血小板増加症、好酸球増加症 | 代謝及び栄養障害 | | 高血糖、電解質失調、食欲減退 | <p>明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>6) 第 8 脳神経障害 (0.1%未満) : 眩暈、耳鳴、聴力低下等の第 8 脳神経障害があらわれることがあるので、聴力検査等観察を十分に行うこと。また、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には慎重に投与すること。</p> <p>7) 偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT) , ALT (GPT) , Al-P 等の上昇、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行う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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="901 1693 1398 2011"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>0.1~2%</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症注1)</td> <td>発疹、そう痒、発赤</td> <td>蕁麻疹、顔面潮紅</td> <td>線状 IgA 水疱症</td> </tr> <tr> <td>肝臓注2)</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇</td> <td>LDH 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓注3)</td> <td>BUN 上昇、クレアチニ</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 種類\頻度 | 0.1~2% | 0.1%未満 | 頻度不明 | 過敏症注1) | 発疹、そう痒、発赤 | 蕁麻疹、顔面潮紅 | 線状 IgA 水疱症 | 肝臓注2) | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇 | LDH 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇 | | 腎臓注3) | BUN 上昇、クレアチニ | | |
| 種類/頻度 | 2~10% | 頻度不明注1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | | 尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液及びリンパ系障害 | | 貧血注2)、血小板増加症、好酸球増加症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝及び栄養障害 | | 高血糖、電解質失調、食欲減退 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 種類\頻度 | 0.1~2% | 0.1%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症注1) | 発疹、そう痒、発赤 | 蕁麻疹、顔面潮紅 | 線状 IgA 水疱症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓注2) | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇 | LDH 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓注3) | BUN 上昇、クレアチニ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) | | | |
|-------|-------------------------|---|--|--|----------------------|------------------------|
| | 精神障害 | | 不安、不眠症 | | ン上昇 | |
| | 神経系障害 | | 浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常 | 血液 | 貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多 | |
| | 耳及び迷路障害 | | 回転性めまい | 消化器 | | 下痢、嘔気、嘔吐、腹痛 |
| | 心臓障害 | | 上室性不整脈 | その他 | 発熱 | 静脈炎、血管痛、皮膚血管炎、悪寒、注射部疼痛 |
| | 血管障害 | | 高血圧、低血圧、潮紅 | 注1：症状（異常）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注2：症状（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。 注3：症状（異常）が認められた場合には、投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には適切な処置を行うこと。 | | |
| | 胃腸障害 | 下痢 | 消化器痛／腹痛、嘔吐、鼓腸／腹部膨満感／腹部膨満、便秘、悪心、消化不良 | | | |
| | 肝胆道系障害 | | 黄疸 | | | |
| | 皮膚及び皮下組織障害 | 湿疹 | 痒痒症、発疹、蕁麻疹 ^{注2)} 、小水疱水疱性皮疹(粘膜性又は非粘膜性) | | | |
| | 筋骨格系及び結合組織障害 | | 四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛 | | | |
| | 腎及び尿路障害 | | 腎障害 | | | |
| | 生殖系及び乳房障害 | | 膣炎 | | | |
| | 全身障害及び投与局所様態 | 発熱 | 無力症、注射部位反応、悪寒、疲労、血管性浮腫 | | | |
| | 臨床検査 | 肝機能検査異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇)、血小板数減少、CK (CPK) 上昇、好酸球数増加 | 血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇 | | | |
| | | | 注1) 外国において認められている。 注2) 国内においても認められている (1.0%)。 | | | |
| | | | 5. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。CL _{CR} ≥ 30mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。 | | | |
| | | | 5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので、投与前及び投与中に腎機能検査を行い、腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照] | | | |
| | | | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは | | | |
| | | | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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) 授乳中の婦人には、投与することを | | | |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|-------|--|---|
| | <p>胎盤を通過することが認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 〔症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度 (0.045 μg/mL、乳汁中濃度/血漿中濃度比：0.12%) で移行することが報告された。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>1) 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。(国内での使用経験がない。)[「薬物動態」の項参照]</p> <p>2) 成人と比較して小児、小児と比較して新生児では神経及び筋障害のリスクが増大する可能性がある。(幼若イヌ及び新生児イヌを用いた試験により、神経及び筋症状に対する感受性の亢進がみられた。[「その他の注意」の項参照])</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1) 遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。 本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。</p> <p>1) 2 回目以降の本剤投与直前 (トラフ時) に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は</p> | <p>避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。[ヒト母乳中に移行する。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、血中濃度をモニタリングするなど、慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照]</p> |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|-------|---|--|
| | <p>INR の評価を検討すること。</p> <p>2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。</p> <p>(2) 本剤とワルファリンを併用する場合には、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。</p> <p>9. 過量投与 本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析 (4 時間で投与量の約 15% 除去) 又は腹膜透析 (48 時間で約 11% 除去) により体内から緩やかに除去される。</p> <p>10. 適用上の注意 (1) 調製方法</p> <p>1) 本剤 1 バイアルにつき 7mL の生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50mg/mL の溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせずに、以下の手順に従って調製する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。 ・ 生理食塩液 7mL をバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。 ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。 ・ 溶解するまで約 10 分間静置する。 ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。 ・ 完全に溶解したことを確認する。 <p>2) 静脈内注射する場合、1) の溶液をそのまま使用する。</p> <p>3) 30 分かけて点滴静注する場合、1) の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。</p> <p>4) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温 (25℃) では 12 時間以内、冷所 (2~8℃) では 48 時間以内に使用</p> | <p>8. 過量投与 徴候、症状：急性腎不全等の腎障害、難聴等の第 8 脳神経障害を起こすおそれがある。 処置：HPM (high performance membrane) を用いた血液透析により血中濃度を下げることが有効であるとの報告がある。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 調製方法</p> <p>1) 本剤 0.5g (力価) バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解し、更に 0.5g (力価) に対し 100mL 以上の割合で日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液等の輸液に加えて希釈し、60 分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>2) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温、冷蔵庫保存共に 24 時間以内に使用すること。</p> <p>(2) 調製時 現在までに、次の注射剤と混合すると、配合変化を起こすことが確認されているので、混注しないこと。</p> <p>1) アミノフィリン、フルオロウラシル製剤と混合すると外観変化と共に経時的に著しい力価低下を来すことがある。</p> <p>2) ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフォゾプラン、パニペナム・ベタミプロン、アズトレオナム製剤と混合すると著しい外観変化を起こすことがある。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>1) 血栓性静脈炎が起こることがあるので、薬液の濃度及び点滴速度に十分注意し、繰り返し投与する場</p> |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|-------|--|---|
| | <p>用すること。</p> <p>(2) 投与前 不溶物がないことを目視で確認すること。</p> <p>(3) 配合適性</p> <p>1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。</p> <p>2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。</p> <p>3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。</p> <p>11. その他の注意 ラット及びイヌにおいて、ダプトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK（CPK）の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後 4 週以内及びイヌにおいて休薬後 11 週以内に完全に回復した。 ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化（軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった）がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後 6 ヶ月以内に回復した。 7 週齢の幼若イヌ（神経及び筋等の発達段階が乳幼児に相当）にダプトマイシンを 28 日間静脈内投与した試験において、成熟イヌと比較して低い血漿中曝露量（50mg/kg/日：C_{max} の比較で約 1/2）から末梢神経の変性がみられた。また、成熟イヌと同様の所見に加えて脊髄の変性がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後に回復傾向が認められた。</p> | <p>合は、点滴部位を変更すること。</p> <p>2) 薬液が血管外に漏れると壊死が起こるおそれがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p> <p>(4) 投与経路：筋肉内注射は痛みを伴うので行わないこと。</p> <p>10. その他の注意 外国で急速静注により心停止を起こしたとの報告がある。</p> |

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

| 一般的名称 | ダプトマイシン (Daptomycin) | バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride) |
|---------------|---|--|
| | 4 日齢新生児イヌにダプトマイシンを 28 日間 (生後 4~31 日) 静脈内投与した試験において、幼若イヌと比較して低い血漿中曝露量 (25mg/kg/日 : Cmax の比較で約 1/3) から筋攣縮及び筋硬直がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後には回復した。なお、25mg/kg/日投与時の血中濃度は、ヒトの乳児において予想される血中濃度の範囲内であった。 | |
| 添付文書の 作成年月 | 2016 年 10 月 | 2016 年 3 月 |

最新の添付文書を参照する。

201X年X月作成（第1版）

貯法：室温保存

使用期限：外箱に表示

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品^注 シベクトロ錠 200mg

(テジゾリドリン酸エステル錠)

日本標準商品分類番号 876249

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

(案)

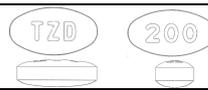


Sivextro® tablets 200mg

DX

■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

| | |
|---------------|---|
| 販売名 | シベクトロ錠 200mg |
| 成分・含量 | 1錠中、テジゾリドリン酸エステル 200mg 含有 |
| 添加物 | 結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄 |
| 色・剤形 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |
| 外形 (識別コード) |  |
| 長径 (mm) | 13.8 |
| 短径 (mm) | 7.4 |
| 厚さ (mm) | 5.2 |
| 重さ (mg) | 414.0 |

■効能・効果

<適応菌種>

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

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、びらん・潰瘍の二次感染

効能・効果に関連する使用上の注意

好中球減少症（好中球数 1,000/mm³未満）の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照]

■用法・用量

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。
 - 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。
 - 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」の項参照]
 - 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。
- 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場

合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。

(3) 注射剤から錠剤への切り替え

注射剤からテジゾリドリン酸エステル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. 相互作用

In vitro 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害作用を有する。[「薬物動態」の項参照] テジゾリドリン酸エステルを経口投与したとき、腸管の BCRP を阻害することにより、BCRP の基質である薬剤の血中濃度等に影響を与える可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------------|--|------------------|
| ロスバスタチン | 併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。[「薬物動態」の項参照] | 腸管の BCRP が阻害される。 |
| BCRP の基質となる薬剤 (メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等) | 併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | |

2. 副作用

皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジゾリドリン酸エステル 200mg が 1 日 1 回点滴静注（経口投与への切り替え可）された 83 例中 25 例 (30.1%) に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 4 件 (4.8%)、AST (GOT) 上昇 3 件 (3.6%)、注射部位紅斑 3 件 (3.6%) 等であった。（申請時）

副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制（頻度不明）：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、観察を十分

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

3) 代謝性アシドーシス（頻度不明）：乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。

4) 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれるおそれがあるので、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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%未満 | 頻度不明 |
|----------|--|--|
| 過敏症 | | 薬物過敏症 |
| 腎 臓 | | 尿臭異常 |
| 肝 臓 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、肝機能異常 | |
| 循環器 | | 徐脈、潮紅、ほてり |
| 血 液 | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 |
| 消化器 | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 |
| 感覚器 | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 |
| 精 神 神経系 | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー |
| 筋・骨 格系 | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛 |
| 皮 膚 | 掻痒性皮疹 | 掻痒症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡 |
| 代謝・ 栄養障害 | | 脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血 |
| その他 | 発熱 | 真菌感染（外陰腔、皮膚）、カンジダ症（外陰腔、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下 |

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。〔その他の注意〕の項参照〕

(2) 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

5. 過量投与

過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。

6. 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、更には穿孔を起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。〕

7. その他の注意

- ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約6～14倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が臨床曝露量（AUC）の約3～14倍に相当する用量で認められた。
- イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約9～11倍に相当する用量で認められた。
- 胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約3～4倍及び約5～6倍に相当する用量で認められた。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人

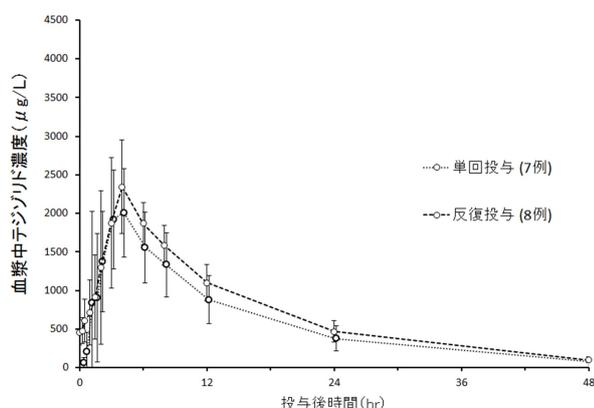
健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したとき、活性体であるテジゾリドは投与3時間後に最高血漿中濃度 2.38 μ g/mL に到達し、10.7時間の半減期で消失した。

健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル 200mg を1日1回7日間経口投与したとき、血漿中テジゾリド濃度は初回投与の翌日にほぼ定常状態に到達した。

テジゾリドリン酸エステル 200mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ [平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 (範囲)]

| | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ^{注1)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|----------------------|-----------------------------------|---|---------------------|------------------|
| 200mg 点滴静注 | | | | |
| 単回投与 (7例) | 3.45 ±0.60 | 34.4 ±7.9 | 1.08 (0.98~1.25) | 11.0 ±1.3 |
| 1日1回 反復投与 (8例) | 3.85 ±0.58 | 34.9 ±6.6 | 1.08 (0.98~1.25) | 12.0 ±1.1 |
| 200mg 経口投与 | | | | |
| 単回投与 (7例) | 2.38 ±0.59 | 28.6 ±8.2 | 3.00 (0.98~4.00) | 10.7 ±1.0 |
| 1日1回 反復投与 (8例) | 2.55 ±0.43 | 27.0 ±5.6 | 4.00 (2.00~6.00) | 11.3 ±1.5 |

注1) 単回投与時の AUC は 0 時間から無限大までの AUC
反復投与時の AUC は 0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC



テジゾリドリン酸エステル 200mg 単回又は反復経口投与時の血漿中テジゾリド濃度推移 (平均値±標準偏差)

(2) 患者

日本人及び外国人¹⁾患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態は、体格及び総ビリルビンの影響を受けることが示唆された。日本人及び中国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、標準的な患者 (体重 66.1kg、総ビリルビン 0.70mg/dL) の CL/F は 6.33L/h (事後推定値) であった。体重が 111.0kg の患者の CL/F は 38.8kg の患者と比較して約 2 倍に増加し (4.45L/h から 8.93L/h、総ビリルビン 0.70mg/dL のとき)、総ビリルビンが 2.9mg/dL の患者の CL/F は 0.20mg/dL の患者と比較し約 37%減少する (7.85L/h から 4.96L/h、体重 66.1kg のとき) と予測された。

2. 吸収

テジゾリドリン酸エステル 200mg 空腹時単回経口投与後におけるテジゾリドの絶対的バイオアベイラビリティは 82.6%であった。

食事の影響試験において、テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて C_{max} が 26%低下し、 t_{max} が 6 時間遅延したが、AUC は変化しなかった (外国人における成績)。

注 2) 食事の影響試験では、本剤と生物学的同等性が示されていないテジゾリドリン酸エステルナトリウムを含むカプセル剤が使用された。

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg を高脂肪食後又は空腹時に単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータ [11 例、平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 (範囲)]

| | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|-----------|-----------------------------------|--|---------------------|------------------|
| 空腹時 | 6.50 ±1.36 | 82.0 ±23.1 | 2.00 (1.50~3.00) | 10.9 ±0.9 |
| 高脂肪 食後 | 4.79 ±1.12 | 85.0 ±27.7 | 8.00 (4.00~12.0) | 10.4 ±0.9 |

(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200mg の経口投与である。)

3. 分布

(1) 蛋白結合率

テジゾリドリン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は 86.6%であった。テジゾリドはヒト血漿において主にアルブミンと結合し、血漿蛋白結合率は約 80%であった。

(2) 組織移行性 (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg 単回経口投与後に微小透析法によりテジゾリドの皮下脂肪組織及び骨格筋組織中間隙液への移行性を検討したところ、血漿中非結合型テジゾリドに対する組織中非結合型テジゾリドの平均 AUC 比は、それぞれ 1.08 及び 1.22 であった。(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200mg の経口投与である。)

4. 代謝

テジゾリドリン酸エステルは、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体テジゾリドに変換される。

In vitro 試験により、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種により代謝されないこと及びテジゾリドは複数のヒト硫酸転移酵素 (SULT1A1、1A2、2A1) により硫酸抱合反応を受けることが示された。

[¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能から求めた AUC の約 95%がテジゾリド由来であった (外国人における成績)。

5. 排泄

[¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、投与 288 時間後までに放射能の 81.5%が糞中、18.0%が尿中に、主に硫酸抱合体として排泄された (外国人における成績)。

6. 特定の患者集団

(1) 高齢者 (外国人における成績)

健康高齢被験者 (平均 71.9 歳) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータは非高齢者と同様であった。

(2) 腎機能障害患者 (外国人における成績)

血液透析施行又は未施行の重度腎機能障害患者 (eGFR: <15 又は <30mL/min/1.73m²) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回点滴静注したとき、腎機能正常対照群と比較して、透析未施行の重度腎機能障害患者、透析前投与及び透析後投与した血液透析施行の重度腎機能障害患者でのテジゾリドの AUC はそれぞれ 7%、29%及び 34%、 C_{max} は 1%、20%及び 9%減少した。

(3) 肝機能障害患者 (外国人における成績)

中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 又は C) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常対照群と比較してテジゾリド

の AUC はそれぞれ 22%、34%増加し、 C_{max} はそれぞれ 9%増加、1%減少した。

7. 薬物相互作用

In vitro 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、CYP 分子種に対し阻害及び誘導作用を示さなかった。*In vitro* 試験の結果から、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、輸送蛋白 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-糖蛋白 (P-gp) を阻害することによって臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと考えられた。乳癌耐性蛋白 (BCRP) に対する阻害作用の IC_{50} 値は、それぞれ $79.8 \mu M$ 及び $51.1 \mu M$ であった。また、モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、テジゾリドの MAO_A 及び MAO_B に対する阻害作用の平均 IC_{50} 値は $8.7 \mu M$ 及び $5.7 \mu M$ であり、いずれも可逆的であった。

(1) ミダゾラム (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 10 日目に、ミダゾラム 2 mg を単回経口投与したとき、テジゾリドリン酸エステル非併用投与時と比較してミダゾラムの AUC 及び C_{max} は、それぞれ 19% 及び 17% 減少した。

(2) ロスバスタチン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 12 日目に、ロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したとき、非併用投与時と比べてロスバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 70% 及び 55% 増加した。

(3) チラミン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 3 日目より、チラミンを 1 日 1 回 25mg から開始し、最大 575mg まで、テジゾリドリン酸エステル投与 2 時間後に最長 12 日間経口投与したが、テジゾリドリン酸エステル投与はチラミンによる血圧上昇作用に影響を及ぼさなかった。

(4) プソイドエフェドリン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 5 日目に、プソイドエフェドリン 60mg を単回経口投与したとき、併用投与は薬物動態並びに血圧及び心拍数の変化に影響を及ぼさなかった。

■臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験

MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル [200mg を 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)、以下、本剤] の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験を行った。MRSA 感染が確認された微生物学的評価可能 (ME-MRSA) 解析対象集団における治癒判定時 (投与終了後 7~14 日) の臨床効果 (治癒率、盲検下で評価) は、以下のとおりであった。

| | 本剤群 | 対照群 ^{a)} |
|------------------------|--------------|-------------------|
| 皮膚・軟部組織感染症 | 86.2 (25/29) | 80.0 (8/10) |
| 深在性皮膚感染症 ^{b)} | 80.0 (8/10) | 100 (2/2) |
| 慢性膿皮症 ^{c)} | 100 (1/1) | 0 (0/0) |
| 外傷・熱傷及び手術等の二次感染 | 80.0 (8/10) | 85.7 (6/7) |
| びらん・潰瘍の二次感染 | 100 (8/8) | 0 (0/1) |

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) リネゾリド 600mg を 1 日 2 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
 b) 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等
 c) 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

2. 国外第Ⅲ相試験

グラム陽性菌による感染あるいはその疑いがある急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル (以下、本剤) の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験を行った。無作為化された全被験者が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、ITT 集団における主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果 (有効率) は以下のとおりであり、それぞれの試験において本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン 10%)。また、MRSA 感染が確認された microbiological ITT (mITT) 集団における投与終了後 7~14 日の臨床効果 (治癒率) は、以下のとおりであった。

| | | 本剤群 | 対照群 | 群間差 [95%信頼区間] |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--|
| 早期臨床効果 (有効率) (ITT) | 試験 1 ^{a)} | 79.5 (264/332) | 79.4 (266/335) | 0.1 [-6.1 ~ 6.2] ^{d)} |
| | 試験 2 ^{b)} | 85.2 (283/332) | 82.6 (276/334) | 2.6 [-3.0 ~ 8.2] ^{d)} |
| 臨床効果 (治癒率) (mITT) | 試験 1 ^{a)} | 85.2 (75/88) | 85.6 (77/90) | -0.3 [-10.7 ~ 10.0] ^{d)} |
| | 試験 2 ^{b)} | 81.1 (43/53) | 75.0 (42/56) | 6.1 [-9.3 ~ 21.6] ^{d)} |

有効率：有効と判定された被験者の割合 [% (例数)]

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与
 b) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
 c) ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法
 d) Miettinen and Nurminen 法

■薬効薬理

本剤 (テジゾリドリン酸エステル) はプロドラッグであり、生体内において活性体テジゾリドに変換され、抗菌作用を示す。

1. 抗菌作用^{2~6)}

テジゾリドは、MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す (*in vitro*)。MRSA 等を感染させた皮膚・軟部組織感染モデル、肺感染モデル、致死的全身感染モデルにおいて、テジゾリド (経口、静脈内又は腹腔内投与) は *in vivo* 抗菌作用を示す。MRSA 大腿感染モデルの大腿筋中生菌数を治療開始時の菌数で維持するために必要なヒト等価用量は正常マウスでは約 100mg/日に対し、好中球減少 (好中球数 100/mL 未満) マウスでは約 2,000mg/日であった。

2. 作用機序

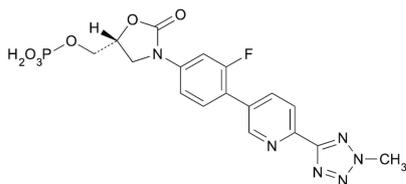
テジゾリドは、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合して蛋白質合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。

3. 耐性^{7~9)}

テジゾリドを含むオキサゾリジノンの作用機序は他クラス抗菌薬とは異なることから、他クラス抗菌薬耐性はテジゾリドに交差耐性を示さない。リボソーム変異 (23S rRNA 変異又はリボソーム蛋白質 L3 及び L4 変異) によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にテジゾリドに交差耐性を示す。クロラムフェニコール-フロルフェニコール耐性遺伝子 *cfp* によりオキサゾリジノン耐性となっている黄色ブドウ球菌に対して、テジゾリドは抗菌活性を示す。テジゾリドの感受性低下をもたらす自然発生突然変異の発現頻度は約 10^{-10} であった。MRSA の連続継代培養試験において、最小発育阻止濃度の上昇はテジゾリド存在下で 8 倍、同クラス抗菌薬リネゾリド存在下で 32 倍であった。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) JAN (tedizolid INN)

化学名：(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

分子式：C₁₇H₁₆FN₆O₆P

分子量：450.32

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

■承認条件

■包装

錠剤

200mg PTP包装 6錠 (6錠×1)

■主要文献

- 1) Flanagan, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 58, 6462 (2014)
- 2) Betriu, C. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 54, 2212 (2010)
- 3) Louie, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 3453 (2011)
- 4) Drusano, G. L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 5300 (2011)
- 5) Tessier, P. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 2342 (2012)
- 6) Choi, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 4713 (2012)
- 7) Livermore, D. M. et al.: J. Antimicrob. Chemother., 63, 713 (2009)
- 8) Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 53, 5265 (2009)
- 9) Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 5337 (2010)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照する。

201X年X月作成（第1版）

貯法：室温保存

使用期限：外箱に表示

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品^注 シベクトロ[®]点滴静注用 200mg

（注射用テジゾリドリン酸エステル）

日本標準商品分類番号 876249

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

（案）



Sivextro[®] for iv infusion 200mg

DX

■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

| | | |
|---------------------|--|--|
| 販売名 | シベクトロ点滴静注用 200mg | |
| 成分・含量 | テジゾリドリン酸エステル 200mg (1バイアル中 210mg 含有) ^{注1)} | |
| 添加物 | D-マンニトール | 100mg (1バイアル中 105mg 含有) ^{注1)} |
| | pH調整剤 2成分 | 適量 |
| 色・性状 | 白色～僅かに黄色の凍結乾燥製剤 | |
| 浸透圧比 ^{注2)} | 約1 (生理食塩液に対する比) | |
| pH ^{注2)} | 7.1～7.2 | |

注1) 調製時の損失を考慮し、過量充填されている。

注2) 注射用水 4mL で溶解した液を生理食塩液 250mL で希釈したとき

■効能・効果

<適応菌種>

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

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、びらん・潰瘍の二次感染

効能・効果に関連する使用上の注意

好中球減少症（好中球数 1,000/mm³未満）の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照]

■用法・用量

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1日 1回、1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

- 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。
 - 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。
 - 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」の項参照]
 - 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。
- 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- 注射剤から錠剤への切り替え
注射剤からテジゾリドリン酸エステル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. 重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシー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。

- 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。
- 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。
- 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。

2. 副作用

皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジゾリドリン酸エステル 200mg が 1日 1回点滴静注（経口投与への切り替え可）された 83 例中 25 例（30.1%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は ALT (GPT) 上昇 4 件（4.8%）、AST (GOT) 上昇 3 件（3.6%）、注射部位紅斑 3 件（3.6%）等であった。（申請時）

副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制（頻度不明）：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、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。
- 代謝性アシドーシス（頻度不明）：乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。
- 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれるおそれがあるので、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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|-----|------|---|-------|
| 過敏症 | | | 薬物過敏症 |
| 腎臓 | | | 尿臭異常 |
| 肝臓 | | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP | |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|---------|--------------------|----------|--|
| | | 上昇、肝機能異常 | |
| 循環器 | | | 徐脈、潮紅、ほてり |
| 血液 | | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 |
| 消化器 | | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 |
| 感覚器 | | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 |
| 精神神経系 | | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー |
| 筋・骨格系 | | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛 |
| 皮膚 | | 痒痒性皮疹 | 痒痒症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡 |
| 代謝・栄養障害 | | | 脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症 |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血 |
| 投与部位 | 注射部位反応（紅斑、疼痛、静脈炎等） | 血管痛 | |
| その他 | | 発熱 | 真菌感染（外陰腔、皮膚）、カンジダ症（外陰腔、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下 |

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。〔その他の注意〕の項参照〕
- 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

5. 過量投与

過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。

6. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 本剤1バイアルに注射用水4mLを加える。
- なるべく泡立たないようにバイアルをゆっくり回し、内容物を完全に溶解させる。
- 生じた泡が消えるまで放置し、不溶物がないことを確認する。
- 得られた溶液は速やかに使用すること。やむを得ず溶液を保存する場合でも、室温又は冷蔵庫（2～8℃）に保存し、24時間以内に使用すること。
- 投与前に4)の溶液を生理食塩液250mLで希釈して使用する。このとき目視で不溶物が確認された場合には使用せずに廃棄すること。

(2) 配合変化

- 本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は不可である。
- 配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。
- 本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

7. その他の注意

- ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約6～14倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が臨床曝露量（AUC）の約3～14倍に相当する用量で認められた。
- イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約9～11倍に相当する用量で認められた。
- 胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約3～4倍及び約5～6倍に相当する用量で認められた。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人

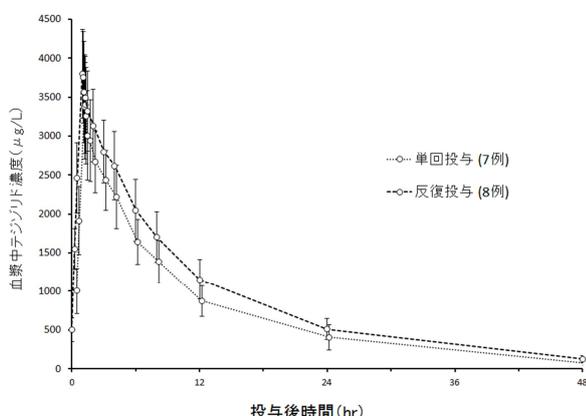
健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを1時間かけて点滴静注したとき、活性体である血漿中デジゾリド濃度は点滴終了時点で C_{max} に達し、11.0時間の半減期で消失した。

健康成人男性にテジゾリドリン酸エステル200mgを1時間かけて1日1回7日間反復点滴静注したとき、血漿中テジゾリド濃度は、初回及び最終投与日共に点滴終了時点で C_{max} に到達し、約11時間の半減期で血漿中から消失した。血漿中テジゾリド濃度は、初回投与の翌日にほぼ定常状態に到達した。

テジゾリドリン酸エステル 200mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ [平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 (範囲)]

| | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ^{注)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|----------------------|-----------------------------------|--|---------------------|------------------|
| 200mg 点滴静注 | | | | |
| 単回投与 (7例) | 3.45 ±0.60 | 34.4 ±7.9 | 1.08 (0.98~1.25) | 11.0 ±1.3 |
| 1日1回 反復投与 (8例) | 3.85 ±0.58 | 34.9 ±6.6 | 1.08 (0.98~1.25) | 12.0 ±1.1 |
| 200mg 経口投与 | | | | |
| 単回投与 (7例) | 2.38 ±0.59 | 28.6 ±8.2 | 3.00 (0.98~4.00) | 10.7 ±1.0 |
| 1日1回 反復投与 (8例) | 2.55 ±0.43 | 27.0 ±5.6 | 4.00 (2.00~6.00) | 11.3 ±1.5 |

注) 単回投与時の AUC は 0 時間から無限大までの AUC
反復投与時の AUC は 0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC



テジゾリドリン酸エステル 200mg 単回又は反復点滴静注時の血漿中テジゾリド濃度推移 (平均値±標準偏差)

(2) 患者

日本人及び外国人¹⁾患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態は、体格及び総ビリルビンの影響を受けることが示唆された。日本人及び中国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、標準的な患者 (体重 66.1kg、総ビリルビン 0.70mg/dL) の CL/F は 6.33L/h (事後推定値) であった。体重が 111.0kg の患者の CL/F は 38.8kg の患者と比較して約 2 倍に増加し (4.45L/h から 8.93L/h、総ビリルビン 0.70mg/dL のとき)、総ビリルビンが 2.9mg/dL の患者の CL/F は 0.20mg/dL の患者と比較し約 37% 減少する (7.85L/h から 4.96L/h、体重 66.1kg のとき) と予測された。

2. 分布

(1) 蛋白結合率

テジゾリドリン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は 86.6% であった。テジゾリドはヒト血漿において主にアルブミンと結合し、血漿蛋白結合率は約 80% であった。

(2) 組織移行性 (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステルナトリウム 600mg 単回経口投与後に微小透析法によりテジゾリドの皮下脂肪組織及び骨格筋組織中間隙液への移行性を検討したところ、血漿中非結合型テジゾリドに対する組織中非結合型テジゾリドの平均 AUC 比は、それぞれ 1.08 及び 1.22 であった。(本剤の申請用量は、テジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200mg の点滴静注である。)

3. 代謝

テジゾリドリン酸エステルは、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体テジゾリドに変換される。

In vitro 試験により、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種により代謝されないこと及びテジゾリドは複数のヒト硫酸転移酵素 (SULT1A1、1A2、2A1) により硫酸抱合反応を受けることが示された。

[¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能から求めた AUC の約 95% がテジゾリド由来であった (外国人における成績)。

4. 排泄

[¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204mg) を単回経口投与したとき、投与 288 時間後までに放射能の 81.5% が糞中、18.0% が尿中に、主に硫酸抱合体として排泄された (外国人における成績)。

5. 特定の患者集団

(1) 高齢者 (外国人における成績)

健康高齢被験者 (平均 71.9 歳) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したときのテジゾリドの薬物動態パラメータは非高齢者と同様であった。

(2) 腎機能障害患者 (外国人における成績)

血液透析施行又は未施行の重度腎機能障害患者 (eGFR: <15 又は <30mL/min/1.73m²) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回点滴静注したとき、腎機能正常対照群と比較して、透析未施行の重度腎機能障害患者、透析前投与及び透析後投与した血液透析施行の重度腎機能障害患者でのテジゾリドの AUC はそれぞれ 7%、29% 及び 34%、 C_{max} は 1%、20% 及び 9% 減少した。

(3) 肝機能障害患者 (外国人における成績)

中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 又は C) にテジゾリドリン酸エステル 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常対照群と比較してテジゾリドの AUC はそれぞれ 22%、34% 増加し、 C_{max} はそれぞれ 9% 増加、1% 減少した。

6. 薬物相互作用

In vitro 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、CYP 分子種に対し阻害及び誘導作用を示さなかった。*In vitro* 試験の結果から、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、輸送蛋白 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-糖蛋白 (P-gp) を阻害することによって臨床的に問題となる薬物相互作用を起こさないと考えられた。乳癌耐性蛋白 (BCRP) に対する阻害作用の IC₅₀ 値は、それぞれ 79.8 μM 及び 51.1 μM であった。また、モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、テジゾリドの MAO_A 及び MAO_B に対する阻害作用の平均 IC₅₀ 値は 8.7 μM 及び 5.7 μM であり、いずれも可逆的であった。

(1) ミダゾラム (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 10 日目に、ミダゾラム 2mg を単回経口投与したとき、テジゾリドリン酸エステル非併用投与時と比較してミダゾラムの AUC 及び C_{max} は、それぞれ 19% 及び 17% 減少した。

(2) ロスバスタチン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 12 日目に、ロスバスタチン 10mg を単回経口投与したとき、非併用投与時と比べてロスバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 70% 及び 55% 増加した。

(3) チラミン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 3 日目より、チラミンを 1 日 1 回 25mg から開始し、最大 575mg まで、テジゾリドリン酸エステル投与 2 時間後に最長 12 日間経口投与したが、テジゾリドリン酸エステル投与はチラミンによる血圧上昇作用に影響を及ぼさなかった。

(4) プソイドエフェドリン (外国人における成績)

テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した 5 日目に、プソイドエフェドリン 60mg を単回経口投与したとき、併用投与は薬物動態並びに血圧及び心拍数の変化に影響を及ぼさなかった。

■臨床成績

1. 国内第Ⅲ相試験

MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル [200mg を 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)、以下、本剤] の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験を行った。MRSA 感染が確認された微生物学的評価可能 (ME-MRSA) 解析対象集団における治癒判定時 (投与終了後 7~14 日) の臨床効果 (治癒率、盲検下で評価) は、以下のとおりであった。

| | 本剤群 | 対照群 ^{a)} |
|------------------------|--------------|-------------------|
| 皮膚・軟部組織感染症 | 86.2 (25/29) | 80.0 (8/10) |
| 深在性皮膚感染症 ^{b)} | 80.0 (8/10) | 100 (2/2) |
| 慢性膿皮症 ^{c)} | 100 (1/1) | 0 (0/0) |
| 外傷・熱傷及び手術等の二次感染 | 80.0 (8/10) | 85.7 (6/7) |
| びらん・潰瘍の二次感染 | 100 (8/8) | 0 (0/1) |

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) リネゾリド 600mg を 1 日 2 回 7~14 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
- b) 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等
- c) 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

2. 国外第Ⅲ相試験

グラム陽性菌による感染あるいはその疑いがある急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象として、テジゾリドリン酸エステル (以下、本剤) の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験を行った。無作為化された全被験者が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、ITT 集団における主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果 (有効率) は以下のとおりであり、それぞれの試験において本剤の非劣性が検証された (非劣性マージン 10%)。また、MRSA 感染が確認された microbiological ITT (mITT) 集団における投与終了後 7~14 日の臨床効果 (治癒率) は、以下のとおりであった。

| | | 本剤群 | 対照群 | 群間差 [95%信頼区間] |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|
| 早期臨床効果 (有効率) (ITT) | 試験 1 ^{a)} | 79.5 (264/332) | 79.4 (266/335) | 0.1 [-6.1~ 6.2] ^{d)} |
| | 試験 2 ^{b)} | 85.2 (283/332) | 82.6 (276/334) | 2.6 [-3.0~ 8.2] ^{d)} |
| 臨床効果 (治癒率) (mITT) | 試験 1 ^{a)} | 85.2 (75/88) | 85.6 (77/90) | -0.3 [-10.7~10.0] ^{d)} |
| | 試験 2 ^{b)} | 81.1 (43/53) | 75.0 (42/56) | 6.1 [-9.3~21.6] ^{d)} |

有効率：有効と判定された被験者の割合 [% (例数)]

治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]

- a) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与
- b) テジゾリドリン酸エステル 200mg を 1 日 1 回 6 日間又はリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間点滴静注 (経口投与への切り替え可)
- c) ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法
- d) Miettinen and Nurminen 法

■薬効薬理

本剤 (テジゾリドリン酸エステル) はプロドラッグであり、生体内において活性体テジゾリドに変換され、抗菌作用を示す。

1. 抗菌作用^{2~6)}

テジゾリドは、MRSA を含むブドウ球菌、腸球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す (*in vitro*)。MRSA 等を感染させた皮膚・軟部組織感染モデル、肺感染モデル、致死的全身感染モデルにおいて、テジゾリド (経口、静脈内又は腹腔内投与) は *in vivo* 抗菌作用を示す。MRSA 大腿感染モデルの大腿筋中生菌数を治療開始時の菌数で維持するために必要なヒト等価用量は正常マウスでは約 100mg/日に対し、好中球減少 (好中球数 100/mL 未満) マウスでは約 2,000mg/日であった。

2. 作用機序

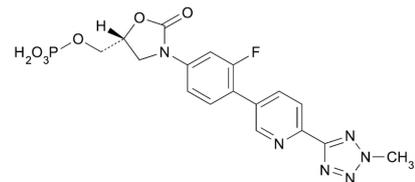
テジゾリドは、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合して蛋白質合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。

3. 耐性^{7~9)}

テジゾリドを含むオキサゾリジノンの作用機序は他クラス抗菌薬とは異なることから、他クラス抗菌薬耐性はテジゾリドに交差耐性を示さない。リボソーム変異 (23S rRNA 変異又はリボソーム蛋白質 L3 及び L4 変異) によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にテジゾリドに交差耐性を示す。クロラムフェニコール-フルロフェニコール耐性遺伝子 *cfp* によりオキサゾリジノン耐性となっている黄色ブドウ球菌に対して、テジゾリドは抗菌活性を示す。テジゾリドの感受性低下をもたらす自然発生突然変異の発現頻度は約 $\leq 10^{-10}$ であった。MRSA の連続継代培養試験において、最小発育阻止濃度の上昇はテジゾリド存在下で 8 倍、同クラス抗菌薬リネゾリド存在下で 32 倍であった。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：テジゾリドリン酸エステル (Tedizolid Phosphate) JAN (tedizolid INN)

化学名：(5*R*)-(3-(3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

分子式：C₁₇H₁₆FN₆O₆P

分子量：450.32

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

■承認条件

■包装

注射剤

200mg 1バイアル

■主要文献

- 1)Flanagan, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 58, 6462 (2014)
- 2)Betriu, C. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 54, 2212 (2010)
- 3)Louie, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 3453 (2011)
- 4)Drusano, G. L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 55, 5300 (2011)
- 5)Tessier, P. R. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 2342 (2012)
- 6)Choi, S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 56, 4713 (2012)
- 7)Livermore, D. M. et al.: J. Antimicrob. Chemother., 63, 713 (2009)
- 8)Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 53, 5265 (2009)
- 9)Locke, J. B. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 5337 (2010)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元（輸入）バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

| | | |
|-------------|-------------------|----|
| 1.8.1 | 添付文書（案）の設定根拠の目次 | 1 |
| 1.8.1.1 | 効能・効果及びその設定根拠 | 2 |
| 1.8.1.1.1 | 効能・効果（案） | 2 |
| 1.8.1.1.2 | 設定根拠 | 2 |
| 1.8.1.1.2.1 | 適応菌種 | 2 |
| 1.8.1.1.2.2 | 適応症 | 3 |
| 1.8.1.1.2.3 | 効能・効果に関連する使用上の注意 | 6 |
| 1.8.1.2 | 用法・用量及びその設定根拠 | 6 |
| 1.8.1.2.1 | 用法・用量（案） | 6 |
| 1.8.1.2.2 | 設定根拠 | 7 |
| 1.8.1.2.2.1 | 非臨床試験成績 | 7 |
| 1.8.1.2.2.2 | 国外臨床試験成績 | 7 |
| 1.8.1.2.2.3 | 国内臨床試験成績 | 7 |
| 1.8.1.2.2.4 | まとめ | 8 |
| 1.8.1.2.2.5 | 用法・用量に関連する使用上の注意 | 8 |
| 1.8.1.3 | 使用上の注意（案）及びその設定根拠 | 10 |

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

| | |
|-------|--|
| 効能・効果 | <p><適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 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、びらん・潰瘍の二次感染</p> |
|-------|--|

効能・効果に関連する使用上の注意

好中球減少症（好中球数 1,000/mm³ 未満）の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照]

1.8.1.1.2 設定根拠

BAY 1192631 [一般名 (JAN) : テジゾリドリン酸エステル、以下 TR-701 FA] は、プロドラッグ（リン酸エステル）であり、投与後、ホスファターゼにより、細菌学的に活性を有する BAY 1170438 [一般名 (INN) : Tedizolid、以下 TR-700] に迅速に変換される。主としてグラム陽性菌に対する抗菌活性が強く、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対しては、同じオキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリドと比較して 4～8 倍強い抗菌活性を示す (2.6.2.2.1.1、2.7.2.4)。

国外では、TR-700 感性の MRSA を含むグラム陽性菌による急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (acute bacterial skin and skin structure infection: ABSSSI) を対象に開発が進められ、それらを適応症として米国、EU を含む 40 カ国以上で承認を得ている (1.6)。

国内では、耐性菌の出現リスクを考慮し、TR-700 に感受性を示すグラム陽性菌のうち MRSA のみによる皮膚・軟部組織感染症を対象として開発を行った。

1.8.1.1.2.1 適応菌種

1.8.1.1.2.1.1 非臨床試験成績

参照項目 : 2.6.2

国内で分離された MRSA 株の感受性試験において、TR-700 の最小発育阻止濃度 (MIC) は、0.25～1 μg/mL であり、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はともに 0.5 μg/mL であった。一方、欧米を含む国外で分離された MRSA 株における TR-700 の MIC は 2 μg/mL を超えず、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はともに 0.25～0.5 μg/mL であった。MRSA が分離された地域を問わず、TR-700 に対する MRSA の感受性に差はみられなかった。

1.8.1.1.2.1.2 臨床試験成績

参照項目 : 2.7.2.4

国内第Ⅲ相試験 (試験 16099) で分離された MRSA 株に対する TR-700 の MIC は 0.06～0.5 μg/mL、MIC₅₀ は 0.25 μg/mL 及び MIC₉₀ は 0.5 μg/mL であった。一方、国外第Ⅱ相試験 (試験 TR701-104)

及び国外第Ⅲ相試験（試験 TR701-112、TR701-113）で分離された MRSA 株に対する TR-700 の MIC は 0.12～0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はともに 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。

試験 16099 及び国外第Ⅲ相試験の併合解析（試験 TR701-112、試験 TR701-113）における原因菌別の微生物学的効果（MRSA）を表 1.8.1-1 に示す。治験薬投与終了後 7～14 日にあたる、治癒判定（TOC）時又は投与終了後評価（PTE）時の MRSA における微生物学的効果の消失率は、試験 16099 では 96.6%、国外第Ⅲ相試験の併合解析では 84.4% であった。

表 1.8.1-1 原因菌別の微生物学的効果（MRSA）

| | 試験 16099 (MITT、SSTI、TOC) | 試験 TR701-112 及び試験 TR701-113 の併合解析 (MITT、MRSA、PTE) |
|------------------|--------------------------|---|
| 消失 | 28/29 | 119/141 |
| 消失率 ^a | 96.6% | 84.4% |

MITT: modified ITT (試験 16099)、microbiological ITT (試験 TR701-112 及び試験 TR701-113)、MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、PTE: 投与終了後評価、SSTI: 皮膚・軟部組織感染症、TOC: 治癒判定
試験 16099 では、消失には「消失」、「推定消失」及び「定着」を含む。

試験 TR701-112 及び試験 TR701-113 の併合解析では、消失には「消失」及び「推定消失」を含む。

a: 試験 16099 では、「判定不能」及び「欠測」を分母から除いた。

Source: 5.3.5.1.4 PH-39320/Table 14.2/104、5.3.5.3.1 ISE/Table 36.1

これらの結果より、TR-701 FA をプロドラッグとする TR-700 に対して、国内外で分離された MRSA 株の感受性に差はみられなかったこと、並びに国内外の臨床試験において、MRSA に対して高い微生物学的効果（消失率）が得られたことから、MRSA を適応菌種とした。

1.8.1.1.2.2 適応症

1.8.1.1.2.2.1 国外臨床試験成績

参照項目: 2.5.4、2.7.6.22、2.7.6.23

主に米国で実施した、無作為化、二重盲検、実薬対照の 2 つの国外第Ⅲ相試験（試験 TR701-112、試験 TR701-113）では、MRSA を含むグラム陽性菌による ABSSSI 患者を対象として、TR-701 FA のリネゾリドに対する非劣性を早期臨床効果（治験薬投与開始後 48～72 時間の臨床効果）の有効率について検証することを目的とした。用法・用量は、試験 TR701-112 では経口投与のみ、試験 TR701-113 では静脈内投与又は経口投与（少なくとも最初の 2 回は静脈内投与した後に、定められた基準を満たした場合に経口投与への切替え可）とし、TR-701 FA 群では TR-701 FA 200mg を 1 日 1 回 6 日間投与、リネゾリド群ではリネゾリド 600mg を 1 日 2 回 10 日間投与とした。

有効性の主要評価項目である ITT における治験薬投与開始後 48～72 時間の臨床効果の有効率（「有効」の割合、「判定不能」及び「欠測」を分母に含める）は、試験 TR701-112 では TR-701 FA 群で 79.5%（264/332 例）、リネゾリド群で 79.4%（266/335 例）であった〔群間差 0.1%、95%信頼区間（CI）: -6.1%～6.2%〕。同様に、試験 TR701-113 では TR-701 FA 群で 85.2%（283/332 例）、リネゾリド群で 82.6%（276/334 例）であった〔群間差 2.6%、95% CI: -3.0%～8.2%〕。これにより、TR-701 FA のリネゾリドに対する非劣性が検証された。

また、MRSA 感染症例において、有効性の副次評価項目のひとつである PTE 時の治験責任（分担）医師判定による臨床効果の有効率（「治癒」の割合、「判定不能」及び「欠測」を分母に含める）は、試験 TR701-112 では TR-701 FA 群で 85.2%（75/88 例）、リネゾリド群で 85.6%

(77/90 例) [群間差-0.3%、95%CI：-10.7%~10.0%]、試験 TR701-113 ではそれぞれ 81.1% (43/53 例)、75.0% (42/56 例) [群間差 6.1%、95%CI：-9.3%~21.6%] であった。同様に、PTE 時の微生物学的効果の消失率は、国外第Ⅲ相試験の併合解析（試験 TR701-112、試験 TR701-113）において、TR-701 FA 群で 84.4% (119/141 例)、リネゾリド群で 82.2% (120/146 例) であった。

表 1.8.1-2 早期臨床効果（有効率）（ITT 集団、試験 TR701-112、TR701-113）及び臨床効果（有効率）（MITT 集団、MRSA、試験 TR701-112、TR701-113）

| | | TR-701 FA | リネゾリド | 群間差 [95%信頼区間] |
|---------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 早期臨床効果 (ITT) | TR701-112 | 79.5 (264/332) | 79.4 (266/335) | 0.1 [-6.1~6.2] ^a |
| | TR701-113 | 85.2 (283/332) | 82.6 (276/334) | 2.6 [-3.0~8.2] ^b |
| 臨床効果 (MITT、MRSA) | TR701-112 | 85.2 (75/88) | 85.6 (77/90) | -0.3 [-10.7~10.0] ^b |
| | TR701-113 | 81.1 (43/53) | 75.0 (42/56) | 6.1 [-9.3~21.6] ^b |

MITT：microbiological ITT

早期臨床効果（有効率）：「有効」の割合

臨床効果（有効率）：「治癒」の割合

a：ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法

b：Miettinen and Nurminen 法

Source：5.3.5.1.2 R-9072/Table 14.2/1, 14.2/17.1, 5.3.5.1.3 R-9071/Table 14.2/1, 14.2/16.1, 承認申請後 Ad-hoc 解析

1.8.1.1.2.2.2 国内臨床試験成績

参照項目：2.5.4、2.7.6.24

国内第Ⅲ相試験（試験 16099）は、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検比較試験であり、MRSA による皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症患者に対して、TR-701 FA の有効性及び安全性をリネゾリドと比較することを主要目的とした。被験者を TR-701 FA 群とリネゾリド群に 2：1 の比で無作為割付けし、TR-701 FA 群では TR-701 FA 200mg を 1 日 1 回、リネゾリド群ではリネゾリド 600mg を 1 日 2 回、静脈内投与又は経口投与することとした。皮膚・軟部組織感染症については 7~14 日間の投与（少なくとも第 3 日又は第 4 日目に実施する臨床効果判定まで静脈内投与し、その後経口投与に切替え可）、敗血症では 7~21 日間の投与（全投与期間を通じて静脈内投与することが望ましいが、臨床効果判定後に切替え可）とした。

皮膚・軟部組織感染症について、TOC 時の臨床効果の有効率（「治癒」の割合、「判定不能」及び「欠測」を分母から除く）は TR-701 FA 群で 92.6% (25/27 例、95%CI：75.7%~99.1%)、リネゾリド群で 88.9% (8/9 例、95%CI：51.8%~99.7%) であり、TR-701 FA 群の有効率の 95%CI の下限値は、事前に規定した閾値（30%）よりも大きかった。また、微生物学的効果の消失率は TR-701 FA 群で 96.4% (27/28 例)、リネゾリド群で 100% (9/9 例) であり、両群間で同様の有効性を示した。

さらに、適応疾患別に TOC 時の臨床効果及び微生物学的効果の評価したところ、いずれの適応疾患についても、臨床効果（表 1.8.1-3）及び微生物学的効果（表 1.8.1-4）において、TR701-FA 群の高い有効性が確認された。

表 1.8.1-3 TOC 時の被験者別の臨床効果（有効率）（ME-MRSA 解析集団、試験 16099）

| | TR-701 FA | | リネゾリド | |
|-----------------------|-----------|--------|-------|--------|
| | n/N | 有効率(%) | n/N | 有効率(%) |
| 皮膚・軟部組織感染症 | 25/27 | 92.6 | 8/9 | 88.9 |
| 深在性皮膚感染症 ^a | 8/9 | 88.9 | 2/2 | 100.0 |
| 慢性膿皮症 ^b | 1/1 | 100.0 | 0 | - |
| 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 | 8/9 | 88.9 | 6/7 | 85.7 |
| 潰瘍の二次感染 | 8/8 | 100.0 | 0 | - |

有効率：「治癒」の割合

「判定不能」及び「不明」を分母から除いた。

a：蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等

b：化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

Source：5.3.5.1.4 PH-39320/Table 14.2/1、14.2/5

表 1.8.1-4 TOC 時の被験者別の微生物学的効果（消失率）（ME-MRSA 解析集団、試験 16099）

| | TR-701 FA | | リネゾリド | |
|-----------------------|-----------|--------|-------|--------|
| | n/N | 消失率(%) | n/N | 消失率(%) |
| 皮膚・軟部組織感染症 | 27/28 | 96.4 | 9/9 | 100.0 |
| 深在性皮膚感染症 ^a | 9/9 | 100.0 | 2/2 | 100.0 |
| 慢性膿皮症 ^b | 1/1 | 100.0 | 0 | - |
| 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 | 9/10 | 90.0 | 6/6 | 100.0 |
| 潰瘍の二次感染 | 8/8 | 100.0 | 1/1 | 100.0 |

消失率：「消失」の割合。消失には「消失」、「推定消失」、「菌交代症」及び「定着」を含む。

「判定不能」及び「不明」を分母から除いた。

a：蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等

b：化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

Source：5.3.5.1.4 PH-39320/Table 14.2/3、14.2/6

なお、国外第Ⅲ相試験（試験 TR701-112、試験 TR701-113）と同様に「判定不能」及び「不明」を分母に含めた場合の、被験者別の TOC 時の臨床効果は表 1.8.1-5 のとおりである。

表 1.8.1-5 TOC 時の被験者別の臨床効果（有効率）（ME-MRSA 解析集団、試験 16099）

| | TR-701 FA | | リネゾリド | |
|-----------------------|-----------|--------|-------|--------|
| | n/N | 有効率(%) | n/N | 有効率(%) |
| 皮膚・軟部組織感染症 | 25/29 | 86.2 | 8/10 | 80.0 |
| 深在性皮膚感染症 ^a | 8/10 | 80.0 | 2/2 | 100.0 |
| 慢性膿皮症 ^b | 1/1 | 100.0 | 0 | - |
| 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 | 8/10 | 80.0 | 6/7 | 85.7 |
| 潰瘍の二次感染 | 8/8 | 100.0 | 0/1 | - |

有効率：「治癒」の割合

「判定不能」及び「不明」を分母に含めた。

a：蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等

b：化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

Source：5.3.5.1.4 PH-39320/Table 14.2/1、14.2/5

以上のとおり、国内外の臨床試験成績により、MRSAによる皮膚・軟部組織感染症に対する TR-701 FAの有効性が確認された。よって、国内臨床試験成績をもとに「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、びらん・潰瘍の二次感染」を適応症とすることは妥当であると判断した。

1.8.1.1.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意

以下の理由により、効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

| 効能・効果に関連する使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|---|
| 好中球減少症（好中球数 1,000/mm ³ 未満）の患者における有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[「薬効薬理」の項参照] | 臨床試験では好中球数 1,000/mm ³ の好中球減少症患者は除外されていること、好中球が減少したマウスは正常マウスと比べて TR-700 の抗菌活性が低いことが報告されていることを考慮し、好中球減少症（好中球数 1,000/mm ³ 未満）の患者への本剤の使用について、注意喚起を設定した。 |

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

| | |
|-------|--|
| 用法・用量 | （錠剤） 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。 |
| | （注射剤） 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200mg を 1 日 1 回、1 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」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) 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (3) 注射剤から錠剤への切り替え
注射剤からテジゾリドリン酸エステル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。

1.8.1.2.2 設定根拠

1.8.1.2.2.1 非臨床試験成績

参照項目：2.6.2

好中球減少マウス大腿感染モデルにおいて、TR-701 を 1 日 1 回投与又は同じ投与量を 1 日に複数回等量分割投与した結果、TR-701 の有効性と最も良好な相関を示す PK/PD パラメータが AUC/MIC 比であることが示され、TR-701 FA 200mg の 1 日 1 回投与が支持された。

1.8.1.2.2.2 国外臨床試験成績

参照項目：2.5.1

MRSA を含むグラム陽性菌による複雑性皮膚・皮膚組織感染症 (complicated skin and skin structure infection: cSSSI) 患者を対象とした国外第Ⅱ相用量設定試験 (試験 TR701-104) により、臨床推奨用法・用量として、最小用量である TR-701 200mg の 1 日 1 回経口投与が選択された。

その後、相対的バイオアベイラビリティ試験 (試験 TR701-108) により、2 種 (TR-701 及び TR701 FA) の原薬を用いた経口製剤を投与したときの TR-700 の薬物動態に差がないことが示され、以降の開発には原薬として TR-701 FA が使用された。

静脈内投与試験である国外第Ⅰ相試験 (試験 TR701-107) の Part A では、TR-701 FA 又はプラセボを濃度又は注入速度の異なる 3 種類の投与レジメンで投与したときの忍容性を比較した。その結果、いずれの投与レジメンにおいても忍容性は良好であったため、以降の開発では、静脈内投与時に生理食塩液 250mL に溶解して 60 分かけて投与することとした。

また、本試験の Part B では、TR-701 FA 200 又は 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したところ、200mg 1 日 1 回静脈内反復投与時の忍容性が確認された。さらに、Part C において TR-701 FA 200mg の静脈内及び経口投与のクロスオーバーにより、絶対的バイオアベイラビリティを検討したところ、活性体 TR-700 の経口バイオアベイラビリティは 91.5%であった。TR-701 FA の経口バイオアベイラビリティが高いことから、静脈内投与と経口投与を切替える上で、用法・用量の調節は必要ないと考えた。

その後、無作為化、二重盲検、実薬対照の 2 つの国外第Ⅲ相試験 (試験 TR701-112、試験 TR701-113) を実施し、適応症の設定根拠 (1.8.1.1.2.2.1) に記載のとおり、TR-701 FA のリネゾリドに対する非劣性が検証された。

これらの試験成績をもとに、米国、EU 及び世界各国で承認申請が行われ、用法・用量として TR-701 FA 200mg 1 日 1 回静脈内 (60 分かけて) 投与又は経口投与が承認されている (1.6)。

1.8.1.2.2.3 国内臨床試験成績

参照項目：2.5

国内では、第Ⅰ相試験として、単回投与試験 (試験 16101) と反復投与試験 (試験 16102) を実施した。これらの結果を、国外第Ⅰ相試験より得られた非日本人データと比較したところ、薬物動態において特に人種差は認められなかった。また、日本人の健康被験者で安全性上の問題は特に認められず、曝露量に依存するような有害事象や臨床検査値異常も認められなかった。更に、適応菌種の設定根拠 (1.8.1.1.2.1) に記載のとおり、TR-700 に対する MRSA の感受性も国内外で同程度であることが確認された。

以上のことから、非日本人と同等の有効性及び安全性が期待できると考え、日本人患者では第Ⅱ相用量設定試験を実施せず、国内第Ⅲ相試験（試験 16099）では TR-701 FA 200mg の 1 日 1 回 静脈内投与で開始し、経口投与への切替えを可能とする用法・用量にてその有効性及び安全性を評価することとした。

試験 16099 は、MRSA による皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症患者を対象に、TR-701 FA の有効性及び安全性をリネゾリドと比較することを主要目的とした。その結果、適応症の設定根拠（1.8.1.1.2.2.2）に記載のとおり、TOC 時における臨床効果の有効率（「治癒」の割合）及び微生物学的効果の消失率は、リネゾリドと同程度であった。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、TR-701 FA 群で 79.5%（66/83 例）、リネゾリド群で 75.6%（31/41 例）であった。治験薬と関連のある TEAE は、TR-701 FA 群で 30.1%（25/83 例）、リネゾリド群で 39.0%（16/41 例）に認められた。TR-701 FA 群で 3%以上で発現した治験薬と関連のある TEAE は、アラニントランスフェラーゼ増加（TR-701 FA 群 4.8%、リネゾリド群 2.4%）、注射部位紅斑（3.6%、0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.6%、0%）であった。TR-701 FA 群でリネゾリド群より発現割合が 5%以上高い治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

いずれの投与群でも、TEAE の重症度はほとんどが軽度（TR-701 FA 群 62.7%、リネゾリド群 41.5%）又は中等度（12.0%、24.4%）であった。高度の TEAE の発現割合は、TR-701 FA 群で 4.8%（4 例）、リネゾリド群で 9.8%（4 例）であった。治験薬と関連のある高度の TEAE は、TR-701 FA 群では認められず、リネゾリド群では骨髄機能不全（1 例）であった。

試験 16099 で新たに報告された有害事象はなく、国内外の臨床試験において、リネゾリドと同等の良好な安全性及び忍容性が示された。

1.8.1.2.2.4 まとめ

以上のとおり、TR-701 FA 200mg を 1 日 1 回 60 分かけて静脈内投与又は経口投与した場合、日本人と非日本人の健康被験者において同様の薬物動態を示すこと、並びに TR-700 に対する MRSA の感受性も国内外で同程度であることが確認された。また、国内第Ⅲ相試験（試験 16099）により、上記の用法・用量により、MRSA による皮膚・軟部組織感染症に対してリネゾリドと同程度の有効性及び安全性を示すことが確認された。よって、用法・用量を 1.8.1.2.1 に記載のとおり設定した。

1.8.1.2.2.5 用法・用量に関連する使用上の注意

それぞれ以下の理由により、用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

| 用法・用量に関連する使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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」の項参照〕</p> <p>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。</p> | <p>耐性菌の出現等を防ぐために、専門医のもと、使用する抗菌薬に対する感受性を確認したうえで、適切に使用することを注意喚起するために設定した。</p> |
| <p>(2) 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。</p> | <p>TR-701 FA はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有することから、注意喚起のために設定した。</p> |
| <p>(3) 注射剤から錠剤への切り替え</p> <p>注射剤からテジゾリドリン酸エステル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。</p> | <p>国内外の臨床試験成績により、活性体 TR-700 の経口バイオアベイラビリティが高く、注射剤から錠剤へ切替える際に用法・用量の調節が不要であることが確認された。注射剤から治療を始めた患者においても、臨床症状及び全身状態が改善されれば、経口剤へ切替えができることは、患者及び医療従事者の負担軽減という観点から有用であると考えため設定した。</p> |

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

錠剤及び注射剤には共通部分が多いため、まとめて記載した。なお、錠剤のみに記載がある場合は波線を、注射剤のみに記載がある場合は下線を付与している。

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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 | 本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。 |
| 使用上の注意 1. 重要な基本的注意 | |
| <p><u>本剤によるショック、アナフィラキシー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。</u></p> <p>1) <u>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。</u></p> <p>2) <u>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。</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> | <p>抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年度版）に基づき設定した。</p> |
| 1. 相互作用 | |
| <p><u>In vitro 試験において、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。[「薬物動態」の項参照] テジゾリドリン酸エステルを経口投与したとき、腸管の BCRP を阻害することにより、BCRP の基質である薬剤の血中濃度等に影響を与える可能性がある。</u></p> | <p><i>in vitro</i> 試験においてテジゾリドリン酸エステル及びテジゾリド（テジゾリドリン酸エステルの活性体）が BCRP を阻害することが示され、また、臨床薬理試験成績から、併用経口投与時に腸管内の BCRP が阻害されることにより、BCRP の基質である薬剤の血中濃度等に影響を与える可能性が考えられた。</p> |

| 使用上の注意（案） | | | 設定根拠 |
|---|--|---|---|
| 併用注意（併用に注意すること） | | | 臨床薬理試験成績に基づきロスバスタチンとの相互作用について記載した。また、BCRP の基質であり、治療指数が比較的狭いメトトレキサート及びノギテカン塩酸塩等との相互作用についても CCDS の記載に基づき記載した。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | |
| ロスバスタチン | 併用経口投与により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇することが報告されている。【「薬物動態」の項参照】 | 腸管の BCRP が阻害される。 | |
| BCRP の基質となる薬剤（メトトレキサート、ノギテカン塩酸塩等） | 併用経口投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | | |
| 2. 副作用 | | | |
| <p>皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照試験において、テジグリドリン酸エステル 200mg が 1 日 1 回点滴静注（経口投与への切り替え可）された 83 例中 25 例（30.1%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇 4 件（4.8%）、AST（GOT）上昇 3 件（3.6%）、注射部位紅斑 3 件（3.6%）等であった。（申請時）</p> <p>副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験に基づく。それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした。</p> | | <p>皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において報告された副作用（テジグリドリン酸エステルと関連がある治験薬投与下で発現した有害事象）のうち、主な副作用を概要に記載した（表 1.8.1.3-1）。</p> <p>副作用の発現頻度は国内第Ⅲ相試験成績に基づいて記載した。また、国内第Ⅲ相試験ではみられなかったが、本剤の CCDS に記載されている副作用は頻度不明として、記載した。</p> | |
| (1) 重大な副作用 | | | |
| <p>1) 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎があらわれることがある。観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> | | <p>偽膜性大腸炎はほとんどの抗菌薬で報告されている副作用であり、国外第Ⅲ相試験において 1 例報告されていることから設定した。</p> | |
| <p>2) 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制（頻度不明）：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがあるので、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。</p> | | <p>類薬のリネゾリド投与で骨髄抑制が報告されており、その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されている。in vitro 試験においてテジグリドはミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示す</p> | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|---|---|------|-----|--|--|-------|----|--|--|------|----|--|---|--|-----|--|--|-----------|----|--|----|-------------|-----|--|----|---|-----|--|--|----------------|-------|--|--|--|----|--|-------|------------|
| | ことから、類薬のリネゾリドの添付文書を参考に記載した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>3) 代謝性アシドーシス（頻度不明）：乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがあるので、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。</p> | <p>類薬のリネゾリド投与で乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスが報告されており、その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されている。<i>in vitro</i> 試験においてテジゾリドはミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことから、類薬のリネゾリドの添付文書を参考に記載した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4) 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれるおそれがあるので、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。</p> | <p>類薬のリネゾリド投与で視神経症が報告されており、その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されている。<i>in vitro</i> 試験においてテジゾリドはミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことから、類薬のリネゾリドの添付文書を参考に記載した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (2) その他の副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> | <p>「その他の副作用」については、「重大な副作用」に記載した事象を除き、国内第Ⅲ相試験で2例以上に認められた副作用及びCCDSに記載されている副作用について記載した。CCDSに記載されているが、国内第Ⅲ相試験で認められなかった副作用は“頻度不明”として記載した。（表1.8.1.3-1）。</p> <p>なお、“投与部位”の事象については注射剤のみに記載した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>薬物過敏症</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>尿臭異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇、肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>徐脈、潮紅、ほてり</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>リンパ節症、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td></td> <td>味覚異常、霧視、硝子体浮遊物</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー</td> </tr> <tr> <td>筋・</td> <td></td> <td>四肢不快感</td> <td>関節痛、筋痙縮、背部</td> </tr> </tbody> </table> | | | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | 過敏症 | | | 薬物過敏症 | 腎臓 | | | 尿臭異常 | 肝臓 | | ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、肝機能異常 | | 循環器 | | | 徐脈、潮紅、ほてり | 血液 | | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 | 消化器 | | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 | 感覚器 | | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 | 精神神経系 | | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー | 筋・ | | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部 |
| | | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | | | | 薬物過敏症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | | | 尿臭異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、肝機能異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | | | 徐脈、潮紅、ほてり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | | 貧血 | リンパ節症、白血球減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | | 下痢 | 悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感覚器 | | | | 味覚異常、霧視、硝子体浮遊物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | | 不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋・ | | 四肢不快感 | 関節痛、筋痙縮、背部 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 使用上の注意（案） | | | | 設定根拠 |
|---|--------------------|-------|--|------|
| 骨格系 | | | 痛、頸部痛 | |
| 皮膚 | | 癢痒性皮疹 | 癢痒症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡 | |
| 代謝・栄養障害 | | | 脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症 | |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血 | |
| 投与部位 | 注射部位反応（紅斑、疼痛、静脈炎等） | 血管痛 | | |
| その他 | | 発熱 | 真菌感染（外陰腔、皮膚）、カンジダ症（外陰腔、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下 | |
| 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | | | | |
| (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。「その他の注意」の項参照〕 | | | 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊娠中の投与はなるべく避けることが望ましいが、やむを得ない場合も想定されることから、類薬の記載を参考に設定した。 | |
| (2) 授乳中の女性にやむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕 | | | ラットを用いた薬物動態試験で乳汁中への移行が認められたことから、本剤の CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。 | |
| 4. 小児等への投与 | | | | |
| 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | | | 小児等に対する使用経験がないことから、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号）に基づき設定した。 | |
| 5. 過量投与 | | | | |
| 過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行う。テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。 | | | 本剤に特異的な解毒剤はないため、過量投与したときの対処法について、本剤の CCDS に基づき設定した。 | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| 6. 適用上の注意 | |
| <p>(1) 調製方法</p> <p>1) <u>本剤 1 バイアルに注射用水 4mL を加える。</u></p> <p>2) <u>なるべく泡立たないようにバイアルをゆっくり回し、内容物を完全に溶解させる。</u></p> <p>3) <u>生じた泡が消えるまで放置し、不溶物がないことを確認する。</u></p> <p>4) <u>得られた溶液は速やかに使用すること。やむを得ず溶液を保存する場合でも、室温又は冷蔵庫（2～8℃）に保存し、24時間以内に使用すること。</u></p> <p>5) <u>投与前に 4) の溶液を生理食塩液 250mL で希釈して使用する。このとき目視で不溶物が確認された場合には使用せずに廃棄すること。</u></p> | <p>本剤は用時溶解の注射剤であり、点滴静注時に薬液を調製する。溶解時に激しく振とうしない等、調製法や手順の注意について、本剤の CCDS に基づき設定した。</p> |
| <p>(2) 配合変化</p> <p>1) <u>本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は不可である。</u></p> <p>2) <u>配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。</u></p> <p>3) <u>本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。</u></p> | <p>他剤との配合変化については限られたデータしか得られていないため、本剤の CCDS に基づき設定した。</p> |
| <p><u>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、更には穿孔を起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。〕</u></p> | <p>「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「PTP の誤飲対策について（改訂）」（平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に基づき設定した。</p> |
| 7. その他の注意 | |
| <p>(1) <u>ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約 6～14 倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた 1 ヶ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓の B 細胞及び T 細胞の減少、並びに血清 IgG の減少が臨床曝露量（AUC）の約 3～14 倍に相当する用量で認められた。</u></p> | <p>反復投与毒性試験で胃腸管、骨髄、精巣及び免疫に影響が認められたことから設定した。</p> |
| <p>(2) <u>イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約 9～11 倍に相当する用量で認められた。</u></p> | |
| <p>(3) <u>胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは</u></p> | <p>胚・胎児毒性試験で胎児骨格に影響が認められたことから設定した。</p> |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|------|
| 肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約 3～4 倍及び約 5～6 倍に相当する用量で認められた。 | |

表 1.8.1.3- 1 国内第Ⅲ相試験（試験 16099）で報告された副作用
 （n=83、発現例数 2 例以上又は発現例数 1 例かつ CCDS に記載があるもの）

| 副作用# | 発現例数 | 発現頻度 (%) |
|---|------|----------|
| アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加〔ALT（GPT）上昇〕 | 4 | 4.8 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加〔AST（GOT）上昇〕 | 3 | 3.6 |
| 注射部位紅斑〔注射部位反応〕 | 3 | 3.6 |
| 注射部位疼痛〔注射部位反応〕 | 2 | 2.4 |
| 肝機能異常 | 2 | 2.4 |
| 肝機能検査値上昇〔肝機能異常〕 | 2 | 2.4 |
| 肝酵素上昇〔“ALT（GPT）上昇”、“AST（GOT）上昇”、“ γ -GTP 上昇”及び“A1-P 上昇”を個々に記載〕 | 2 | 2.4 |
| γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加〔 γ -GTP 上昇〕 | 2 | 2.4 |
| 血中アルカリホスファターゼ（A1-P）増加〔A1-P 上昇〕 | 2 | 2.4 |
| 血管痛 | 2 | 2.4 |
| 貧血 | 1 | 1.2 |
| 下痢 | 1 | 1.2 |
| 発熱 | 1 | 1.2 |
| 注射部位静脈炎〔注射部位反応〕 | 1 | 1.2 |
| 四肢不快感 | 1 | 1.2 |
| そう痒性皮疹〔癢痒性皮疹〕 | 1 | 1.2 |

#：副作用名は MedDRA/J 19.1 の基本語で集計した。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 ■年 ■月 ■日開催の医薬品名称専門協議において表 1.9-1 のとおりに決定され、平成 28 年 9 月 30 日付薬生薬審発 0930 第 13 号により通知された。

表 1.9- 1 一般的名称及び化学名 (JAN)

| | |
|-------|---|
| 一般的名称 | [日本名] テジゾリドリン酸エステル [英 名] Tedizolid Phosphate |
| 化学名 | [日本名] リン酸二水素(5 <i>R</i>)-(3-{3-フルオロ-4-[6-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル [英 名] (5 <i>R</i>)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate |

(2) INN

INN を表 1.9-2 に示した。

[Recommended INN: List 66, WHO Drug Information 2011:25(3)]

表 1.9- 2 国際一般的名称及び化学名 (INN)

| | |
|-------|--|
| 一般的名称 | tedizolid |
| 化学名 | (5 <i>R</i>)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one |

添付資料

- 1) 医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0930 第 13 号 (平成 28 年 9 月 30 日)
- 2) Recommended INN: List 66, WHO Drug Information 2011:25(3)

薬生薬審発0930第13号
平成28年9月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

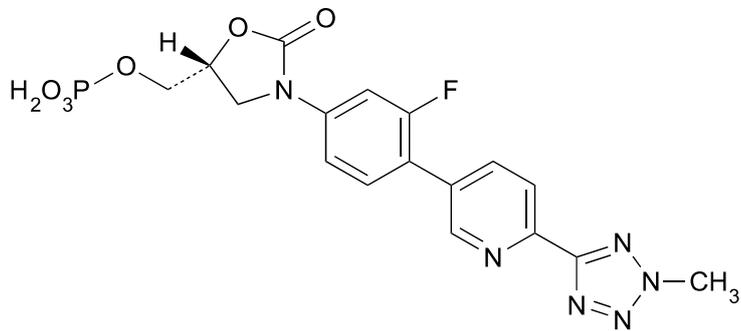
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-4-B12

JAN（日本名）：テジゾリドリン酸エステル

JAN（英名）：Tedizolid Phosphate



$C_{17}H_{16}FN_6O_6P$

リン酸二水素(5*R*)-(3-{3-フルオロ-4-[6-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル

(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

abediterolum

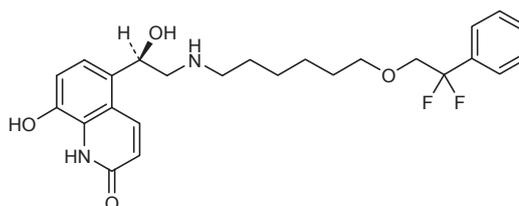
abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one

abéditérol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phényléthoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxyquinoléin-2(1*H*)-one

abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-onaC₂₅H₃₀F₂N₂O₄**adomiparinum natricum**

adomiparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by enzymatic depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa; the majority of the components have a 4-deoxy- α -L-*threo*-hex-4-enopyranuronic acid or its 4-hydroxy saturated derivative at the non-reducing end and a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at the reducing end of their chain; the relative average molecular mass range is 5,500 to 9,000 daltons and a polydispersity of less than 1.5; the degree of sulfation is about 2.6 per disaccharidic unit

adomiparine sodique

sel sodique d'héparine de faible masse moléculaire obtenu par dépolymérisation enzymatique d'héparine de muqueuse intestinale de porc ; la majorité des composants possèdent une structure acide 4-déoxy- α -L-*thréo*-hex-4-énopyranuronique ou son dérivé saturé 4-hydroxylé à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 2-amino-2-désoxy-D-glucopyranose à l'extrémité réductrice de leur chaîne ; la masse moléculaire relative est en moyenne comprise entre 5500 et 9000 et son indice de polymolécularité est inférieure à 1,5 ; le degré de sulfatation est d'environ 2,6 par unité disaccharide.

C₇₄₅₉H₁₁₃₃₈N₁₉₉₂O₂₁₈₈S₆₈ (peptide)

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKTKL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPWGM LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAHYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTO TLHKPILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR 250
 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTL 300
 MDLGQFLFC HISSHQHDMG EAYVKVDSQP EEPQLRMKN EEAEDYDDL 350
 TDSEMDVVRV DDDNSPFSIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
 APDDRSYKSO YLNNGFQRIK RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHESSGLG 450
 PLYLGEVGDG LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRLYSRR LPKGVKHLKD 500
 FPILPGEIFK YKWTVTVEGD PTKSDPRCLT RYYSFVNME RDLASGLIGP 550
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVLFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
 VQLEDPEPQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
 VFFSGYTPKH KMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDYVE DSYEDISAYL LSKNNATEPR SFSQNSRHA 750
 YRVRGEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ 800
 KKTRHYFIAA VERLWDYGMS SSPHLRNRA QSGSVQPFKK VVFQEFDTGS 850
 FTQPLYRGEL NEHLGLLGPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY 900
 EEDQRQGAEP RKNFVKPNET KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD 950
 LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAGRQVT VQEFALFFTI FDETKSWYFT 1000
 ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPLG VMAQDQIRW 1050
 YLLSMGNSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMPSK 1100
 AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ 1150
 YGQWAPKLAR LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLLAPMIIH GIKTQGARQK 1200
 FSSLYISQFI IMYSLDGKKW QTYRGNSTGT LMFVFGNVD SGIKHNINFP 1250
 PIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN SCSMPLGMES KAISDAQITA 1300
 SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV DFQKTMKVTG 1350
 VTTQGVKSLT TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP 1400
 VVNSLDPPLL TRYLRHQPQ WVHQIALRME VLGCEAQDLY 1440

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 153-179 248-329 528-554 630-711 940-966 1007-1011 1129-1277 1282-1434

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Reíduos sulfatados (Y)
 Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-772 Tyr-788

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-41 Asn-239 Asn-918 Asn-1226

talimogenum laherparepvecum #
 talimogene laherparepvec

recombinant replicating *Herpes simplex* type -1 virus vector, with ICP47 and both copies of ICP34.5 genes deleted, expressing human granulocyte macrophage colony stimulating factor (hGM-CSF) in the ICP34.5 loci

talimogène laherparépvec

vecteur viral *Herpes simplex* type 1 répliquant avec délétion du gène ICP47 et des deux copies du gène ICP34.5, exprimant le facteur humain de développement des polynucléaires et des macrophages (hGM-CSF) dans les loci ICP34.5

talimogén laherparepvec

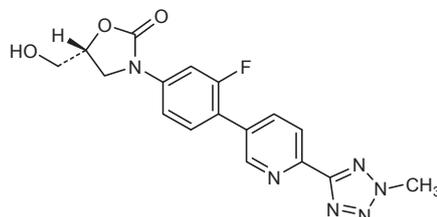
vector virus del *Herpes simplex* tipo-1 replicante recombinante con delección del gen ICP47 y las dos copias del gen ICP34.5, que expresa el factor humano estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (hGM-CSF) in los loci ICP34.5

tedizolidum

tedizolid (5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

tédizolid (5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phényl}-5-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-2-one

tedizolid (5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidina-2-ona

$C_{17}H_{15}FN_6O_3$ **telotristatum**

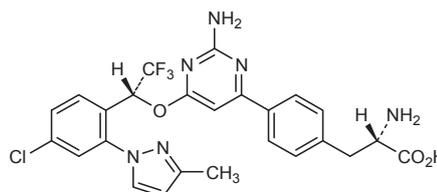
telotristat

4-(2-amino-6-((1*R*-1-[4-chloro-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)-L-phenylalanine

télotristat

4-(2-amino-6-((1*R*)-1-[4-chloro-2-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phényl]-2,2,2-trifluoroéthoxy)pyrimidin-4-yl)-L-phénylalanine

telotristat

4-(2-amino-6-((1*R*-1-[4-cloro-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-L-fenilalanina $C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_3$ **tregalizumabum #**

tregalizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD4 (T cell surface antigen T4/Leu-3, p55)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-454) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-15*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (125-454)], (227-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (80.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; (233-233":236-236")-bisdisulfide dimer

trégalizumab

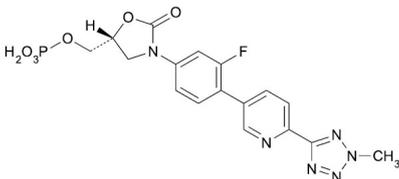
immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD4 (antigène de surface T4/Leu-3 de cellule T, p55)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1(1-454) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-15*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (125-454)], (227-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (80.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; dimère (233-233":236-236")-bisdisulfure

tregalizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD4 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie T4/Leu-3 de célula T, p55)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1(1-454) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-15*06 (77.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.10.15] (1-124) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (125-454)], (227-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (80.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; dimero (233-233":236-236")-bisdisulfuro

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10- 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | テジゾリドリン酸エステル及びその製剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|---------------|---------------|------------|---|-------|-------|------|-------|-------|---|------|-------|-----|---|-------|---|---|-------|-----|------|------|---------------|------|------|-----|-----|----|-------------|------------|---|
| 構造式 |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | <p><適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)</p> <p><適応症> 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、びらん・潰瘍の二次感染</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>錠剤：通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回200mgを経口投与する。</p> <p>注射剤：通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回200mgを1時間かけて点滴静注する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>シベクトロ錠 200mg (1錠中、テジゾリドリン酸エステル 200mg 含有)</p> <p>シベクトロ点滴静注用 200mg (1バイアル中、テジゾリドリン酸エステル 200mg 含有)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>急性：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量(mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス♂♀</td> <td>>2000</td> <td>約 250</td> </tr> <tr> <td>ラット♂</td> <td>>2000</td> <td>約 250</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>2000</td> <td>約 250</td> </tr> <tr> <td>イヌ♂</td> <td>-</td> <td>約 300</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>-</td> <td>約 200</td> </tr> </tbody> </table> <p>-：データなし</p> <p>亜急性：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>10, 30, 100</td> <td>♂30 ♀10</td> <td>♂10～30及び♀10：毒性所見なし ♀30：白血球数・網状赤血球比率・好中球比率↓、MDV・MCHC↑、ALP活性↓、胸腺重量↓、骨髄萎縮(造血細胞↓) ♀100：死亡、衰弱、消瘦、自発運動量↓、眼瞼下垂、体重↓、摂餌量↓、骨髄(造血細胞↓)・胸腺/脾臓/腸間膜リンパ節萎縮、胃腸管粘膜の炎症・びらん・潰瘍・萎縮 ♂100：腹部膨張、BUN↑、胸腺重量↓、B細胞↓・T細胞↑</td> </tr> </tbody> </table> | 概略の致死量(mg/kg) | 経口 | 静脈内 | マウス♂♀ | >2000 | 約 250 | ラット♂ | >2000 | 約 250 | ♀ | 2000 | 約 250 | イヌ♂ | - | 約 300 | ♀ | - | 約 200 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 | 主な所見 | ラット | 4週間 | 経口 | 10, 30, 100 | ♂30 ♀10 | ♂10～30及び♀10：毒性所見なし ♀30：白血球数・網状赤血球比率・好中球比率↓、MDV・MCHC↑、ALP活性↓、胸腺重量↓、骨髄萎縮(造血細胞↓) ♀100：死亡、衰弱、消瘦、自発運動量↓、眼瞼下垂、体重↓、摂餌量↓、骨髄(造血細胞↓)・胸腺/脾臓/腸間膜リンパ節萎縮、胃腸管粘膜の炎症・びらん・潰瘍・萎縮 ♂100：腹部膨張、BUN↑、胸腺重量↓、B細胞↓・T細胞↑ |
| 概略の致死量(mg/kg) | 経口 | 静脈内 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス♂♀ | >2000 | 約 250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット♂ | >2000 | 約 250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ♀ | 2000 | 約 250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| イヌ♂ | - | 約 300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ♀ | - | 約 200 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 4週間 | 経口 | 10, 30, 100 | ♂30 ♀10 | ♂10～30及び♀10：毒性所見なし ♀30：白血球数・網状赤血球比率・好中球比率↓、MDV・MCHC↑、ALP活性↓、胸腺重量↓、骨髄萎縮(造血細胞↓) ♀100：死亡、衰弱、消瘦、自発運動量↓、眼瞼下垂、体重↓、摂餌量↓、骨髄(造血細胞↓)・胸腺/脾臓/腸間膜リンパ節萎縮、胃腸管粘膜の炎症・びらん・潰瘍・萎縮 ♂100：腹部膨張、BUN↑、胸腺重量↓、B細胞↓・T細胞↑ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 毒性（続き） | 亜急性（続き）： | | | | | |
|--------|--|------|------|-------------------------------------|----------------------|---|
| | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 | 主な所見 |
| | ラット | 13週間 | 経口 | ♂:10, 30, 100/600 ♀:3, 10, 30 | ♂30 ♀10 | ♂10~30 及び ♀3~10：毒性所見なし ♀30：死亡，糞量↓，皮膚弛緩症，四肢蒼白，衰弱，体重↓，摂餌量↓，血清アルブミン・総たん白↓，血清BUN↑，胃腸管（壊死・潰瘍等），骨髓（低細胞性），肝臓（肝細胞変性），雌生殖管（卵胞退縮等） ♂100：死亡，糞量↓，皮膚弛緩症，四肢蒼白，衰弱，体重↓，摂餌量↓，血小板数・網状赤血球数↓，血清アルブミン・総たん白↓，ALT・AST・GGT・コレステロール・BUN↑，胃腸管（壊死，潰瘍等），骨髓（低細胞性），肝臓（肝細胞変性），雄腎臓（尿細管硝子滴，尿細管壊死），雄生殖管（精細管変性等） |
| | イヌ | 4週間 | 経口 | 100, 200, 400 | 400 | 100~400：毒性所見なし |
| | イヌ | 13週間 | 経口 | 100, 200, 400 | 400 | 100~400：毒性所見なし |
| | ラット | 4週間 | 静脈内 | ♂:10, 30, 90 ♀:5, 15, 45 | ♂30 ♀15 | ♀5~15 及び ♂10~30：毒性所見なし ♀45：死亡（急速静注に起因） ♂90：死亡（急速静注に起因），体重増加↓ |
| | イヌ | 2週間 | 静脈内 | 50, 100, 200 (半量を1日2回投与) | 全身毒性 100 局所毒性 <50 | 50以上：前後肢腫脹/使用障害，投与部位の浮腫/腫脹・痲痺形成/潰瘍形成/壊死/炎症/出血 200：嘔吐，体重↓，無摂餌，骨髓低細胞性，胃腸管の炎症/粘膜萎縮/潰瘍 |
| 副作用 | MRSA 感染症（皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、83 例中 25 例（30.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 | | | | | |
| | 副作用発現割合 25/83=30.1% | | | | | |
| | 副作用の種類 | | 例数 | | （発現割合） | |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 4 | | (4.8%) | |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 3 | | (3.6%) | |
| | 注射部位紅斑 | | 3 | | (3.6%) | |
| | 注射部位疼痛 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 血管痛 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 2 | | (2.4%) | |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 肝酵素上昇 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 肝機能検査値上昇 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 肝機能異常 | | 2 | | (2.4%) | |
| | 等 | | | | | |
| 会社 | バイエル薬品株式会社 製剤：輸入 | | | | | |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------|---------------------|--|-------------------------|-----|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.S.1.1.1 | 変更なし | Nomenclature / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.1.1#007800157-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.2.1 | 変更なし | Structure / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.1.2#007804387-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.3.1 | 変更なし | General Properties / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.1.3#007804388-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.1.1 | 変更なし | Manufacturer(s) / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.1#007804389-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.1 | 改訂 | Description of Manufacturing Process and Process Controls / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.2#014120037-04 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.1 | 改訂 | Control of Materials / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.3#014220845-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.1 | 削除 | Controls of Critical Steps and Intermediates / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.4#007834910-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.1 | 新規 | Controls of Critical Steps and Intermediates / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.4#015716150-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6.1 | 変更なし | Manufacturing Process Development / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.6#007834912-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.1.1 | 改訂 | Control of Materials / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.2.3#014220845-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.1.2 | 変更なし | Elucidation of Structure and other Characteristics / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.3.1#007834913-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.1 | 変更なし | Impurities / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.3.2#008384647-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.2 | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.7.3#014221727-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.3 | 新規 | Risk Assessment of Elemental Impurities / Tedizolid phosphate drug substance | S.3.2.05#016063190-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.1.1 | 改訂 | Specification / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.4.1#014120038-04 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.1 | 改訂 | Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.4.2#014243132-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------|---------------------|--|-------------------------|-------|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.S.4.3.1 | 変更なし | Elucidation of Structure and other Characteristics / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.3.1#007834913-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.2 | 改訂 | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance HPLC Method for Identity, Assay, and Impurities of Tedizolid Phosphate (■■■■■ and Drug Substance) TR701-■■.■■ | M3.2.S.4.3#008200202-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.3 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance ICP-OES Method for Heavy Metals Content in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008199608-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.4 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance GF-AAS for Palladium Content in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008199604-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.5 | 変更なし | Validation of Test for Assay and Impurities / Tedizolid phosphate drug substance | S.4.3.01#014480626-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | バイエル薬品 | 国内 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.6 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance GC Method for Residual Solvents in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008199609-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.7 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance GC Method for Residual ■■■■ and ■■■■ in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008200208-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.8 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance ■■■■ Method for Residual ■■■■ in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008200205-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.9 | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate drug substance Particle Size by Laser Diffraction in Tedizolid Phosphate (TR701-■■.■■) | M3.2.S.4.3#008199606-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.4.1 | 改訂 | Batch Analyses / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.4.4#014221190-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|----------------|---------------------|---|-------------------------|-------|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.S.4.5.1 | 改訂 | Justification of Specification / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.4.5#014242583-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5.2 | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.7.3#014221727-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.5.1 | 改訂 | Specification and Testing of Reference Standard / Tedizolid phosphate drug substance | S.5.06#014445221-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.5.2 | 改訂 | Specification and Testing of Reference Standard - Impurities / Tedizolid phosphate drug substance | S.5.07#014445222-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.6.1 | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.6#007804563-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.1.1 | 変更なし | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.7.1#014221197-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3.1 | 変更なし | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.7.1#014221197-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3.2 | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate drug substance | M3.2.S.7.3#014221727-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3.3 | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate drug substance stability testing procedure HPLC ■■■■■ | M3.2.S.7.3#008330451-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3.4 | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate drug substance validation of stability testing procedure HPLC ■■■■■ (TR-701-■■.■■) | M3.2.S.7.3#008330452-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.1 [錠剤] | 変更なし | Description and Composition of the Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.1#014165547-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.2 [錠剤] | 改訂 | Specification / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg Excipients | M3.2.P.4.1#014204568-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----------------------|------------------|---|-------------------------|-----|--------|--------|-----|-------|-----------|
| 3.2.P.1.3 [錠剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.7#007874890-04 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.1.1.1 [錠剤] | 変更なし | Components of the Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.1#007950551-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.1.2.1 [錠剤] | 変更なし | Components of the Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.1#007950551-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.1.1 [錠剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.2#008407168-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.2.1 [錠剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.2#008407168-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.3.1 [錠剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.2#008407168-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.3.1 [錠剤] | 変更なし | Manufacturing Process Development / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.3#008407164-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.1 [錠剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.4#007950552-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.2 [錠剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.7#007874890-04 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.1 [錠剤] | 変更なし | Microbiological Attributes / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.5#008407165-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.2 [錠剤] | 改訂 | Specification(s) / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.1#014116629-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.3 [錠剤] | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.8.3#014243134-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---------------------|------------------|---|--------------------------|-------|--------|--------|-----|-------|-----------|
| 3.2.P.3.1.1 [錠剤] | 改訂 | Manufacturer / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.3.1#014165546-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.2.1 [錠剤] | 変更なし | Batch Formula / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.3.2#007809934-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.1 [錠剤] | 改訂 | Description of Manufacturing Process and Process Controls / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.3.3#014482977-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4.1 [錠剤] | 変更なし | Manufacturing Process Development / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.3#008407164-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4.2 [錠剤] | 改訂 | Description of Manufacturing Process and Process Controls / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.3.3#014482977-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5.1 [錠剤] | 変更なし | Process Validation and/or Evaluation / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.3.5#007874573-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.1 [錠剤] | 改訂 | Specification / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg Excipients | M3.2.P.4.1#014204568-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.2 [錠剤] | 変更なし | Description and Composition of the Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.1#014165547-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.3 [錠剤] | 変更なし | Specification / ■■■■■■excipient ■■■■■■ | M3.2.P.4.1#008446052-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2.1 [錠剤] | 改訂 | Specification / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg Excipients | M3.2.P.4.1#014204568-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2.2 [錠剤] | 変更なし | Analytical Procedures / ■■■■■■excipient ■■■■■■ | M3.2.P.4.2#014453022-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.4.1 [錠剤] | 変更なし | Justification of Specification / ■■■■■■excipient ■■■■■■ | M3.2.P.4.4#008406799-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.5.1 [錠剤] | 変更なし | TSE Assessment / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.A.2.01#008406802-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|---------------------|---------------------|--|-------------------------|-------|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.P.5.1.1 [錠剤] | 改訂 | Specification(s) / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.1#014116629-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.2 [錠剤] | 変更なし | Analytical Procedures / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.2#014116626-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.1 [錠剤] | 変更なし | Analytical Procedures / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.2#014116626-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.2 [錠剤] | 改訂 | Specification(s) / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.1#014116629-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.1 [錠剤] | 変更なし | Validation of Test for Identity / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg TR701 Identity (FT-IR) | P.5.3.04#014243135-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.2 [錠剤] | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg / TR701-■■■■ Identity, Assay, Impurities, Uniformity of Dosage Units | M3.2.P.5.3#007899810-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.3 [錠剤] | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg / TR701-■■■■ Dissolution | M3.2.P.5.3#007874887-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.4 [錠剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.2#008407168-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.5 [錠剤] | 変更なし | Manufacturing Process Development / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.2.3#008407164-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.1 [錠剤] | 改訂 | Batch Analyses / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.4#014241997-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.1 [錠剤] | 変更なし | Characterisation of Impurities / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.5#007874889-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.2 [錠剤] | 新規 | Risk Assessment of Elemental Impurities / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | P.5.5.05#016063858-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6.1 [錠剤] | 改訂 | Justification of Specifications / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.5.6#014242579-02 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------------------|------------------|--|-------------------------|-----|--------|--------|-----|-------|-----------|
| 3.2.P.6.1 [錠剤] | 変更なし | Reference Standards or Materials / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.6#007810403-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.7.1 [錠剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.7#007874890-04 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.1 [錠剤] | 改訂 | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.8.1#014116630-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2.1 [錠剤] | 変更なし | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.8.2#007928169-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.1 [錠剤] | 改訂 | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.8.1#014116630-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.2 [錠剤] | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.P.8.3#014243134-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.3 [錠剤] | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg Stability Testing Procedure HPLC | M3.2.P.8.3#008451797-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.4 [錠剤] | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg Validation of Stability Testing Procedure HPLC (TR 701- | M3.2.P.8.3#008451798-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.1 [注射剤] | 削除 | Description and Composition of the Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.1#011960949-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.1 [注射剤] | 新規 | Description and Composition of the Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.1#007840486-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.1.1.1 [注射剤] | 変更なし | Components of the Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.1#007950251-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.1.2.1 [注射剤] | 変更なし | Components of the Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.1#007950251-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.1.1 [注射剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.2#014114325-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|------------------------|---------------------|---|-------------------------|-----|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.P.2.2.2.1 [注射剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.2#014114325-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.3.1 [注射剤] | 変更なし | Drug Product / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.2#014114325-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.3.1 [注射剤] | 変更なし | Manufacturing Process Development / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.3#014115966-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.1 [注射剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.4#014115148-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.1 [注射剤] | 変更なし | Microbiological Attributes / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.5#008458066-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.2 [注射剤] | 改訂 | Batch Analyses / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.4#014115474-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.3 [注射剤] | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.8.3#014250352-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.6.1 [注射剤] | 変更なし | Compatibility / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.2.6#007950256-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.1.1 [注射剤] | 改訂 | Manufacturer / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.3.1#014454574-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.2.1 [注射剤] | 変更なし | Batch Formula / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.3.2#007806994-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.1 [注射剤] | 変更なし | Description of Manufacturing Process and Process Controls / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.3.3#014497518-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4.1 [注射剤] | 変更なし | Controls of Critical Steps and Intermediates / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.3.4#007840489-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5.1 [注射剤] | 変更なし | Process Validation and/or Evaluation / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.3.5#007840490-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.1 [注射剤] | 変更なし | Specification / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection Excipients | M3.2.P.4.1#007877378-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----------------------|------------------|--|--------------------------|-----|--------|--------|-----|-------|-----------|
| 3.2.P.4.2.1 [注射剤] | 変更なし | Specification / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection Excipients | M3.2.P.4.1#007877378-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2.2 [注射剤] | 変更なし | Analytical Procedures / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection Excipients | M3.2.P.4.2#007877380-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.5.1 [注射剤] | 変更なし | TSE Assessment / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.A.2.01#008451799-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.1 [注射剤] | 改訂 | Specification(s) / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.1#014115152-03 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.1 [注射剤] | 改訂 | Analytical Procedures / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.2#014252128-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.1 [注射剤] | 変更なし | Validation of Test for Identity / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection TR701 Identity (FT-IR) | P.5.3.04#014114053-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.2 [注射剤] | 変更なし | Validation of Analytical Procedures / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection / TR701-Identity, Assay and Degradation Products | M3.2.P.5.3#007899535-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.1 [注射剤] | 改訂 | Batch Analyses / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.4#014115474-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.1 [注射剤] | 変更なし | Characterisation of Impurities / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.5#008475589-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.2 [注射剤] | 新規 | Risk Assessment of Elemental Impurities / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | P.5.5.05#016064336-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6.1 [注射剤] | 改訂 | Justification of Specifications / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.5.6#014249864-02 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.6.1 [注射剤] | 変更なし | Reference Standards or Materials / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.6#007807442-01 | | | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回 (0000) 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|----------------------|---------------------|--|--------------------------|-------|--------|--------|-----|-------|------------|
| 3.2.P.7.1 [注射剤] | 変更なし | Container Closure System / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.7#014116332-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.1 [注射剤] | 変更なし | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.8.1#014249862-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2.1 [注射剤] | 変更なし | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.8.2#007928170-04 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.1 [注射剤] | 変更なし | Stability Summary and Conclusion / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.8.1#014249862-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.2 [注射剤] | 改訂 | Stability Data / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.P.8.3#014250352-03 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.3 [注射剤] | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection Stability Testing Procedure HPLC ■■■■■■■■■■ | M3.2.P.8.3#008488723-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.4 [注射剤] | 変更なし | Stability Data / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection Validation of Stability Testing Procedure HPLC ■■■■■■■■■■ (TR701-■■■■■) | M3.2.P.8.3#008488724-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.1 | 変更なし | TSE Assessment / Tedizolid phosphate film-coated tablet 200 mg | M3.2.A.2.01#008406802-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2 | 変更なし | TSE Assessment / Tedizolid phosphate lyophilized powder 200 mg for injection | M3.2.A.2.01#008451799-01 | ■■■■■ | ■■.■■ | Bayer社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|---|-------------------------|------|------------|---|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.1.8 | In Vitro Activity Profile of TR-700 (Torezolid) and Comparators Against Target Pathogens from the US and Europe | R-9206/MCR-11-0701-016 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.9 | Activity of TR-700 Against Vancomycin-Susceptible and -Resistant Staphylococcus aureus Isolates | R-9210/PHA-08-0701-017 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.10 | Study of TR-700, a Novel Oxazolidinone, Tested Against Gram-positive Species Isolates Having Well-Characterized Resistances to Linezolid | R-9212/PHA-08-0701-006 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.11 | TR-700 In Vitro Activity Against Saureus with cfr-mediated Resistance to Linezolid | R-9253/PHA-09-0701-025 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Spain | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.12 | In Vitro Activity of Tedizolid (TR-700) Against Clinically Relevant Gram-Negative Pathogens | R-9204/MCR-12-0701-057 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■ USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.13 | In Vitro Antibacterial Activity of DA-7157 | R-9199/PHA-07-0701-044A | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.14 | Comparison of In Vitro Activity of Torezolid (TR-700) Versus Linezolid Against 3 Chlamydia | R-9203/PHA-09-0701-024 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.15 | In vitro antibacterial activities of DA-7157 (formerly DA-70157, parent drug of DA-7218) against Mycoplasma pneumoniae and Legionella pneumophila | R-9200/PHA-07-0701-045 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|--|-------------------------|-----|--------|--|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.1.16 | The Activity of TR-700, a Novel Oxazolidinone Antibacterial Agent, Against Multiple Clinical Isolates of the Anaerobic Bacterium Clostridium difficile | R-9201/PHA-08-0701-033 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.17 | In vitro Activity of Torezolid (TR-700) against N. gonorrhoeae | R-9202/PHA-09-0701-018 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.18 | In Vitro Activity of Tedizolid (TR-700) Against Staphylococcus aureus and Enterococcus spp. with Characterized Resistance Mechanisms | R-9227/PHA-13-0701-084 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.19 | Inhibition of protein synthesis by DA-7157 determined by the in vitro coupled transcription and translation assay system | R-9216/PHA-07-0701-039 | | | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.20 | Effect of TR700 on Staphylococcus aureus Macromolecular Synthesis using Metabolic Labeling | R-9217/PHA-08-0701-034 | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.21 | Effect of TR-700 and TR-701 on Rat Heart Mitochondrial Protein Synthesis | R-9030/SPH-08-0701-028 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.22 | Time-Kill Kinetics of DA-7157 | R-9218/PHA-07-0701-060 | | | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.23 | In vitro and in vivo Time-Kill Study of TR-701 in Mice | R-9220/PHA-09-0701-017A | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|--|-------------------------|-----|--------|--|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.1.31 | In Vitro Activity of Tedizolid (TR-700) Against <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Enterococcus</i> spp. with Characterized Resistance Mechanisms | R-9237/PHA-08-0701-015 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.32 | Antibacterial Activities of Tedizolid in Combination with Antibiotics Used to Treat Gram-Negative Infections, Determined by Checkerboard Methods | R-9238/CPH-12-0701-052A | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.33 | In Vitro Evaluation of the Antibacterial Activity of TR-700 in Combination with Antifungal Agents | R-9239/PHA-08-0701-023 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.34 | Postantibiotic effects of DA-7157 | R-9240/PHA-07-0701-061 | | | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.35 | In Vitro Activity of TR-700 Against PVL-Negative and PVL-Positive <i>Staphylococcus aureus</i> | R-9241/PHA-08-0701-010 | | | USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.36 | The Effect of Serum on the In Vitro Antibacterial Activity of TR-700 and TR-701 | R-9252/PHA-09-0701-011 | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.37 | In vitro Time-Kill Kinetics of Tedizolid versus <i>Staphylococcus aureus</i> with 50% Human Serum | R-9221/CPH-12-0701-051 | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.38 | Antimicrobial Activity of TR-700 Metabolites | R-9196/PHA-12-0701-055 | | | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|---|---|----------------|--------|---|-----|---|-----------|
| 4.2.1.1.47 | Comparative Activities of TR-700 (Torezolid) against Staphylococcal Blood Isolates Collected in Spain | Betriu C, Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54, 2212-2215. | Betriu C | - | Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54, 2212-2215. | 参考資料 |
| 4.2.1.1.48 | Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci | Livermore DM, J Antimicrob Chemother, 2009, 63, 713-715 | Livermore DM | - | Health Protection Agency Centre for Infections, London, UK | 海外 | J Antimicrob Chemother, 2009, 63, 713-715 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.49 | In Vitro Activities of DA-7157 and DA-7218 against Mycobacterium tuberculosis and Nocardia brasiliensis | Vera-Cabrera L Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50, 3170-3172 | Vera-Cabrera L | - | Hospital Universitario José E. González, Monterrey, Mexico | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50, 3170-3172 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.50 | Cellular pharmacokinetics and intracellular activity of torezolid (TR-700): studies with human macrophage (THP-1) and endothelial (HUVEC) cell lines | Lemaire S, J Antimicrob Chemother. 2009, 64, 1035-1043 | Lemaire S | - | Unité de Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium | 海外 | J Antimicrob Chemother. 2009, 64, 1035-1043 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.51 | Novel Ribosomal Mutations in Staphylococcus aureus Strains Identified through Selection with the Oxazolidinones Linezolid and Torezolid (TR-700) | Locke JB, Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53, 5265-5274. | Locke JB | - | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53, 5265-5274. | 参考資料 |
| 4.2.1.1.52 | Structure-Activity Relationships of Diverse Oxazolidinones for Linezolid-Resistant Staphylococcus aureus Strains Possessing the cfr Methyltransferase Gene or Ribosomal Mutations | Locke JB, Antimicrob Agents Chemother 2010, 54, 5337-5343 | Locke JB | - | Trius Therapeutics, San Diego, CA, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2010, 54, 5337-5343 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.53 | Antivirulence Potential of TR-700 and Clindamycin on Clinical Isolates of Staphylococcus aureus Producing Phenol-Soluble Modulins | Yamaki J, Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55, 4432-4435 | Yamaki J | - | University of Southern California, CA, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55, 4432-4435 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|--|---|------------|--------|--|-----|---|-----------|
| 4.2.1.1.54 | Activity of Tedizolid (TR-700) against Well-Characterized Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains of Diverse Epidemiological Origins | Thomson KS, Antimicrob Agents Chemother 2013, 57, 2892-2895 | Thomson KS | - | Creighton University, Omaha, NE, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2013, 57, 2892-2895 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.55 | In Vivo Pharmacodynamics of Torezolid Phosphate (TR-701), a New Oxazolidinone Antibiotic, against Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains in a Mouse Thigh Infection Model | Louie A, Antimicrob Agents Chemother 2011, 55, 3453-3460 | Louie A | - | Ordway Research Institute, Albany, NY, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2011, 55, 3453-3460 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.56 | Comparative Efficacies of Human Simulated Exposures of Tedizolid and Linezolid against Staphylococcus aureus in the Murine Thigh Infection Model | Keel RA, Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 4403-4407 | Keel RA | - | California Northstate College of Pharmacy, Rancho Cordova, CA, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 4403-4407 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.57 | Impact of Granulocytes on the Antimicrobial Effect of Tedizolid in a Mouse Thigh Infection Model | Drusano GL, Antimicrob Agents Chemother 2011, 55, 5300-5305 | Drusano GL | - | Ordway Research Institute, Albany, NY, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2011, 55, 5300-5305 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.58 | Activity of Tedizolid Phosphate (TR-701) in Murine Models of Infection with Penicillin-Resistant and Penicillin-Sensitive Streptococcus pneumoniae | Choi S, Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 4713-4717 | Choi S | - | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 4713-4717 | 参考資料 |
| 4.2.1.1.59 | Comparative In Vivo Efficacies of Epithelial Lining Fluid Exposures of Tedizolid, Linezolid, and Vancomycin for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a Mouse Pneumonia Model | Tessier PR, Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 2342-2346 | Tessier PR | - | Hartford Hospital, Hartford, CT, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 2342-2346 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|---|---|----------|--------|--|-----|---|-----------|
| 4.2.1.1.60 | Comparative Pharmacodynamics of the New Oxazolidinone Tedizolid Phosphate and Linezolid in a Neutropenic Murine Staphylococcus aureus Pneumonia Model | Lepak AJ Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 5916-5922 | Lepak AJ | - | University of Wisconsin, Madison, WI, USA | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2012, 56, 5916-5922 | 参考資料 |
| 4.2.1.2.1 | Selectivity and Specificity of TR-700 in Radioligand Binding and Biochemical Assays | R-9084/SPH-07-0701-040 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ Taiwan | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.2.2 | In Vitro Determination of IC50 Values for TR-700 Versus Monamine Oxidase A and Monamine Oxidase B | R-9085/SPH-07-0701-015A | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ Taiwan | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.2.3 | In Vitro Pharmacology: MAO Receptor Binding and Enzyme Assays - Study of TR701, TR700 and LZD - | R-9086/SPH-08-0701-011A | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ France | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.2.4 | In Vitro Pharmacology: MAO Receptor Binding and Enzyme Assays - Study of TR701, TR700 and LZD - | R-9087/PHA-12-0701-030 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ France | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.2.5 | Improvement of MAO-B Reversibility Assay and Testing of Reversible / Irreversible Inhibitors | R-9098/SPH-12-0701-061 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ France | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.1 | Study on the effects of DA-7218 on body temperature in ICR mice | R-9059/SPH-07-0701-074 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.2 | Study on the effects of DA-7218 on spontaneous locomotor activity in ICR mice | R-9049/SPH-07-0701-019 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.3 | Study on the effects of DA-7218 on motor coordination in ICR mice | R-9048/SPH-07-0701-020 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|--|-------------------------|------------------|------------|-----------------------------------|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.3.4 | Study on the effects of DA-7218 on hexobarbital induced hypnosis in ICR mice | R-9050/SPH-07-0701-068 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.5 | Study on the effects of DA-7218 on electroshock-induced convulsion in ICR mice | R-9066/SPH-07-0701-073 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.6 | Study on the effects of DA-7218 on convulsion induced by pentylenetetrazole in ICR mice | R-9067/SPH-07-0701-071 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.7 | Study on the effects of DA-7218 on convulsion induced by strychnine in ICR mice | R-9068/SPH-07-0701-072 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.8 | Study on the effects of DA-7218 on analgesia using hotplate in ICR mice | R-9069/SPH-07-0701-070 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.9 | Study on the effects of DA-7218 on analgesia using acetic acid in ICR mice | R-9070/SPH-07-0701-069 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.10 | Evaluation of Trius compound TR-701 FA against known MAO inhibitors and an SSRI on head twitch behavior and monoamine content in mouse brain | R-9074/PHA-12-0701-031A | ■■■■■■■■■■ ■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.11 | Study on the effects of DA-7218 on general behavior in rats | R-9075/SPH-07-0701-018 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.12 | Study on the effects of DA-7218 on hERG channel expressed in CHO cells | R-9076/SPH-07-0701-083 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|---|------------------------|-------|--------------|--|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.3.13 | DA-7157 Effects on hERG tail current recorded from stably transfected HEK-293 cells | R-9077/SPH-07-0701-067 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ England | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.14 | Study on the effects of DA-7218 on isolated rat heart | R-9078/SPH-07-0701-080 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.15 | Study on the effects of DA-7157 on isolated rat heart | R-9065/SPH-07-0701-081 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.16 | Effect of TR-701 in Combination with Tyramine on In Vivo Cardiovascular Function in Rats | R-9064/SPH-07-0701-016 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Taiwan | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.17 | TR-701: Tyramine Challenge Assay in Conscious, Radiotelemetry-Instrumented Male Sprague-Dawley Rats | R-9063/SPH-08-0701-008 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.18 | Study on the effects of DA-7218 on blood pressure, heart rate and ECG in dogs using a radiotelemetry system | R-9062/SPH-07-0701-017 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.19 | Study on the effects of DA-7218 on respiration rate and respiration volume in rats | R-9061/SPH-07-0701-075 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.20 | Study on the effects of DA-7218 on renal function in rats | R-9060/SPH-07-0701-078 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.21 | Study on the effects of DA-7218 on gastrointestinal transport in ICR mice | R-9057/SPH-07-0701-076 | ■■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|---|------------------------|------|--------------|---|-----|-------|-----------|
| 4.2.1.3.22 | Study on the effects of DA-7218 on gastric secretion in rats | R-9058/SPH-07-0701-077 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.23 | Study on the effects of DA-7218 on the isolated guinea pig ileum | R-9054/SPH-07-0701-079 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.24 | Study on the effects of DA-7157 on isolated guinea pig ileum | R-9055/SPH-07-0701-082 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.1 | Analytical method validation of DA-7157 in mice plasma using LC/MS/MS | R-9107/PDM-07-0701-059 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.2.1.2 | Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of TR-700 and TR-701FA in K3EDTA Mouse Plasma | R-9106/BAN-10-0701-007 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.3 | Method Validation of DA-7157 (an active metabolite of DA-7218) in the rat plasma using LC/MS/MS | R-9105/PDM-07-0701-036 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.4 | Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of TR-700 and TR-701 in K3EDTA Rat Plasma | R-9113/BAN-08-0701-059 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.5 | Partial Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of TR-701 FA and TR 700 in K3EDTA Rat Plasma | R-9111/BAN-12-0701-043 | ■■■■ | ■■■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----------|---|--------------------------|-----|--------|---|-----|-------|-----------|
| 4.2.2.3.7 | Tedizolid (TR-700): An In-Vitro Non-GLP Rabbit and Monkey Plasma Protein Binding Assessment | R-11281 | | | Cubist Pharmaceuticals, Inc. Lexington, MA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.8 | Study of the Cellular Uptake and Subcellular Distribution of the Oxazolidinone Tedizolid in Murine J774 Macrophages: Lack of Association with Mitochondria | R-9127/PDM-13-0701-082 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.1 | Assessment of Systemic Exposure to TR-700 Enantiomers after Single-Dose Oral Administration of TR-701 FA to Sprague Dawley Rats | R-9126/PDM-13-0701-083 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.2 | [14C]BAY 1192631/TR-701 FA: Excretion of Radioactivity in the Intact and Bile Duct-Cannulated Rat, Enterohepatic Recirculation, and Biotransformation Following Single Intravenous or Oral Administration | PH-38986/KINM 140110-MAN | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.3 | In Vitro Metabolic Stability of TR-701 and TR-700 | R-9131/PDM-07-0701-028 | | | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.2.4.4 | Metabolic Stability of TR-701 and Formation of TR-700 Using a Rat Liver S9 Fraction | R-9132/PDM-09-0701-010 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.5 | Identification of Human Sulfotranferase (SULT) Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of Tedizolid | R-11274/CPH-14-0701-104 | | | Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.6 | Inhibitory effect of DA-7218 and DA-7157 on CYP450s using the cocktail probe substrates. | R-9150/PDM-07-0701-034 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------|--|------------------------|------|------------|--|-----|-------|-----------|
| 4.2.2.7.9 | Assessment of TR-701 FA as a Potential Inhibitor of Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport | R-9154/CPH-12-0701-065 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.10 | Evaluation of Tedizolid as an Inhibitor of Human Renal Transporters MATE1 and MATE2K | R-11890 | ■■■■ | ■■.■■ | Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.1 | A single oral dose toxicity study of DA-7218 in mice | TOX-07-0701-007 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.2 | A single oral dose toxicity study of DA-7218 in rats | TOX-07-0701-008 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.3 | A single oral dose toxicity study of DA-7218 in mice | TOX-07-0701-009 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.4 | A single dose intravenous toxicity study of DA-7218 in rats | TOX-07-0701-010 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.5 | An Escalating-Dose Intravenous (Slow Push) Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of TR-701 in Beagle Dogs | R-8998/TOX-08-0701-018 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.1 | 2-Week Oral Dose Finding Study of DA-7218 in Rats | TOX-07-0701-011 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----------|--|--|------|------------|-----------------------------------|-----|-------|-----------|
| 4.2.3.2.2 | 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of DA-7218 in Rats | R-9004/TOX-07-0701-014A | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.3 | A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of TR 701 FA in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period | R-9010/TOX-11-0701-027 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.4 | A 1-, 3-, 6-, and 9-Month Oral (Gavage) Neurotoxicity Study of TR-701 FA in Long Evans Rats with a 3-Month Recovery Period | R-9011/TOX-11-0701-028 (Amendment 12 Jan. 2014) | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.5 | Repeated Dose 4-week Oral Toxicity Study of DA-7218 in Beagle dogs (DRF) | TOX-07-0701-012 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.6 | Repeated Dose 4-week Oral Toxicity Study of DA-7218 in Beagle dogs | R-9013/TOX-07-0701-013A | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.7 | A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of TR 701 FA in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period | R-9014/TOX-11-0701-026 (Amendment 12 Jan. 2014) | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.8 | A 14-Day Intravenous (Injection) Toxicity Study of TR-701 in Sprague Dawley Rats | TOX-08-0701-005 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------|--|------------------------|------------|------------|---------------------|-----|-------|-----------|
| 4.2.3.2.9 | A 28-Day Intravenous (Injection) Toxicity Study of TR-701 with a 28-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats | R-9007/TOX-08-0701-009 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.10 | A 14-Day Comparative Toxicity Study between an Intravenous (Slow Push) Injection and a 60-Minute Intravenous Infusion of TR-701 in Sprague Dawley Rats | TOX-08-0701-024 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.11 | A Comparative Oral (GAVAGE) and 60-minute Intravenous Infusion Toxicity Study in Female Sprague Dawley Rats of TR-701 FA and Linezolid | R-9001/TOX-09-0701-002 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.12 | A 14-Day (Twice-Daily) Intravenous 30-Minute Infusion Toxicity Study of TR-701 in Beagle Dogs | R-9006/TOX-08-0701-019 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.1 | DA-7157: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method | TOX-07-0701-005 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.2 | DA-7218: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method | TOX-07-0701-001 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.3 | DA-7157 : In Vitro Chromosome Aberration Test Using Cultured Chinese Hamster Lung (CHL) Cells | TOX-07-0701-086 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.4 | DA-7218 :In Vitro Chromosome Aberration Test Using Cultured Chinese Hamster Lung (CHL) Cells | TOX-07-0701-021 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------|--|-----------------|------|------------|---|-----|-------|-----------|
| 4.2.3.3.1.5 | DA-7157 IN VITRO MUTATION TEST USING MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS | TOX-07-0701-089 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■England | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2.1 | DA-7218: Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of Male ICR Mice | TOX-07-0701-084 | ■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2.2 | DA-7218: Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of Female ICR Mice | TOX-07-0701-085 | ■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2.3 | DA-7157 : Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of Male ICR Mice | TOX-07-0701-022 | ■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2.4 | DA-7157 : Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of Female ICR Mice | TOX-07-0701-087 | ■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2.5 | DA-7218 IN VIVO DNA REPAIR (UDS) TEST USING RAT HEPATOCYTES AMENDED FINAL REPORT | TOX-07-0701-090 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■England | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.5.1.1 | STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION OF TR-701FA IN RATS | TOX-08-0701-026 | ■■■■ | ■■.■■■■.■■ | ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------|---|-----------------|-----|--------|---------------------------------------|-----|-------|-----------|
| 4.2.3.6.1 | A 7-Day Intravenous (10-Minute) Infusion Vascular Irritation Study of TR-701 FA in Male Sprague Dawley Rats | TOX-10-0701-002 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.6.2 | A 7-DAY INTRAVENOUS (120-MINUTE) INFUSION VASCULAR IRRITATION STUDY IN SPRAGUE DAWLEY RATS WITH TR-701FA | TOX-09-0701-006 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.6.3 | A 7-DAY INTRAVENOUS (60- OR 120-MINUTE) INFUSION VASCULAR IRRITATION STUDY OF TR-701FA IN BEAGLE DOGS | TOX-09-0701-001 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.6.4 | Acute Perivascular, Intramuscular and Subcutaneous Irritation Study of TR-701 FA in Rabbits | TOX-12-0701-058 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.2.1 | 1st Revised Final Report of Report PH-37334 Subacute Oral Immunotoxicity Study in Sprague Dawley Rats (4 Weeks Administration by Gavage) | PH-37334 | | | Bayer Pharma AG Wuppertal, Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.1 | A 14-Day Intravenous (Bolus) Toxicity Study of Bis Impurity GFE in Female Sprague Dawley Rats | TOX-10-0701-001 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.2 | A 14-Day Intravenous (Bolus) Injection Impurity Safety Qualification Study in Sprague Dawley Rats | TOX-13-0701-075 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.3 | In Silico Mutagenicity Evaluation of Tedizolid and Related Impurities | TOX-13-0701-077 | | | US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------|--|--|----------------|--------|--------|-----|--|-----------|
| 4.2.3.7.6.4 | MULTICASE STRUCTURE - MUTAGENICITY ASSESSMENT | TOX-12-0701-047 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.7.6.5 | INTERMEDIATE 6 REFERENCE STANDARD SALMONELLA-E. COLI/MAMMALIAN MICROsome REVERSE MUTATION ASSAY | TOX-11-0701-015 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.6 | Bacterial Reverse Mutation Assay | TOX-13-0701-078 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.7 | SALMONELLA - E. COLI / MAMMALIAN MICROsome REVERSE MUTATION ASSAY | TOX-12-0701-036 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.8 | Salmonella - E. COLI / MAMMALIAN MICROsome REVERSE MUTATION ASSAY | TOX-12-0701-035 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.1 | Single Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of TR-701 FA on Eyes and Skin in Pigmented Rats | TOX-10-0701-011 | | | | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.2 | An Escalating-Dose Oral (Gavage) Tolerability and Toxicokinetic Study of TR-701 FA in Beagle Dogs | R-9046/TOX-11-0701-024 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.3.1 | Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents | Shinabarger DL, Exp Opin Invest Drugs 1999:8:1195-1202 | Shinabarger DL | - | - | 海外 | Exp Opin Invest Drugs 1999:8:1195-1202 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--------|---|--|----------------|--------|--------|-----|---|-----------|
| 4.3.2 | The Site of Action of Oxazolidinone Antibiotics in Living Bacteria and in Human Mitochondria | Leach KL, et al. Molecular Cell, 2007:26:393-402 | Leach KL | - | - | 海外 | Molecular Cell, 2007:26:393-402 | - |
| 4.3.3 | Crystal Structure of the Oxazolidinone Antibiotic Linezolid Bound to the 50S Ribosomal Subunit | Ippolito JA et al. J Med Chem 2008:51:3353-3356 | Ippolito JA | - | - | 海外 | J Med Chem 2008:51:3353-3356 | - |
| 4.3.4 | The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning | Wilson DN, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008:105:13339-13344 | Wilson DN | - | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA 2008:105:13339-13344 | - |
| 4.3.5 | The oxazolidinones: past, present, and future | Shaw KJ, et al. Ann N Y Acad Sci 2011:1241:48-70 | Shaw KJ | - | - | 海外 | Ann N Y Acad Sci 2011:1241:48-70 | - |
| 4.3.6 | Oxazolidinone Structure-Activity Relationships Leading to Linezolid | Barbachyn MR, et al. Angew Chem Int Ed 2003:42:2010-2023 | Barbachyn MR | - | - | 海外 | Angew Chem Int Ed 2003:42:2010-2023 | - |
| 4.3.7 | Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. | Shinabarger DL, et al. Antimicrob Agents Chemother 1997:41:2132-2136 | Shinabarger DL | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 1997:41:2132-2136 | - |
| 4.3.8 | Inhibition of Mammalian Mitochondrial Protein Synthesis by Oxazolidinones | McKee EE, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006:50:2042-2049 | McKee EE | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2006:50:2042-2049 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--------|--|---|---------------|--------|--------|-----|--|-----------|
| 4.3.9 | Isolation and incubation conditions to study heart mitochondrial protein synthesis | McKee EE, et al. Am J Physiol 1990:258:E492-E502 | McKee EE | - | - | 海外 | Am J Physiol 1990:258:E492-E502 | - |
| 4.3.10 | Cellular pharmacodynamics and Pharmacokinetics of antibiotics: Current views and perspectives | Van Bambeke F, et al. Curr Opin Drug Discov Devel 2006:9:218-230 | Van Bambeke F | - | - | 海外 | Curr Opin Drug Discov Devel 2006:9:218-230 | - |
| 4.3.11 | Uptake and Intracellular Activity of Linezolid in Human Phagocytes and Nonphagocytic Cells | Pascual A, et al. Antimicrob Agents Chemother 2002:46::4013-4015 | Pascual A | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2002:46::4013-4015 | - |
| 4.3.12 | Antimicrobial Combinations | Pillai SK, 5th Edition Antibiotics laboratory Medicine 2005_365-440 | Pillai SK | - | - | 海外 | 5th Edition Antibiotics laboratory Medicine 2005_365-440 | - |
| 4.3.13 | Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them | Odds FC, J Antimicrob Chemother 2003:52:1 | Odds FC | - | - | 海外 | J Antimicrob Chemother 2003:52:1 | - |
| 4.3.14 | Distinguishing On-Target versus Off-Target Activity in Early Antibacterial Drug Discovery Using a Macromolecular Synthesis Assay | Cunningham ML, et al. J Biomol Screen 2013:18:1018-1026 | Cunningham ML | - | - | 海外 | J Biomol Screen 2013:18:1018-1026 | - |
| 4.3.15 | Polymorphonuclear leukocytes mediate Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury | Diep BA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2010:107:5587-5592 | Diep BA | - | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA 2010:107:5587-5592 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--------|--|--|------------|--------|--------|-----|--|-----------|
| 4.3.16 | Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA | Wang R, et al. Nature Med 2007:13:1510-1514 | Wang R | - | - | 海外 | Nature Med 2007:13:1510-1514 | - |
| 4.3.17 | Phenol-Soluble Modulin α 3 Enhances the Human Neutrophil Lysis Mediated by Pantone-Valentine Leukocidin | Hongo I, et al. J Infect Dis 2009:200:715-723 | Hongo I | - | - | 海外 | J Infect Dis 2009:200:715-723 | - |
| 4.3.18 | Activity of Tedizolid (TR-700) against Well-Characterized Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains of Diverse Epidemiological Origins | Thomson KS, et al. Antimicrob Agents Chemother 2013:57:2892-2895 | Thomson KS | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2013:57:2892-2895 | - |
| 4.3.19 | Intrapulmonary Pharmacokinetics of Linezolid | Conte JE, et al., Agents Chemother 2002:46:1475-1480 | Conte JE | - | - | 海外 | Agents Chemother 2002:46:1475-1480 | - |
| 4.3.20 | Plasma and intrapulmonary concentrations of oritavancin and vancomycin in normal healthy adults | Rodvold KA, et al., 14th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease 2004:Abstract 0254 | Rodvold KA | - | - | 海外 | 14th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease 2004:Abstract 0254 | - |
| 4.3.21 | The Serotonin Syndrome | Boyer EW, et al. N Engl J Med 2005:352:1112-1120 | Boyer EW | - | - | 海外 | N Engl J Med 2005:352:1112-1120 | - |
| 4.3.22 | Interpreting Stress Responses During Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment | Everds, NE, et al Tox Path 41: 560-614, 2013 | Everds NE | - | - | 海外 | Tox Path 41: 560-614, 2013 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--------|--|---|-------------|--------|--------|-----|--|-----------|
| 4.3.23 | Effects of Two Weeks of Feed Restriction on Some Common Toxicologic Parameters in Sprague-Dawley Rats | Levin, S et al Toxicol Pathol 21, 1-14, 1993 | Levin S | - | - | 海外 | Toxicol Pathol 21, 1-14, 1993 | - |
| 4.3.24 | An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data: I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints | Matthews EJ, et al Reg. Toxicol. Pharmacol 44:83-96, 2006 | Matthews EJ | - | - | 海外 | Reg. Toxicol. Pharmacol 44:83-96, 2006 | - |
| 4.3.25 | Effect of Feed Restriction on Hershberger and Pubertal Male Assay Endpoints | Marty, MS et al Birth Defects Research (Part B) 68:363-374, 2003 | Marty MS | - | - | 海外 | Birth Defects Research (Part B) 68:363-374, 2003 | - |
| 4.3.26 | Axonal Spheroids in the Cochlear Nucleus of Normal Beagle Dogs | Slayter MV, Summers BA, Meade RP, Anderson CA, Vet Pathol. 1998;35(2):150-153 | Slayter MV | - | - | 海外 | Vet Pathol. 1998;35(2):150-153 | - |
| 4.3.27 | An Update of the Genotoxicity and Carcinogenicity of Marketed Pharmaceuticals with Reference to In Silico Predictivity | Snyder RD, Env. Mol. Mutagen 50:435-450, 2009 | Snyder RD | - | - | 海外 | Env. Mol. Mutagen 50:435-450, 2009 | - |
| 4.3.28 | Pfizer Inc, Zyvox® Prescribing Information (U.S.) 2013 | Zyvox® Prescribing Information (U.S.) 2013 | Pfizer Inc | - | - | - | https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021130 (Accessed 2017 Apr) | - |
| 4.3.29 | Genetic Environment and Stability of cfr in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus CM05 | Locke JB et al., Antimicrob Agents Chemother 2012;56:332-340 | Locke JB | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother 2012;56:332-340 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--------|---|---|-------------------|--------|--------|-----|---|-----------|
| 4.3.30 | Tyramine Infusions and Selective Monoamine Oxidase Inhibitor Treatment | Pickar D et al., Psychopharmacology 1981:74:8-12 | Pickar D | - | - | 海外 | Psychopharmacology 1981:74:8-12 | - |
| 4.3.31 | Use of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Systems Analyses to Inform Dose Selection of Tedizolid Phosphate | Lodies TP et al., Clin Infect Dis 2014:58:S28-S34 | Lodies TP | - | - | 海外 | Clin Infect Dis 2014:58:S28-S34 | - |
| 4.3.32 | Pfizer Canada Inc, Zyvoxam®. Canadian Product Monograph. 2015 | Zyvoxam®. Canadian Product Monograph. 2015 | Pfizer Canada Inc | - | - | - | http://www.pfizer.ca/products/zyvoxam-linezolid-tablets (Accessed 2017 Apr) | - |
| 4.3.33 | Cross-linking in the Living Cell Locates the Site of Action of Oxazolidinone Antibiotics | Colca JR et al. J Biol Chem. 2003; 278: 21972-21979. | Colca JR | - | - | 海外 | J Biol Chem. 2003; 278: 21972-21979. | - |
| 4.3.34 | Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? | Palenzuela L, et al. Clin Infect Dis. 2005; 40: e113-116. | Palenzuela L | - | - | 海外 | Clin Infect Dis. 2005; 40: e113-116. | - |
| 4.3.35 | Adverse effects of antimicrobials via predictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components. | Barnhill AE, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 4046-4051. | Barnhill AE | - | - | 海外 | Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 4046-4051. | - |
| 4.3.36 | Mitochondrial diseases. | Schapira AH. Lancet. 2012; 379: 1825-1834. | Schapira AH | - | - | 海外 | Lancet. 2012; 379: 1825-1834. | - |
| 4.3.37 | Linezolid-associated peripheral neuropathy. | Rho JP Mayo Clin Proc. 2004; 79: 927-930. | Rho JP | - | - | 海外 | Mayo Clin Proc. 2004; 79: 927-930. | - |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|--|-------------------------|-------|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.1.1.1 | 変更なし | An Open-label, Single-dose, Two-treatment, Randomized, Two Way Crossover, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of TR-701 in Normal Healthy Adults in the Fed and Fasted State | R-9173/TR701-103 | ■■■■■ | 2008.03 - 2008.05 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.1.2 | 変更なし | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-ascending Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of an Intravenous Formulation of TR-701 FA and an Open-Label, Crossover Absolute Bioavailability Determination of a TR-701 FA Tablet in Normal Healthy Adults | R-9174/TR701-107 | ■■■■■ | 2009.09 - 2010.01 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.1 | 変更なし | An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-treatment, 2 Sequence, Crossover, Exploratory Pharmacokinetic and Bioavailability Study of 2 Capsule Formulations of TR-701 (Torezolid Phosphate) in Normal Healthy Adults | R-9175/TR701-108 | ■■■■■ | 2009.02 - 2009.03 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.1 | 変更なし | Validation of a Method for the Determination of TR-701 and TR-700 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection | R-9136/BAN-09-0701-007A | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.2 | 変更なし | Validation of a Method for the Determination of TR-701 and TR-700 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection | R-9135/BAN-09-0701-008 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.3 | 変更なし | Validation of a Method for the Determination of Linezolid in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection | R-9134/BAN-09-0701-009 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.4 | 変更なし | Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of TR-700 in Human Plasma | R-9139/BAN-09-0701-029 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.5 | 変更なし | Determination of TR-700 in Lactated Ringer's Solution by HPLC with UV Light Detection | R-9190/BAN-09-0701-021 | ■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|------------|------------------|--|------------------------|-----|--------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.1.4.6 | 変更なし | Feasibility and Verification of a Method for Determination of TR-700 in Human Plasma Ultra Filtrate by HPLC with MS/MS Detection | R-9138/BAN-10-0701-014 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.7 | 変更なし | Validation of a Method for the Determination of TR-700 in Human Bronchial Alveolar Lavage Supernatant by HPLC with MS/MS Detection | R-9140/BAN-11-0701-018 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.8 | 変更なし | Validation of a Method for the Determination of TR-700 in Human Bronchial Alveolar Lavage Cell Pellet by HPLC with MS/MS Detection | R-9141/BAN-11-0701-019 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.9 | 変更なし | Cross Comparison of TR-700 Bioanalytical Methods from Two Bioanalytical Laboratories | R-9151/BAN-12-0701-054 | | | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.10 | 変更なし | Partial Validation of TR-700 in K ₂ EDTA Human Plasma | R-9153/BAN-13-0701-097 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.11 | 変更なし | Partial Validation of a Method for the Determination of TR-701 and TR-700 in Human Dialysate by HPLC with MS/MS Detection | R-9142/BAN-13-0701-091 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.12 | 変更なし | Method Transfer and Validation for the Determination of BAY 1192631 (TR-701 FA) and BAY 1170438 (TR-700) in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) | A59106/BAN-13-0701-098 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.13 | 変更なし | Validation of an Analytical Procedure for the Determination of BAY 1170438 (TR-700) in Human Faeces using Sample Dilution followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) | A59106/BAN-13-0701-099 | | | | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|------------|------------------|--|-------------------------|------|-----------------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.1.4.14 | 変更なし | Transfer Validation: Determination of TR-700 in Human Plasma using LC-MS/MS | R-9146/BAN-13-0701-101 | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.15 | 変更なし | Method Transfer and Validation for the Determination of BAY 1192631 (TR-701 FA) and BAY 1170438 (TR-700) in Human Urine using Sample Dilution followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) | A59106/BAN-13-0701-103 | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.16 | 変更なし | Abbreviated Validation of a Method for the Determination of Pseudoephedrine in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection | R-9148/BAN-13-0701-104 | ■■■■ | ■■■■ (Report Addendum 1) | ■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.17 | 変更なし | Determination of Stability of TR-700 in K ₂ EDTA Human Plasma at -20°C and -80°C | R-9145/BAN-13-0701-100 | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.1.4.18 | 変更なし | Cross-validation of a Method for the Determination of BAY 1192631 (TR-701 FA) and BAY 1170438 (TR-700) in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection between Covance Madison and Covance Harrogate Cross-validation of a Method for the Determination of BAY 1192631 (TR-701) and BAY 1170438 (TR-700) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection between Covance Madison and Covance Shanghai | R-11018/KINE 120035-EXT | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.2.1.1 | 変更なし | Protein binding of DA-7157 in mouse, rat, dog, human plasma | R-9124/PDM-13-0701-080 | ■■■■ | ■■■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.2.1.2 | 変更なし | Protein binding of DA-7218 and DA-7157 in mouse, rat, dog, and human EDTA-treated plasma | R-9125/PDM-13-0701-081 | ■■■■ | ■■■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.1.3 | 変更なし | Protein Binding of TR-701 and TR-700 using Human Serum Albumin and Effect of Selected Drug Substrates | R-9149/PDM-07-0701-033 | ■■■■ | ■■■■ | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|---|--------------------------|-----|--------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.2.2.1 | 変更なし | Inhibitory effect of DA-7218 and DA-7157 on CYP450s using the cocktail probe substrates. | R-9150/PDM-07-0701-034 | | | Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.2.2.2 | 変更なし | Induction of TR-700 on CYP Enzyme Activity in Human Hepatocytes | R-9162/PDM-10-0701-012 | | | PA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.2.3 | 変更なし | Determination of the Inhibitory Potency of TR-700 and TR-701 FA Towards Human CYP3A In Vitro | R-9163/CPH-12-0701-050 | | | Bayer Pharma AG, Berlin, Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.2.4 | 変更なし | Evaluation of the Potential of TR-700 to Induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in Cultured Human Hepatocytes | R-9161/CPH-13-0701-090 | | | NC, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.2.5 | 変更なし | Identification of Human Sulfotransferase (SUL T) Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of Tedizolid | R-11274/CPH-14-0701-104 | | | Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.2.6 | 変更なし | TR-701 FA: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Direct and Time-dependent Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoform 3A4 In Human Liver Microsomes | R-11291/TE. 701. DM. 001 | | | MA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.2.7 | 変更なし | TR-700: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Time-Dependent Inhibition Potential of Six Cytochrome P450 Isoforms and Direct Inhibition of CYP 2B6 In Human Liver Microsomes | R-11287/TE. 700. DM. 003 | | | MA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.2.3.1 | 変更なし | In Vitro Metabolic Stability of TR-701 and TR-700 | R-9131/PDM-07-0701-028 | | | Dong-A Pharmaceuticals, Yongin-Si, Korea | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.2.3.2 | 変更なし | Bidirectional Permeability Through Caco-2 Monolayers | R-9160/CPH-10-0701-013 | | | PA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回（0000） 提出時からの 変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 | 申請電子デ ータの提出 有無 |
|------------|--------------------------|---|------------------------|-----|--------|--|-----|-------|---------------|----------------------|
| 5.3.2.3.3 | 変更なし | P-glycoprotein Inhibition Potential in Caco-2 Monolayers | R-9159/CPH-11-0701-022 | | | PA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.4 | 変更なし | Assessment of TR-700 as a potential inhibitor of human BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3-mediated transport. | R-9158/CPH-12-0701-033 | | | CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.5 | 変更なし | Assessment of TR-701 FA as a Potential Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3 Mediated Transport | R-9156/CPH-12-0701-045 | | | CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.6 | 変更なし | Assessment of TR-700 as a Potential Inhibitor of Human Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1), P-Glycoprotein (Pgp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. | R-9157/CPH-12-0701-046 | | | CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.7 | 変更なし | Assessment of TR-701 FA as a Potential Inhibitor of Human Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport | R-9154/CPH-12-0701-065 | | | CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.8 | 変更なし | TR-700: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Inhibition of human OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport in MDCK-II Transfected Cells | R-11292/TE.700.DM.004 | | | CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.9 | 変更なし | Evaluation of Tedizolid as an Inhibitor of Human OCT1 and OAT3 Transporters | R-11805/PK001 | | | Merck Research Laboratories Rahway, NJ, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.10 | 変更なし | Evaluation of Tedizolid as a Substrate of Human OATP1B1 and OATP1B3. | R-11806/PK005 | | | Merck Research Laboratories Rahway, NJ, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |
| 5.3.2.3.11 | 変更なし | Evaluation of Tedizolid as an Inhibitor of Human Renal Transporters MATE1 and MATE2K | R-11890/PK008 | | | Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | － |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|--|------------------|-----|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.3.1.1 | 変更なし | A Double-blind, Placebo- And Active-Controlled, Single and Multiple Rising Dose, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of TR-701 in Normal Healthy Adults | R-9176/TR701-101 | | 2008.01 - 2008.06 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.1.2 | 変更なし | An Open-Label, Single Dose, Microdialysis and Pharmacokinetic Study of TR-701 in Normal, Healthy Adults | R-9177/TR701-102 | | 2008.04 - 2008.08 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.1.3 | 変更なし | An Open-Label Study to Evaluate the Absorbtion, Metabolism, and Excretion of Orally Administered [¹⁴ C]-TR-701 FA in Healty Adult Male Subjects | R-9179/TR701-106 | | 2010.09 - 2010.09 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.1.4 | 変更なし | Pulmonary Disposition of TR-700 Following Once-Daily Oral 200 mg TR-701 Free Acid in Healthy Volunteers | R-9183/TR701-119 | | 2010.12 - 2011.01 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.1.5 | 変更なし | A single-blind, placebo-controlled, single-ascending dose, safety, tolerability and pharmacokinetic study of an intravenous formulation of Tedizolid and cross-over absolute bioavailability study of Tedizolid tablet in Japanese healthy male subjects | PH-37067/16101 | | | Bayer HealthCare AG | 国内 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.3.1.6 | 変更なし | A double-blind, placebo-controlled, multiple dose, safety, tolerability and pharmacokinetic study of intravenous and tablet formulation of BAY 1170438 in Japanese healthy male subjects | PH-37095/16102 | | | Bayer HealthCare AG | 国内 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|---|---------------------|-----|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.3.1.7 | 変更なし | A block-randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, phase I clinical study to investigate the pharmacokinetics and safety/tolerability of DA-7218 in healthy male volunteers | R-11894/DA7218_PK_I | | 2014.04 - 2014.05 | Dong-A ST Co., Ltd. | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.1.8 | 変更なし | A single/multiple dose, safety, tolerability and pharmacokinetic study of intravenous and tablet formulation of BAY 1192631 in Chinese healthy male subjects | PH-38495/16411 | | 2014.06 - 2014.08 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.3.1 | 変更なし | A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Two-Part, Single-Dose, Parallel-Design, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of Orally and Intravenously Administered TR 701 FA in 12- to 17-Year-Old Adolescent Patients | R-9181/TR701-111 | | 2010.07 - 2011.09 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.3.2 | 変更なし | A Phase 1 Open-Label Study with Oral TR-701 FA to Assess Pharmacokinetics and Safety in Subjects with Moderate or Severe Hepatic Impairment | R-9185/TR701-124 | | 2011.08 - 2012.05 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.3.3 | 変更なし | A Phase 1 Open-Label Study with 200 mg Intravenous TR-701 FA to Assess Safety and Pharmacokinetics in Advanced Renal Impairment Subjects | R-9184/TR701-123 | | 2011.10 - 2012.03 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.3.4 | 変更なし | A Phase 1 Open-Label Study with Oral TR-701 Free Acid to Assess Pharmacokinetics, Safety, Tolerability in Elderly Subjects | R-9180/TR701-109 | | 2012.01 - 2012.02 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|--|------------------------|-----|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.3.4.1 | 変更なし | A Phase 1, Blinded, Placebo-controlled, Crossover TR 701 FA Study of Blood Pressure Response Post-tyramine Challenge | R-9178/TR701-105 | | 2012.02 - 2012.05 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.4.2 | 変更なし | A Phase 1 Crossover Study of Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine Concurrent With Placebo or TR-701 FA | R-9182/TR701-114 | | 2012.04 - 2012.06 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.4.3 | 変更なし | A Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of Steady-State Tedizolid Phosphate Administration on the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of Midazolam and Rosuvastatin | R-11897/MK-1986 004 | | 2015.06 - 2015.08 | Merck Sharp & Dohme Corp. | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.3.5.1 | 変更なし | Population pharmacokinetic Modeling of TR-700 in patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections; Study TR701-104 | R-9258/CLN-10-0701-009 | | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.5.2 | 変更なし | Population Pharmacokinetic Analysis of TR-701 FA for the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections | R-9257/CLN-13-0701-072 | | — | — | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.3 | 変更なし | Population Pharmacokinetic Analysis of Tedizolid Phosphate (BAY 1192631) in Chinese and Japanese Subjects and Exposure-Efficacy and Target Attainment Analyses for the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) and SSTI-related Bacteremia in Japanese Patients With Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infections | R-11925/18723 | | — | — | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.4.1.1 | 変更なし | A Phase 1 Blinded, Placebo-controlled Crossover Study to Evaluate the Effects of Oral TR-701 Free Acid on the Electrocardiogram | R-9186/TR701-115 | | 2011.11 - 2011.12 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|---|------------------------|--------------|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.4.2.1 | 変更なし | Exposure-Efficacy, Exposure-Safety, and Target Attainment Analyses of TR-701 FA for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections | R-9255/CLN-13-0701-102 | | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.1.1 | 変更なし | A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Noncontrolled Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of TR-701 in Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections | R-9095/TR701-104 | Prokocimer P | 2008.09 - 2009.02 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.5.1.2 | 変更なし | A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of 6-Day Oral TR-701 Free Acid and 10-Day Oral Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections | R-9072/TR701-112 | Prokocimer P | 2010.08 - 2011.09 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.5.1.3 | 変更なし | A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous to Oral 6-Day TR-701 Free Acid and Intravenous to Oral 10-Day Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections | R-9071/TR701-113 | Prokocimer P | 2011.09 - 2013.01 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.1.4 | 変更なし | A phase 3 prospective, randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of BAY 1192631 in Japanese patients with MRSA infections (skin and soft tissue infection [SSTI] and SSTI-related bacteremia) | PH-39320/16099 | | 2013.11 - 2016.10 | Bayer HealthCare AG | 国内 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.1.5 | 変更なし | A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous to Oral 6-Day Tedizolid Phosphate and Intravenous to Oral 10-Day Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections | PH-38672/16121 | | 2014.03 - 2016.04 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|-----------|------------------|---|-------------------------------|--------------|-------------------|--|-----|-------|-----------|--------------|
| 5.3.5.2.1 | 変更なし | Phase 2 Open-Label Safety and Exploratory Skin Lesion Measurement Study of 6-Day Oral TR-701 FA in Skin Abscess and Cellulitis Patients | R-9093/TR701-126 | Prokocimer P | 2012.02 - 2012.08 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.1 | 変更なし | Integrated Analysis of Efficacy | ISE | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.2 | 変更なし | Integrated Analysis of Safety | ISS | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.3 | 変更なし | Ethnic Sensitivity Report | ESR | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.1 | 変更なし | Microbiology Summary Report | ISM | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | — |
| 5.3.5.4.2 | 変更なし | A Phase 1 Open-label, Ophthalmology and Neurology Safety Study of Oral 200 mg TR-701 FA Once Daily for 10 Days in Healthy Adults | R-9187/TR701-110 | ██████████ | 2012.05 - 2012.08 | Trius Therapeutics, Inc. (現Merck Sharp & Dohme Corp.の子会社) | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.3 | 変更なし | In Vitro Activity of Tedizolid and Comparators against Staphylococcus aureus Collected in 2014 - 2016 | R-11237/IHMA-22345 | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.4 | 変更なし | SURVEILLANCE OF TEDIZOLID ANTIMICROBIAL ACTIVITY TESTED AGAINST SELECTED GRAM-POSITIVE PATHOGENS ISOLATED IN ASIA-PACIFIC, EASTERN EUROPEAN AND LATIN AMERICAN COUNTRIES (2015) | R-11101/15-BAY-01 | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.5 | 変更なし | SURVEILLANCE OF TEDIZOLID ANTIMICROBIAL ACTIVITY TESTED AGAINST SELECTED GRAM-POSITIVE PATHOGENS ISOLATED IN ASIA-PACIFIC, EASTERN EUROPEAN AND LATIN AMERICAN COUNTRIES (2014) | R-11236/14-BAY-01 (15-Bay-03) | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.6 | 変更なし | In vitro Activity of Tedizolid against S. aureus and S. pneumoniae Collected in 2013 and 2014 from Sites in Latin America, Eastern Europe and Asia-Pacific | R-11167/IHMA-2266 | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|------------|------------------|---|---|--------------|-------------------------|---------------------------|--------|---|-----------|--------------|
| 5.3.5.4.7 | 変更なし | SURVEILLANCE OF TEDIZOLID ANTIMICROBIAL ACTIVITY TESTED AGAINST GRAM-POSITIVE PATHOGENS ISOLATED IN THE UNITED STATES AND EUROPEAN REGION (2015) | R-11895/15-CUB-01 | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.8 | 変更なし | SURVEILLANCE OF TEDIZOLID ANTIMICROBIAL ACTIVITY TESTED AGAINST GRAM-POSITIVE ORGANISMS ISOLATED IN EUROPE (2014) | R-11891/14-CUB-04 EUROPE | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.9 | 変更なし | SURVEILLANCE OF TEDIZOLID ANTIMICROBIAL ACTIVITY TESTED AGAINST GRAM-POSITIVE ORGANISMS ISOLATED IN UNITED STATES (2014) | R-11892/14-CUB-04 USA | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.10 | 変更なし | THE ACTIVITY OF TEDIZOLID AGAINST CONTEMPORARY STAPHYLOCOCCUS LUGDENENSIS AND S. HAEMOLYTICUS | R-11896/mcr-14-0701-105 | — | — | — | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.6.1 | 改訂 | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.5 (21-Dec-2016 to 20-Jun-2017) | PSUR #5 | — | 2016.12.21 - 2017.06.20 | Merck Sharp & Dohme Corp. | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.7.1 | 変更なし | 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表 | 症例一覧 | — | — | — | 国内及び海外 | 社内報告書 | 評価資料 | — |
| 5.3.7.2 | 変更なし | 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 | 有害事象症例一覧 | — | — | — | 国内及び海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | — |
| 5.3.7.3 | 変更なし | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | 重篤有害事象一覧 | — | — | — | 国内及び海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | — |
| 5.3.7.4 | 変更なし | 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 | 臨検値異常症例一覧 | — | — | — | 国内及び海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | — |
| 5.3.7.5 | 変更なし | 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 | 臨検値変動図 | — | — | — | 国内及び海外 | 社内報告書 | 評価資料、参考資料 | — |
| 5.4.1 | 変更なし | Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: Executive summary. | Liu C et al., Clin Infect Dis 2011;52(3):e18-e55 | Liu C | — | — | 海外 | Liu C et al., Clin Infect Dis 2011;52(3):e18-e55 | 参考資料 | — |
| 5.4.2 | 変更なし | Counterpoint: Vancomycin and Staphylococcus aureus—an antibiotic enters obsolescence. | Deresinski S, Clin Infect Dis 2007;44(12):1543-1548 | Deresinski S | — | — | 海外 | Deresinski S, Clin Infect Dis 2007;44(12):1543-1548 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|--------|------------------|--|---|----------------------|--------|--------|-----|--|-----------|--------------|
| 5.4.3 | 変更なし | 院内感染対策サーベイランス 全入院患者部門 | 院内感染対策サーベイランス 全入院患者部門 2016 | 厚生労働省 | — | — | 国内 | https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2015/3/2/zen_Open_Report_201500.pdf (Accessed 2017 Apr) | 参考資料 | — |
| 5.4.4 | 変更なし | Community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus. | DeLeo FR et al., Lancet 2010;375(9725):1557-1568 | DeLeo FR | — | — | 海外 | DeLeo FR et al., Lancet 2010;375(9725):1557-1568 | 参考資料 | — |
| 5.4.5 | 変更なし | 抗MRSA薬使用の手引き | 抗MRSA薬使用の手引き 2008 | 日本感染症学会 | — | — | 国内 | http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/mrsa_tebiki.pdf (Accessed 2017 Apr) | 参考資料 | — |
| 5.4.6 | 変更なし | Update on medication-induced peripheral neuropathy | Weimer LH, Sachdev N, Curr Neurol Neurosci Rep, 2009;9(1):69-75 | Weimer LH | — | — | 海外 | Curr Neurol Neurosci Rep, 2009;9(1):69-75 | 参考資料 | — |
| 5.4.7 | 変更なし | Drugs interfering with mitochondrial disorders | Finsterer J, Segall L, Drug Chem Toxicol, 2010;33(2):138-151 | Finsterer J | — | — | 海外 | Drug Chem Toxicol, 2010;33(2):138-151 | 参考資料 | — |
| 5.4.8 | 変更なし | Mitochondrial antibiograms in personalized medicine | Pacheu-Grau D et al., Hum Mol Genet, 2013;22(6):1132-1139 | Pacheu-Grau D et al. | — | — | 海外 | Hum Mol Genet, 2013;22(6):1132-1139 | 参考資料 | — |
| 5.4.9 | 変更なし | Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics | Colca JR et al., J Biol Chem, 2003;278(24):21972-21979 | Colca JR et al. | — | — | 海外 | J Biol Chem, 2003;278(24):21972-21979 | 参考資料 | — |
| 5.4.10 | 変更なし | The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin | Lin AH et al., Antimicrob Agents Chemother, 1997;41(10):2127-2131 | Lin AH et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 1997;41(10):2127-2131 | 参考資料 | — |
| 5.4.11 | 変更なし | Structural basis for selectivity and toxicity of ribosomal antibiotics | Böttger EC et al., EMBO Rep, 2001;2(4):318-323. | Böttger EC et al. | — | — | 海外 | EMBO Rep, 2001;2(4):318-323. | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|--------|------------------|---|---|----------------------|--------|--------|-----|---|-----------|--------------|
| 5.4.12 | 変更なし | Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? | Palenzuela L et al., Clin Infect Dis, 2005;40(12):e113-116 | Palenzuela L et al. | — | — | 海外 | Clin Infect Dis, 2005;40(12):e113-116 | 参考資料 | — |
| 5.4.13 | 変更なし | Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines | Duewelhenke N et al., Antimicrob Agents Chemother, 2007;51(1):54-63 | Duewelhenke N et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2007;51(1):54-63 | 参考資料 | — |
| 5.4.14 | 変更なし | Adverse effects of antimicrobials via predictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components | Barnhill AE et al., Antimicrob Agents Chemother, 2012;56(8):4046-4051 | Barnhill AE et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2012;56(8):4046-4051 | 参考資料 | — |
| 5.4.15 | 変更なし | Mitochondrial translational inhibitors in the pharmacopeia | Cohen BH et al., Biochim Biophys Acta, 2012;1819(9-10):1067-1074 | Cohen BH et al. | — | — | 海外 | Biochim Biophys Acta, 2012;1819(9-10):1067-1074 | 参考資料 | — |
| 5.4.16 | 変更なし | Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience | Gerson SL et al., Antimicrob Agents Chemother, 2002;46(8):2723-2726 | Gerson SL et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2002;46(8):2723-2726 | 参考資料 | — |
| 5.4.17 | 変更なし | Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients | Pea F et al., J Antimicrob Chemother, 2012;67(8):2034-42 | Pea F et al. | — | — | 海外 | J Antimicrob Chemother, 2012;67(8):2034-42 | 参考資料 | — |
| 5.4.18 | 変更なし | Linezolid-associated toxic optic neuropathy | Rucker JC et al., Neurology, 2006;66(4):595-598 | Rucker JC et al. | — | — | 海外 | Neurology, 2006;66(4):595-598 | 参考資料 | — |
| 5.4.19 | 変更なし | Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia | Garrabou G et al., Antimicrob Agents Chemother, 2007;51(3):962-967 | Garrabou G et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2007;51(3):962-967 | 参考資料 | — |
| 5.4.20 | 変更なし | Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections | Cattaneo D et al., Int Antimicrob Agents, 2013;41(6):586-89 | Cattaneo D et al. | — | — | 海外 | Int Antimicrob Agents, 2013;41(6):586-89 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|--------|------------------|--|--|----------------------|--------|--------|-----|---|-----------|--------------|
| 5.4.21 | 変更なし | Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia | Hiraki Y et al., Scand J Infect Dis, 2012;44(1):60-4 | Hiraki Y et al. | — | — | 国内 | Scand J Infect Dis, 2012;44(1):60-4 | 参考資料 | — |
| 5.4.22 | 変更なし | Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones | McKee EE et al., Antimicrob Agents Chemother, 2006;50(6):2042-2049 | McKee EE et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother, 2006;50(6):2042-2049 | 参考資料 | — |
| 5.4.23 | 変更なし | Zyvox (linezolid) Brochure for the Anti-Infective Drug Products Advisory Committee Meeting 24 March 2000 | Pharmacia and Upjohn, Anti-Infective Drug Products Advisory Committee Meeting, 24 March 2000 | Pharmacia and Upjohn | — | — | 海外 | https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3597b1ba.pdf (Accessed 2017 Apr) | 参考資料 | — |
| 5.4.24 | 変更なし | Cellular pharmacokinetics and intracellular activity of torezolid (TR-700): studies with human macrophage (THP-1) and endothelial (HUVEC) cell lines | Lemaire S et al., J Antimicrob Chemother, 2009;64(5):1035-1043 | Lemaire S et al. | — | — | 海外 | J Antimicrob Chemother, 2009;64(5):1035-1043 | 参考資料 | — |
| 5.4.25 | 変更なし | Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction | Matsumoto K et al., Int J Antimicrob Agents, 2010;36(2):179-181 | Matsumoto K et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents, 2010;36(2):179-181 | 参考資料 | — |
| 5.4.26 | 変更なし | Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients | Dong H et al., Int J Antimicrob Agents, 2011;38(4):296-300 | Dong H et al. | — | — | 海外 | Int J Antimicrob Agents, 2011;38(4):296-300 | 参考資料 | — |
| 5.4.27 | 変更なし | Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine | Antal EJ et al., J Clin Pharmacol, 2001;41(5):552-562 | Antal EJ et al. | — | — | 海外 | J Clin Pharmacol, 2001;41(5):552-562 | 参考資料 | — |
| 5.4.28 | 変更なし | Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections | Giuliano C et al, Expert Rev Anti Infect Ther, 2010;8(1):95-106 | Giuliano C et al. | — | — | 海外 | Expert Rev Anti Infect Ther, 2010;8(1):95-106 | 参考資料 | — |
| 5.4.29 | 変更なし | Comparison of the pharmacokinetic properties of vancomycin, linezolid, tigecyclin, and daptomycin | Estes KS et al, Eur J Med Res, 2010;15(12):533-543 | Estes KS et al. | — | — | 海外 | Eur J Med Res, 2010;15(12):533-543 | 参考資料 | — |

| 添付資料番号 | 初回(0000)提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|--------|------------------|---|---|-------------------|--------|--------|-----|---|-----------|--------------|
| 5.4.30 | 変更なし | Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program | Meagher AK et al, Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(2):548-53 | Meagher AK et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(2):548-53 | 参考資料 | — |
| 5.4.31 | 変更なし | Does linezolid inhibit its own metabolism? - Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients | Plock N et al, Drug Metab Dispos. 2007;35(10):1816-23 | Plock N et al. | — | — | 海外 | Drug Metab Dispos. 2007;35(10):1816-23 | 参考資料 | — |
| 5.4.32 | 変更なし | Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients | Sasaki T et al, Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):1867-1873 | Sasaki T et al. | — | — | 国内 | Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):1867-1873 | 参考資料 | — |
| 5.4.33 | 変更なし | Results of the Surveillance of Tedizolid Activity and Resistance Program: in vitro susceptibility of Gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe | Sahm DF et al, Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;81(2):112-118 | Sahm DF et al. | — | — | 海外 | Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;81(2):112-118 | 参考資料 | — |