

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

リネゾリド錠600mg「明治」 LINEZOLID Tablets 600mg「MEIJI」

リネゾリド錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 リネゾリド 600 mg 含有
一般名	和名：リネゾリド（JAN） 洋名：linezolid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 8月 17日 製造販売一部変更承認年月日：2019年 6月 5日 （効能・効果の追加による） 薬価基準収載年月日：2015年 12月 11日 発売年月日：2015年 12月 11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2019年7月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
 - (1) 和名 …………… 2
 - (2) 洋名 …………… 2
 - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
 - (1) 和名 (命名法) …………… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
 - (3) ステム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 2
7. CAS 登録番号 …………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 3
 - (1) 外観・性状 …………… 3
 - (2) 溶解性 …………… 3
 - (3) 吸湿性 …………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 3
 - (6) 分配係数 …………… 3
 - (7) その他の主な示性値 …………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 3
4. 有効成分の定量法 …………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 4
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 4
 - (2) 製剤の物性 …………… 4
 - (3) 識別コード …………… 4
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …………… 4
2. 製剤の組成 …………… 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 4
 - (2) 添加物 …………… 4
 - (3) その他 …………… 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 4
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 5
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 5
7. 溶出性 …………… 5
8. 生物学的試験法 …………… 6

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 7
11. 力価 …………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 7
14. その他 …………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 8
2. 用法及び用量 …………… 8
3. 臨床成績 …………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 8
 - (2) 臨床効果 …………… 8
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 8
 - (4) 探索的試験 …………… 8
 - (5) 検証的試験 …………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 9
 - 2) 比較試験 …………… 9
 - 3) 安全性試験 …………… 9
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 9
 - (6) 治療的使用 …………… 9
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …………… 9
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …………… 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 …………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 12
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 12
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 12
 - (4) 中毒域 …………… 13
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 13
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 13
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 13
 - (1) 解析方法 …………… 13
 - (2) 吸収速度定数 …………… 13
 - (3) バイオアベイラビリティ …………… 13
 - (4) 消失速度定数 …………… 13
 - (5) クリアランス …………… 13

(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
(1) 血液-脳関門通過性	13
(2) 血液-胎盤関門通過性	13
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	14
(5) その他の組織への移行性	14
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	15
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	16
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	17
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	18
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	18
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	18
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	19

15. その他の注意	20
16. その他	20

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	21
(1) 薬効薬理試験	21
(2) 副次的薬理試験	21
(3) 安全性薬理試験	21
(4) その他の薬理試験	21
2. 毒性試験	21
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	21

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	22
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者 等に留意すべき必須事項等)	22
(3) 調剤時の留意点について	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	23
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25

ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	28
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リネゾリドはオキサゾリジノン骨格を持つ合成抗菌剤である。ユニークな作用機序なので、他の抗菌薬とは交差耐性を示すことなく、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）をはじめ、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ。本邦では2001年に上市されている。

リネゾリド錠 600mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年（平成27年）8月に承認を取得、同年12月に発売に至った。

その後、2019年6月に効能・効果における〈適応菌種〉として本剤に感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を、〈適応症〉として敗血症、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、肺炎をそれぞれ追加する一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、従来の蛋白結合阻害薬とは異なる作用機序を有するオキサゾリジノン系合成抗菌剤である。（10頁参照）
- (2) 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）に対し有効性を示す。（8頁参照）
- (3) 医師の判断により、注射剤から同じ用量の錠剤へ「切り替え療法」が可能である。（8頁参照）
- (4) 錠剤両面に成分名「リネゾリド」及び含量「600」を印字している。（4頁参照）
- (5) PTPシートは、1錠ごとに製品名が確認できるようピッチコントロール印刷を採用している。
- (6) 副作用
重大な副作用（頻度不明）として、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、代謝性アシドーシス、視神経症、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、腎不全、低ナトリウム血症、偽膜性大腸炎、肝機能障害があらわれることがある。
（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リネゾリド錠 600mg 「明治」

(2) 洋名

LINEZOLID Tablets 600mg 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「明治」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リネゾリド(JAN)

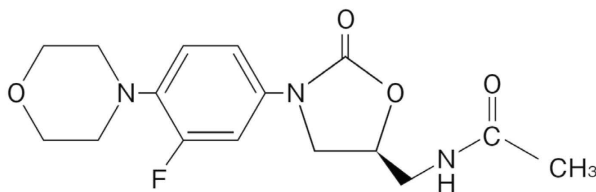
(2) 洋名(命名法)

Linezolid(JAN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

分子量：337.35

5. 化学名(命名法)

(-)-*N*-[[*(S)*-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：LZD

7. CAS 登録番号

165800-03-3 (Linezolid)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: $-13 \sim -19^\circ$ (乾燥物に換算したもの 0.2 g、エタノール(95)、20 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)



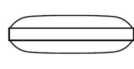
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			重量 (mg)	識別コード の表示部位
			表	裏	側面		
リネゾリド錠 600mg「明治」	フィルム コーティ ング錠	白色～ 微黄白 色				861	PTP シート
			長径 18.7 mm、短径 9.7 mm		厚さ 6.2 mm		

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

MS095

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中、リネゾリド 600 mg 含有

(2) 添加物

結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性^{1、2)}

安定性 試験	保存 条件	保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加 速 試 験	40℃ 75%RH	PTP 包装品	6 ヶ月	性状	*1	*1
				確認試験、水分	*2	*2
				製剤均一性（含量均一性）	*2	—
				溶出性 ^{*3} (%)	93.3～102.2	89.1～100.6
				定量試験（対表示量%）	100.04～100.53	100.51～100.93

*1：白色のフィルムコーティング錠

*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。

*3：試験条件：水、毎分 50 回転、30 分

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	2ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	94.0~99.3	96.9~98.9
				定量試験 (対表示量%)	100.92~101.28	101.14~101.64
	25℃ 75% RH	褐色ガラス瓶 (開放)	2ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	94.0~99.3	96.6~100.4
				定量試験 (対表示量%)	100.92~101.28	101.26~101.93
	2000lux 25℃ 60%RH	シャーレ (ポリ塩化ビニ リデン製フィ ルムで覆う)	120万 lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	94.0~99.3	97.9~99.8
				定量試験 (対表示量%)	100.92~101.28	99.71~100.15

*1：白色のフィルムコーティング錠

*3：試験条件：水、毎分 50 回転、30 分

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、リネゾリド錠 600mg「明治」は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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

<溶出挙動における類似性> ³⁾

（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

試験方法：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

②pH4.0（薄めた McIlvaine 緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）

パドル法、毎分 100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、毎分 50 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出していたことから、パドル法、毎分 100 回転の溶出試験については省略した。

判定基準

平均溶出率：

試験液①②④：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

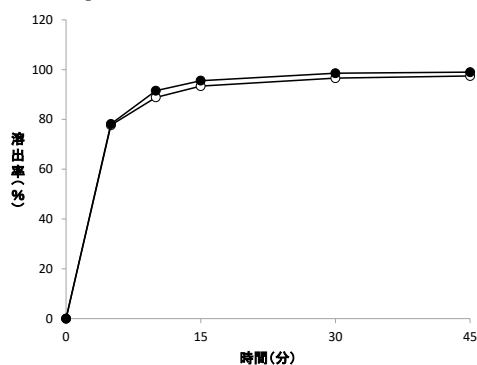
試験液③：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

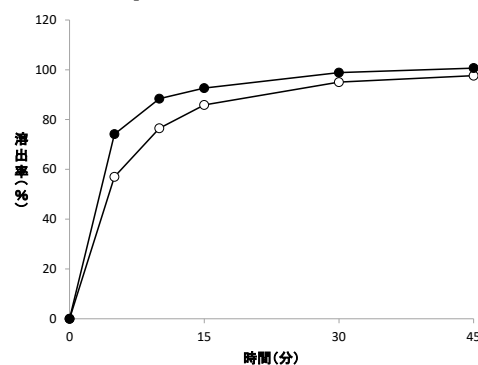
試験結果

各試験条件におけるリネゾリド錠 600mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

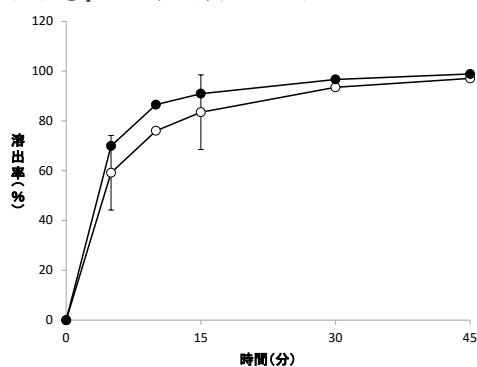
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



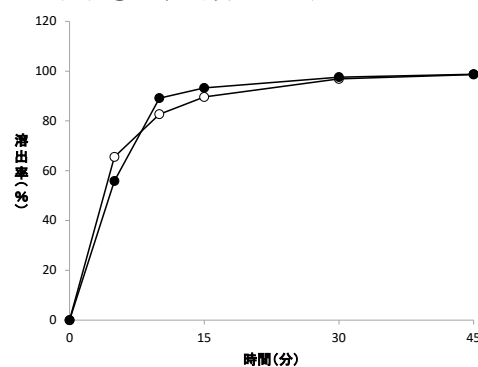
試験液②pH4.0、毎分 50 回転



試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



●— リネゾリド錠 600mg「明治」
 ○--- 標準製剤（錠剤、600 mg）
 I：判定時点における類似性判定基準範囲
 n=12

図 リネゾリドの平均溶出曲線

表 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	95.55	93.38	適合
		pH4.0	15 分	92.64	85.86	適合
		pH6.8	5 分	69.95	59.18	適合
			15 分	90.94	83.49	
		水	15 分	93.26	89.61	適合

(n=12)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：251 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

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1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mg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。

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オキサゾリジノン系抗生物質：テジゾリドリン酸エステル

MRSAに適応を有する薬剤⁴⁾：バンコマイシン塩酸塩、テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩、
ダプトマイシン、テジゾリドリン酸エステル

VRE に適応を有する薬剤⁴⁾：キヌプリスチン・ダルホプリスチン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の70S 開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる⁵⁾。

2) 耐性

リネゾリドを含むオキサゾリジノン系抗菌薬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リネゾリドに交差耐性を示さない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

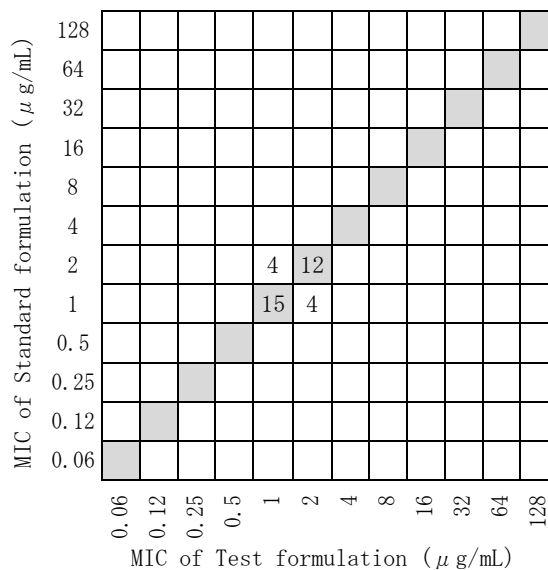
1) 抗菌力⁶⁾

2012 年に分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 35 株及びバンコマイシン耐性エンテロコッカス属 (VRE) 15 株に対するリネゾリド点滴静注液 600mg「明治」と標準製剤 (注射液) の抗菌活性を、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 法) に準じた寒天平板希釈法により測定した。その結果、これら各菌種に対する両薬剤の MIC₅₀ 値及び MIC₉₀ 値は同じであった。また、MRSA35 菌株に対する試験製剤と標準製剤の MIC では、27 菌株に対して同じ MIC を示した。さらに、VRE15 菌株に対する試験製剤と標準製剤の MIC は、15 菌株すべてに対して同じ MIC を示した。

Antimicrobial activity of Test formulation, Standard formulation and Vancomycin against clinical isolated MRSA 35 strains

Drug	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Test formulation	1-2	1	2
Standard formulation	1-2	1	2
Vancomycin	1-2	1	1

(μ g/mL)

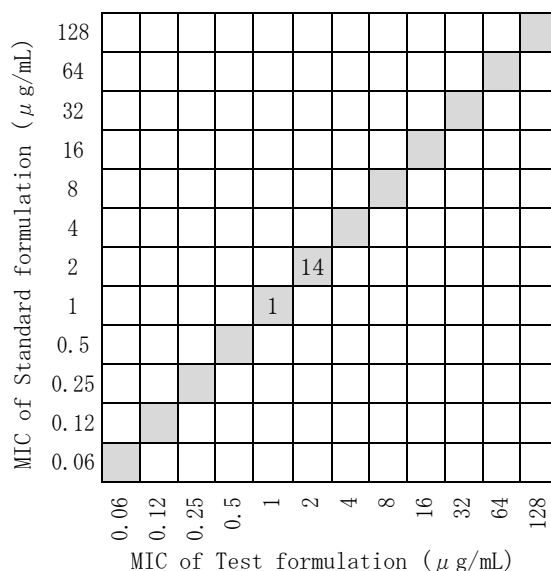


MIC relationship of Test formulation and Standard formulation against MRSA 35 strains

Antimicrobial activity of Test formulation, Standard formulation and Vancomycin against clinical isolated VRE 15 strains

Drug	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Test formulation	1-2	2	2
Standard formulation	1-2	2	2
Vancomycin	32->128	>128	>128

($\mu\text{g/mL}$)



MIC relationship of Test formulation and Standard formulation against VRE 15 strains

2) 感受性試験方法及び判定基準^{7, 8)}

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

リネゾリドの感受性判定基準

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

S : 感受性、I : 中等度耐性、R : 耐性

注) 本剤の適応菌種は、「本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及び「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」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

〈生物学的同等性試験〉⁹⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)

リネゾリド錠 600mg「明治」と標準製剤（錠剤、600 mg）それぞれ 1 錠（リネゾリドとして 600 mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により日本人健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。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（図、表）。

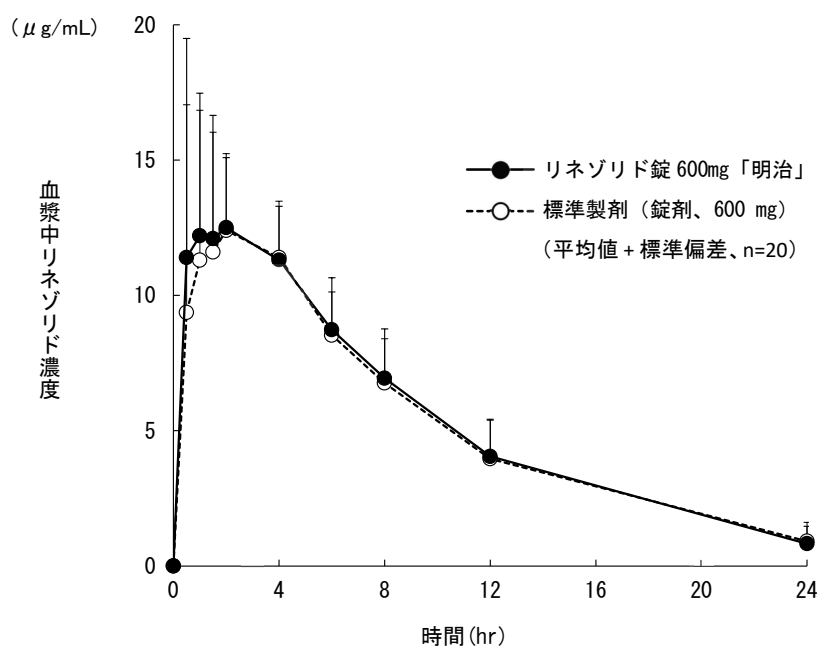


図 600 mg 錠投与時の血漿中リネゾリド濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
リネゾリド錠 600mg「明治」	20	132.0±30.5	16.0±4.0	1.6±1.3	5.0±1.8
標準製剤 (錠剤、600 mg)	20	129.0±31.8	15.2±3.8	1.6±1.3	5.3±1.7

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁹⁾

リネゾリド錠 600mg「明治」を1錠（リネゾリドとして 600 mg）日本人健康成人男子 20 名に絶食単回経口投与した時の消失速度定数：0.153±0.046 hr⁻¹

(5) クリアランス

該当資料なし

「Ⅷ.11 小児等への投与」の項参照

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中への移行の有無は不明である。

<参考>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。

「Ⅷ.10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析ではリネズ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、リネズリドの投与量の約 30%は、リネズリド投与 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ズリドの除去については、データが得られていない。

「VIII. 13. 過量投与」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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〕
- 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。[「副作用」1)の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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[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 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ため、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ため、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	リファンピシンとの併用によりリネゾリド製剤の 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1)}	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 100 mg 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1)チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g、ビール；1.1 mg/100 mL、赤ワイン；0～2.5 mg/100 mL

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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、A1-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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
種類\頻度	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
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、麻痺性イレウス、口渇、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、膵炎、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、ALP 増加、LDH 増加、肝炎
皮膚	発疹、水疱、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、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、腔痛、腔感染、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/血管カテーテル部そう痒感、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

重大な副作用 (頻度不明)

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。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

11. 小児等への投与

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時間ごとにすることを考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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3,000 mg/kg/日）、イヌに嘔吐と振戦（投与量2,000 mg/kg/日）があらわれた。

2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネズ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、リネズリドの投与量の約30%は、リネズリド投与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ズリドの除去については、データが得られていない。

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

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80 mg/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50 mg/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（100 mg/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50 mg/kg/日、37～55日齢に100 mg/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50 mg/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100 mg/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。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

リネゾリド錠 600 mg「明治」をリネゾリドとして 100 mg/kg（臨床における 1 日投与量の 10 倍に相当）の用量で雄性ラットに単回経口投与し、一般状態観察、体重測定及び剖検を行った結果、死亡及び一般状態に変化は認められず、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった¹¹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

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 80 mg/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。

幼若雄ラットにおける反復投与試験（7～36 日齢に 50 mg/kg/日、37～55 日齢に 100 mg/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。

「Ⅷ. 15. その他の注意 1)、3)」の項参照

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0、2.5、15 及び 50 mg/kg/日）において、高用量群（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（100 mg/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 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。

雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド 50 mg/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。

ラットにおける雄性生殖能回復試験（0、50 及び 100 mg/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。

「Ⅷ. 15. その他の注意 2)、4)、5)」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リネゾリド錠 600mg「明治」 処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リネゾリド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に最終年月表示）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

患者向け医薬品ガイド：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：10錠（10錠×1シート）

7. 容器の材質

PTP包装品

PTPシート：ポリプロピレン、アルミ箔

外箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ザイボックス[®]錠 600mg、ザイボックス[®]注射液 600mg

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015年8月17日

承認番号：22700AMX00883000

11. 薬価基準収載年月日

2015年12月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2019年6月5日

内容：効能・効果における＜適応菌種＞として本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を、＜適応症＞として敗血症、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、肺炎をそれぞれ追加。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
リネゾリド錠600mg「明治」	124610001	6249002F1032	622461001

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) リネゾリド錠 600mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）
- 2) リネゾリド錠 600mg「明治」の無包装の安定性に関する資料（社内資料）
- 3) リネゾリド錠 600mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）
- 4) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
（2019/7/4 アクセス）
- 5) Shinabarger D.:Expert Opin. Investig. Drugs. 1999; 8(8): 1195-1202. (PMID:15992144)
- 6) 社内資料:リネゾリド点滴静注液 600mg「明治」の抗菌力に関する資料
- 7) CLSI Document: M100S 29th Edition, 68-72, 2018
- 8) CLSI Document: M100S 29th Edition, 58-66, 2018
- 9) リネゾリド錠 600mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 10) リネゾリド錠「明治」の雄性ラットを用いた単回経口投与毒性試験に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠または参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日)、
医薬審発第 786 号(平成 13 年 5 月 31 日一部改正)、薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日
一部改正)、薬食審査発 0229 第 10 号(平成 24 年 2 月 29 日一部改正)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

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。]

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2018年2月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2019年6月)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

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時間ごとにすることを考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

出典	記載内容		
米国の添付文書 (2018年2月)	DOSAGE AND ADMINISTRATION Dosage Guidelines for ZYVOX		
Infection*	Dosage Route, and Frequency of Administration		Recommended Duration of Treatment (consecutive days)
	Pediatric Patients[†] (Birth through 11 years of Age)	Adults and Adolescents (12 Years and Older)	
Nosocomial pneumonia Community-acquired pneumonia, including concurrent bacteremia Complicated skin and skin structure infections	10 mg/kg intravenous or oral [‡] every 8 hours	600 mg intravenously or oral [‡] every 12 hours	10 to 14
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> infections, including concurrent bacteremia	10 mg/kg intravenous or oral [‡] every 8 hours	600 mg intravenously or oral [‡] every 12 hours	14 to 28
Uncomplicated skin and skin structure infections	less than 5 yrs: 10 mg/kg oral [‡] every 8 hours 5-11 yrs: 10 mg/kg oral every 12 hours	Adults: 400 mg oral [‡] every 12 hours Adolescents: 600 mg oral [‡] every 12 hours	10 to 14
* Due to the designated pathogens.			
† Neonates less than 7 days: Most pre-term neonates less than 7 days of age (gestational age less than 34 weeks) have lower systemic linezolid clearance values and larger AUC values than many full-term neonates and older infants. These neonates should be initiated with a dosing regimen of 10 mg/kg every 12 hours. Consideration may be given to the use of 10 mg/kg every 8 hours regimen in neonates with a sub-optimal clinical response. All neonatal patients should receive 10 mg/kg every 8 hours by 7 days of life.			
‡ Oral dosing using either ZYVOX Tablets or ZYVOX for Oral Suspension.			
Pediatric Use			
The safety and effectiveness of ZYVOX for the treatment of pediatric patients with the following infections are supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, pharmacokinetic data in pediatric patients, and additional data from a comparator-controlled study of Gram-positive infections in pediatric patients ranging in age from birth through 11 years:			
<ul style="list-style-type: none"> · nosocomial pneumonia · complicated skin and skin structure infections · community-acquired pneumonia (also supported by evidence from an uncontrolled study in patients ranging in age from 8 months through 12 years) · vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> infections 			
The safety and effectiveness of ZYVOX for the treatment of pediatric patients with the following infection have been established in a comparator-controlled study in pediatric patients ranging in age from 5 through 17 years :			
<ul style="list-style-type: none"> · uncomplicated skin and skin structure infections caused by <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible strains only) or <i>Streptococcus pyogenes</i> 			
Pharmacokinetic information generated in pediatric patients with ventriculoperitoneal shunts showed variable cerebrospinal fluid (CSF) linezolid concentrations following single and multiple dosing of linezolid; therapeutic concentrations were not consistently achieved or maintained in the CSF. Therefore, the use of linezolid for the empiric treatment of pediatric patients with central nervous system infections is not recommended.			
The pharmacokinetics of linezolid have been evaluated in pediatric patients from birth to 17 years of age. In general, weight-based clearance of linezolid gradually decreases with increasing age of pediatric patients. However, in preterm (gestational age < 34 weeks) neonates < 7 days of age, linezolid clearance is often lower than in full-term neonates < 7 days of age. Consequently, preterm neonates < 7 days of age may need an alternative			

	<p>linezolid dosing regimen of 10 mg/kg every 12 hours.</p> <p>In limited clinical experience, 5 out of 6 (83%) paediatric patients with infections due to Gram-positive pathogens with minimum inhibitory concentrations (MICs) of 4 mcg/mL treated with ZYVOX had clinical cures. However, paediatric patients exhibit wider variability in linezolid clearance and systemic exposure (AUC) compared with adults. In paediatric patients with a sub-optimal clinical response, particularly those with pathogens with MIC of 4 mcg/mL, lower systemic exposure, site and severity of infection, and the underlying medical condition should be considered when assessing clinical response.</p>
<p>英国の SPC (2018 年 9 月)</p>	<p>Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population:</u></p> <p>Safety data from clinical studies based on more than 500 paediatric patients (from birth to 17 years) do not indicate that the safety profile of linezolid for paediatric patients differs from that for adult patients.</p> <p>Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Special Populations</u></p> <p><u>Paediatric population (< 18 years old):</u> There are insufficient data on the safety and efficacy of linezolid in children and adolescents (< 18 years old) and therefore, use of linezolid in this age group is not recommended. Further studies are needed to establish safe and effective dosage recommendations. Pharmacokinetic studies indicate that after single and multiple doses in children (1 week to 12 years), linezolid clearance (based on kg body weight) was greater in paediatric patients than in adults, but decreased with increasing age.</p> <p>In children 1 week to 12 years old, administration of 10 mg/kg every 8 hours daily gave exposure approximating to that achieved with 600 mg twice daily in adults.</p> <p>In neonates up to 1 week of age, the systemic clearance of linezolid (based on kg body weight) increases rapidly in the first week of life. Therefore, neonates given 10 mg/kg every 8 hours daily will have the greatest systemic exposure on the first day after delivery. However, excessive accumulation is not expected with this dosage regimen during the first week of life as clearance increases rapidly over that period.</p> <p>In adolescents (12 to 17 years old), linezolid pharmacokinetics were similar to that in adults following a 600mg dose. Therefore, adolescents administered 600 mg every 12 hours daily will have similar exposure to that observed in adults receiving the same dosage.</p> <p>In paediatric patients with ventriculoperitoneal shunts who were administered linezolid 10mg/kg either 12 hourly or 8 hourly, variable cerebrospinal fluid (CSF) linezolid concentrations were observed following either single or multiple dosing of linezolid.</p> <p>Therapeutic concentrations were not consistently achieved or maintained in the CSF. Therefore, the use of linezolid for the empirical treatment of paediatric patients with central nervous system infections is not recommended.</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLZ017804