

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品*

リネゾリド錠600mg「サワイ」

LINEZOLID

リネゾリド錠

貯法：遮光室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

876249

承認番号	22900AMX00657000
薬価収載	2017年12月
販売開始	2017年12月
* 効能追加	2019年6月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


【組成・性状】

・組成

リネゾリド錠600mg「サワイ」は、1錠中にリネゾリド600mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、デンブングリコール酸Na、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール400を含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
フィルムコーティング錠	 17.4×8.2 約720 6.3 [識別コード：SW LZ]	白色～ 微黄白色

*【効能・効果】

1. <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2. <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

【用法・用量】

通常、成人及び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を超えないこと。

<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、耐性菌の発現等防ぐため、次のことに注意すること。

(1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。

(2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性(耐性)を確認すること。

(3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

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)

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。

4) 注射剤から錠剤への切り替え

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者(「重要な基本的注意」1)の項参照)

2) 高度な腎機能障害のある患者

3) 体重40kg未満の患者〔貧血の発現頻度が高くなる傾向が認められている。〕

4) 授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」2)の項参照)

2. 重要な基本的注意

1) 本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的(週1回を目処)に実施すること。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髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、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髓抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」1)の項参照)

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碳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場合には適切な処置を行うこと。

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。〔重大な副作用〕(3)の項参照)

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)

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。

3. 相互作用

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
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 セレギリン塩酸塩	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Cmax及び AUCがそれぞれ21%及 び32%低下した。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1)可逆的な貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制:投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的に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。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。

(2)代謝性アシドーシス: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。

(3)視神経症: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。

(4)ショック、アナフィラキシー: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。

(5)間質性肺炎: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。

(6)腎不全: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。

(7)低ナトリウム血症: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。

(8)偽膜性大腸炎: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、適切な処置を行うこと。

(9)肝機能障害: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。

2) その他の副作用

	頻度不明
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

	頻度不明
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、嘔吐、食欲不振、食道炎・胃腸炎、胃腸出血、腹痛、痙攣性イレウス、口渴、胃食道逆流、腹部膨満、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、痔炎、消化不良、便秘、メレナ
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、Al-P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、掻痒、皮膚刺激、過敏性血管炎
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、倦怠感、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/血管カテーテル部掻痒感、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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

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 것을考慮すること。

7. 過量投与

- 1) 症状：ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験(イヌ、ラット)において、ラットに自発運動低下と運動失調(投与量3,000mg/kg/日)、イヌに嘔吐と振戦(投与量2,000mg/kg/日)があらわれた。
- 2) 処置：患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第I相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約30%は、リネゾリド投与3時間後に始めた3時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- 1) イヌにおける1ヵ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。

- 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ヵ月齢~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。
- 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ヵ月齢~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。
- 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。
- 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。

【薬物動態】

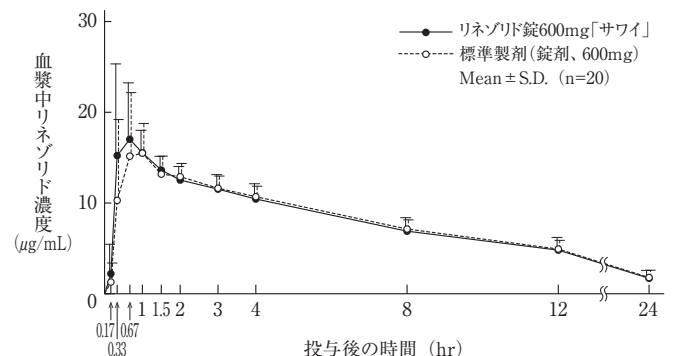
生物学的同等性試験

リネゾリド錠600mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(リネゾリドとして600mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中リネゾリド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
リネゾリド錠600mg 「サワイ」	22.19 \pm 5.29	0.6 \pm 0.3	7.7 \pm 1.9	146.34 \pm 28.63
標準製剤 (錠剤、600mg)	19.73 \pm 3.73	0.8 \pm 0.5	8.0 \pm 1.9	147.81 \pm 21.51

(Mean \pm S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

リネゾリドはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)及びバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム(VRE)に対し抗菌活性を示す。作用機序は、細菌のリボソーム50SサブユニットのP部位に結合することで、タンパク質合成を開始するリボソーム-fMet-tRNA複合体の形成を阻止し、タンパク質合成を阻害することによる。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リネゾリド (Linezolid)

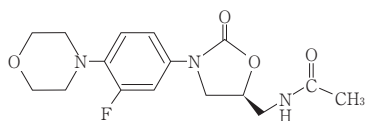
略号：LZD

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

分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

構造式：



性状：リネゾリドは白色～微黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

PTP：10錠(10錠×1)

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 1) 田中孝典他, 新薬と臨床, 66(10), 1279(2017).
- 2) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p.1988.
- 3) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

H03 A210403

① ②