

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品

ザイボックス[®]注射液600mg**ザイボックス[®]錠600mg****ZYVOX[®] Injection 600mg****ZYVOX[®] Tablets 600mg**

リネゾリド注射液/錠

剤形	注射剤（静脈注射用バッグ）、錠剤（フィルムコート錠）
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	ザイボックス注射液600mg：1バッグ（300mL）中リネゾリド600mgを含有する。 ザイボックス錠600mg：1錠中リネゾリド600mgを含有する。
一般名	和名：リネゾリド（JAN） 洋名：Linezolid（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2001年4月4日 薬価基準収載年月日：2001年6月1日 販売開始年月日：2001年5月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
◆ザイボックス注射液 600mg	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
◆ザイボックス錠 600mg	14
1. 剤形	14
2. 製剤の組成	14
3. 添付溶解液の組成及び容量	15
4. 力価	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	16
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16
V. 治療に関する項目	17
1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	18
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28

VII. 薬物動態に関する項目	40
1. 血中濃度の推移	40
2. 薬物速度論的パラメータ	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	47
4. 吸収	48
5. 分布	49
6. 代謝	51
7. 排泄	55
8. トランスポーターに関する情報	56
9. 透析等による除去率	57
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	60
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	61
1. 警告内容とその理由	61
2. 禁忌内容とその理由	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	61
5. 重要な基本的注意とその理由	62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64
7. 相互作用	66
8. 副作用	69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	83
10. 過量投与	83
11. 適用上の注意	84
12. その他の注意	85
IX. 非臨床試験に関する項目	87
1. 薬理試験	87
2. 毒性試験	90
X. 管理的事項に関する項目	92
1. 規制区分	92
2. 有効期間	92
3. 包装状態での貯法	92
4. 取扱い上の注意	92
5. 患者向け資材	92
6. 同一成分・同効薬	93
7. 国際誕生年月日	93
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	93
9. 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	93
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	93
11. 再審査期間	94
12. 投薬期間制限に関する情報	94
13. 各種コード	94
14. 保険給付上の注意	94
XI. 文献	95
1. 引用文献	95
2. その他の参考文献	97
XII. 参考資料	98
1. 主な外国での発売状況	98
2. 海外における臨床支援情報	100
XIII. 備考	104
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	104
2. その他の関連資料	106

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザイボックス（一般名：リネゾリド）は、米国ファイザー社（旧ファルマシア・アップジョン社）で合成されたオキサゾリジノン系骨格を有する新しいクラスの合成抗菌薬である。その作用機序は、既存の抗菌薬とは異なり、細菌の蛋白合成の早期段階を阻害する。そのため、既存の各種抗菌薬に耐性を示すグラム陽性球菌（MRSA、VRE等）に対しても抗菌活性を示す（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。また本剤には、点滴静注に用いる注射剤と経口投与用の錠剤の2剤形がある。

オキサゾリジノン系薬剤の起源となる薬剤は、デュポン社（E. I. duPont de Nemours and Co., Inc.）の研究により1987年に発見され、その後米国ファイザー社での研究により新たに2種類の誘導体が合成され、英国と米国において両薬剤の第I相臨床試験が実施された。その結果、安全性及び薬物動態特性に優れたリネゾリドが選択され、続いて第II相、第III相臨床試験が実施された。米国においては、2000年4月18日、耐性菌（MRSA、VRE等）を含むグラム陽性菌感染症の治療薬として承認された。以降、欧州を含め世界63カ国・地域において、1,000,000例を超える患者に用いられている（2005年12月現在）。

日本においては、国内で実施された第I相臨床試験結果に海外の臨床試験結果を加えて承認申請を行い、2001年4月4日に「本剤に感性的バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム」による「各種感染症」を適応症として承認された。

その後、国内において日本人メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症患者を対象とした第III相臨床試験が実施された。

その結果、MRSA感染症に対する有効性と安全性が確認されたことから追加適応の承認申請を行い、2006年4月20日、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）」、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」とする効能追加が承認された。

「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年4月19日付薬食審査発0419第4号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日事務連絡）に基づき「用法及び用量」に関し一部変更承認申請を行い、2012年11月に小児に対する適応が承認された。

また薬事法第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食1219第77号（平成24年12月19日）により、再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

◆独自の作用機序を持つ「オキサゾリジノン系合成抗菌剤」

ザイボックスが属する「オキサゾリジノン系合成抗菌剤」は、約 20 年ぶり（欧米では 35 年ぶり）に開発された独自の作用機序を持つ抗菌薬である。

<ザイボックスの作用機序>

ザイボックスは、細菌の蛋白合成過程の開始段階に作用する。すなわちペプチド合成の開始複合体（70S 開始複合体）の形成を阻害することにより抗菌力を発揮する。これは従来の蛋白合成阻害薬とは異なる作用機序であり、このことから既存の抗菌薬と交叉耐性を示さないことが示唆される。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

◆MRSA、VRE 感染症に優れた臨床効果

MRSA 感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における有効率は 62.9%（39/62 例）であった（承認時）。また、MRSA に対する MIC₉₀ 値は ≤4 μg/mL であった。

VRE 感染症患者を対象とした臨床試験における有効率は 67.2%（39/58 例）であった（海外データ：承認時）。また、VRE 感染症の原因菌の 1 つである「バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム」に対する MIC₉₀ 値は ≤4 μg/mL であった。

（「V-5. (4) 検証的試験」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照）

◆各組織へ広範囲に速やかに分布

健康成人を対象にした試験において、肺胞被覆液、炎症性水疱、筋肉、また患者の骨、髄液等に良好な移行性を示した。

また、ラットを用いた試験において、ザイボックスは各組織に広く分布することが示され、特定臓器における蓄積性は認められなかった。（海外データ）

（「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

◆腎機能障害の程度により変化しない薬物動態

腎機能の低下に関わらず、全身クリアランス等、薬物動態に変化は認められなかった。

高齢者（65 歳以上の患者）における薬物動態は成人患者と同様であった。

また、中等度までの肝機能障害患者においても、ザイボックスの薬物動態は健康成人と比較して変化は認められなかった。

これらのことから、ザイボックス投与において用法及び用量の調節は必要ないものと考えられた。

（海外データ）

注意）2 種類の主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていないので、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

重度肝機能障害患者におけるザイボックスの薬物動態については検討していない。

（「VII-10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

◆注射剤から同じ用量の錠剤へ「切り替え療法」が可能

経口投与と静脈内投与における血漿中濃度推移曲線を検討したところ、バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は約 100%であった。このことから注射剤と錠剤を同じ用量（600mg、1 日 2 回）で投薬できる「切り替え療法」が可能となった。

（「VII-4. 吸収」の項参照）

◆副作用発現率は、国内 55.0%（55/100 例）、外国 20.7%（489/2,367 例）（承認時）

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)

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

投与中止によって回復しうる貧血 (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%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。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。

[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 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。嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合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。[8.3 参照]

11.1.3 視神経症 (頻度不明)

[8.6 参照]

11.1.4 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

11.1.5 間質性肺炎 (0.1%)

11.1.6 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。

11.1.7 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。[8.4 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎 (頻度不明)

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。[8.5 参照]

11.1.9 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT、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。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用 推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当資料なし

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザイボックス注射液 600mg

ザイボックス錠 600mg

(2) 洋名

ZYVOX Injection 600mg

ZYVOX Tablets 600mg

(3) 名称の由来

骨格を示す Oxazolidinone と原薬の linezolid から、「Z」、「O」と「X」を取り、音の響きの良い「ZYVOX」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リネゾリド（JAN）

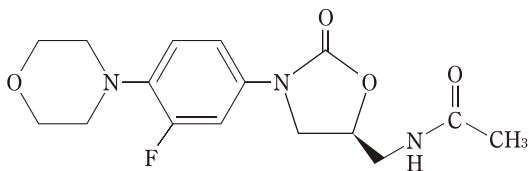
(2) 洋名（命名法）

Linezolid（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

-zolid：オキサゾリジノン系抗菌剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

5. 化学名（命名法）又は本質

（英名）

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

（日本名）

(-)-*N* [[(*S*)-3-(3-フルオロ-4-モルフォリノフェニル)-2-オキソ-5-オキサゾリジニル] メチル]
アセタミド

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：ザイボックス注射液 600mg ; PNU-100766SS

ザイボックス錠 600mg ; PNU-100766

注) PNU : Pharmacia and Upjohn の略である。

略号 : LZD (日本化学療法学会)

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

各種溶媒による溶解性（室温）

溶媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量	日局表現
ベンジルアルコール	<9.4	溶けやすい
アセトニトリル	28.7	やや溶けやすい
ジクロロメタン	37.5	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	104	溶けにくい
水	312.5	溶けにくい
ヘキサン	>100,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

Dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) により測定した結果、原薬は吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 154.4°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.8

(6) 分配係数

分配係数：3.5 (Log P=0.55) (pH3~9、n-オクタノール/水性緩衝液)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ = 約-16° (エタノール溶液 10mg/mL (1.0%))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH 暗所	12 ヶ月	プラスチック袋 /ファイバードラム	いずれの項目も 規格内
加速試験	40℃、75%RH 暗所	6 ヶ月		
苛酷試験	白色蛍光灯 (120 万ルクス・hr) 近紫外線 (200W・hr/m ²)		無色ガラス瓶・開放	いずれの項目も 規格内

試験項目：含量、類縁物質、外観等

(2) 強制分解による生成物

リネゾリドは化学的に安定であり、固体状態で保存した原薬は規格試験及び安定性試験において分解を示さなかった（含量の低下、不純物の増加を認めず）。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル法

定量法

HPLC 法

IV. 製剤に関する項目

◆ザイボックス注射液 600mg

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ザイボックス注射液 600mg
容量	300mL
性状	無色～黄色澄明の水性注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.4～5.2

浸透圧比（生理食塩液対比）：約 1

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ザイボックス注射液 600mg
有効成分	1 バッグ中 リネゾリド 600mg
添加剤	ブドウ糖水和物 15.072g クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：含量、類縁物質、光学異性体、pH、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験*、外観、無菌試験*、エンドトキシン*

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%RH 暗所	36 ヶ月	プラスチック 容器	経時に黄変し、類縁物質の増減及び重量の低下がみられたが、いずれも規格内
加速試験	40°C、25%RH 暗所	6 ヶ月		
苛酷試験	白色蛍光灯 (120 万ルクス・hr) 近紫外線 (200W・hr/m ²)		プラスチック 容器	規格内

* 長期保存試験でのみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 本剤は、次の薬剤と配合した時、沈殿等を生じることから禁忌である。

成分	商品名	会社名
日局 アムホテリシンB	ファンギゾン注射用 50mg	ブリistol・マイヤーズ
日局 塩酸クロルプロマジン	コントミン筋注 10mg/25mg/50mg	田辺三菱＝吉富薬品
ジアゼパム	セルシン注射液 5mg/10mg	武田
	ホリゾン注射液 10mg	アステラス
イセチオン酸ペンタミジン	ベナンボックス 300	サノフィ・アベンティス
ラクトビオン酸エリスロマイシン	注射用エリスロシン	アボットジャパン
フェニトインナトリウム	アレビアチン注 250mg	大日本住友
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	バクトラミン注	中外
セフトリアキソンナトリウム	ロセフィン静注用 0.5g/1g	中外

保険薬事典 平成 21 年 4 月版より抜粋

- (2) 本剤の配合変化試験成績は「XIII. 備考 ザイボックス注射液の配合変化試験〔試験 1〕及び〔試験 2〕」の項を参照。
- (3) 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及び用量に従い、別々に投与すること。本剤は使い切りバッグであるので、本剤に他の薬剤を注入してはならない。
- (4) 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。
- (5) pH 変動試験

試料	試料性状	試料 pH	滴下液	滴下量 (mL)	最終 pH	pH 移動指数*	変化所見	浸透圧比
ザイボックス注射液 600mg 10mL	無色 澄明	4.79	0.1mol/L 塩酸	10.0	1.37	3.42	無し	1.07
			0.1mol/L 水酸化 ナトリウム溶液	10.0	11.65	6.86	無し	

*計算式 $\text{pH 移動指数} = |\text{試料 pH} - \text{最終 pH}|$

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

ZYVOX®

ザイボックス®注射液バッグ取扱い解説書

取扱い手順

1

開封部分

2

袋の開口部を引張り、袋を完全に開けてください。

3

使用ポートの上部キャップのツメを折って取り外してください。

白色ポートは使用しないでください。

4

必ずポートを上に向け、輸液セットの針（プラスチックびん針）をまっすぐに刺し、根元まで押し込んでください。

5

液漏れがないかを確認したのち、点滴台などにかけてください。

本剤の使用に際しては、以下の点にご注意ください。

- 1) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないでください。
- 2) 投与は、青色ポートより行い、白色ポートは使用しないでください。
- 3) 本剤には、プラスチックびん針を使用してください。（ステンレスびん針は、液漏れ等が生じる可能性があります。）
- 4) 本剤は、軟らかいバッグですので、大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要です。
- 5) バッグを押すことにより液漏れの有無をご確認ください。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でください。
- 6) 不溶物が認められるものは使用しないでください。
- 7) U字管連結は行わないでください。
- 8) 本剤に他の薬剤を注入して使用しないでください。
- 9) 本剤は、調製不要の使い切りバッグですので、残液は使用しないでください。
- 10) バッグの液目盛りはおよその目安として使用してください。
- 11) 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがありますが、効力に影響を及ぼすことはありません。

※警告を含む使用上の注意は、添付文書をご参照ください。

ポートの取扱いの注意

2つのポートのうち白色ポートは絶対に使用しないでください。

製造販売：ファイザー株式会社

(2) 包装

600mg×5 バッグ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

静脈注射用バッグ（300mL）は、日局「プラスチック製医薬品容器試験法」に適合し、その形状は平成4年12月22日付薬審第832号の範囲内である。

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

なお、サイボックス®注射液バッグ取扱説明書（「IV-10.（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」に掲示の資材）を確認できる二次元コードが個装箱に記載されている。

12. その他

該当資料なし


◆ザイボックス錠 600mg

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	質量	色調等			
ザイボックス錠 600mg		861mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠			
	<table border="1"> <tr> <td>長径</td> <td>短径</td> <td>厚さ</td> </tr> <tr> <td>18mm</td> <td>10mm</td> <td>6mm</td> </tr> </table>			長径	短径	厚さ
長径	短径	厚さ				
18mm	10mm	6mm				

(3) 識別コード

600 ZYV

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ザイボックス錠 600mg
有効成分	1錠中 リネゾリド 600mg
添加剤	カルナウバロウ デンプングリコール酸ナトリウム 結晶セルロース 酸化チタン ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース ヒプロメロース マクロゴール 400

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：含量、類縁物質、光学異性体、外観、水分量、溶出試験等

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	効果
長期保存試験	25℃、60%RH 暗所	36 ヶ月	PTP 包装	水量の若干の増加が認められたが規格内
加速試験	40℃、75%RH 暗所	6 ヶ月		
苛酷試験	白色蛍光灯 (120 万ルクス・hr) 近紫外線 (200W・hr/m ²)		無色ガラス瓶 ・開放	若干の黄変が認められたが規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：日局 溶出試験法第2法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10錠 (PTP)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : PVC (ポリ塩化ビニル) 、アルミ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○〈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

○〈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

<解説>

「V-5. 臨床成績（4） 1）有効性検証試験」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、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。〔18.2.2 参照〕

<解説>

平成5年1月19日付薬安第5号を参考に設定した。抗菌薬に共通の注意事項である。感染症の治療は、薬剤耐性菌の発現を予防する意味でも漫然と使用すべきではなく、また、適切な治療のためにも起炎菌の同定を行い薬剤に対する感受性を確認する必要がある。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の8.1の項参照

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<ザイボックス注射液 600mg>

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。

<ザイボックス錠 600mg>

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。

<解説>

米国における第Ⅰ相反復経口投与試験及び反復静脈内投与試験の結果、リネゾリドとして600 mgを1日2回投与した時に投与時間を通じて約4 μ g/mL以上の濃度が得られ、また忍容性が認められた。VREを含む耐性病原菌のMIC₉₀は \leq 4 μ g/mLであることを考慮すると、600 mg1日2回投与が予測される臨床用量と考えられた。

次に、用量選択を目的とした非無作為化、非対照薬第Ⅱ相試験（市中肺炎、皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした試験）が実施され、投与期間全体を通じてMICより高い血中濃度を維持するために600 mg1日2回投与を選択した。

第Ⅱ相試験の結果に基づき、VRE患者を対象とした試験を行い、リネゾリドとして600 mgを1日2回投与することによって、VRE感染症に対して臨床的、細菌学的有効性が認められた。

また、リネゾリド600 mg1日2回投与によって、MRSAに対するMICを上回る血中濃度を維持することが可能であり、この用法及び用量における日本人MRSA感染症（肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症）患者に対する有効性も確認された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。〔8.6参照〕

7.2 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。

7.3 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。

<解説>

7.1 本剤について実施された臨床試験は28日までを投与期間として実施された。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ことから、「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」とした。

臨床上の特別な理由がある場合を除き、本剤を漫然と投与することは避け、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の判定を行い、疾病の治療上必要な最小限の投与期間にとどめること。

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。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」8.6の項も参照。

7.2 本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は弱く、これらを含む混合感染に対してはスペクトルの異なる他剤を併用する必要があることから設定した。

<参考>

感受性試験方法及び判定基準^{1), 2)}

VRE及びMRSAのうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、米国Clinical and Laboratory Standards Institute (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</i> spp. ^{※)}	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	—	≥ 8	≥ 21	—	≤ 20

S：感受性 I：中等度耐性 R：耐性

※) *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. casseliflavus*等

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。

7.3 経口剤の生物学的利用率が約100%であるため、注射剤からの切り替えにあたり、「経口剤の用量を上げる必要がない」との注意喚起のため、設定した。

「VII-4. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与^{3)、4)}

① 静脈内投与試験

日本人健康成人男子 6 例を対象に、本剤の 600mg を単回静脈内投与（朝空腹時に 30 分かけて点滴静脈内投与）した時の安全性を検討した。

治験薬に関連した自覚症状及び他覚所見、並びに臨床検査値異常を下表に示した。なお、本治験で認められた有害事象はいずれも軽度あるいは中等度であり、重篤なものは認めなかった。

治験薬に関連した 自覚症状及び他覚所見			治験薬に関連した 臨床検査値異常	
症状名	発現 例数	発現 件数	検査項目	発現 例数
悪寒	1	1	白血球増加	1
下痢（水様）	1	9	CRP（2+）	1
下痢（泥状）	1	1	尿中 α 1-MG 上昇	1
倦怠感	1	2	5-HIAA-R 上昇	1
腰痛	1	4	体温上昇	1
食欲不振	1	1	5-HIAA-R： 5-ハイドロキシインドール 酢酸排泄速度	
頭がボーッとする	1	1		
頭痛	1	2		
軟便	1	1		
腹痛	1	4		
嘔気	1	1		
鼓腸	1	2		
舌変色	2	2		

② 経口投与試験

日本人健康成人男子 6 例を対象に、本剤の 625mg を空腹時に単回経口投与し、安全性を検討した結果、本剤に関連した自覚症状及び他覚所見は認められなかった。

なお、臨床検査値異常として、本剤が有する monoamine oxidase (MAO) 阻害作用に基づく尿中カテコールアミン排泄速度の上昇 [尿中アドレナリン排泄速度上昇（4 件）、尿中ドーパミン排泄速度上昇（3 件）] が認められたが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネズリドとして 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ズリドとして 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。

錠 剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネズリドとして 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ズリドとして 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。

2) 反復投与^{5)、6)}

① 静脈内投与試験

日本人健康成人男子 8 例を対象に、本剤の 600mg を 1 日 2 回（12 時間毎に、1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与）9 日間、反復静脈内投与した時の安全性を検討した。

本剤に関連した自覚症状として、1 例に軽度の頭痛が認められたのみであった。

臨床検査値については、治験薬投与中にビリルビン値、総蛋白の上昇等で正常範囲の逸脱が認められたが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。

② 経口投与試験

日本人健康成人男子 6 例を対象に、本剤の 625mg を 1 日 2 回（朝夕食後）9 日間反復経口投与した時の安全性について検討した。

治験薬に関連した自・他覚所見及び臨床検査値異常を下表に示した。いずれの有害事象も臨床上問題となる重篤なものではなかった。

なお、他の抗菌薬と同様に、腸内細菌叢への影響は認められたが、その影響による下痢などは特に発現しなかった。

治験薬に関連した
自覚症状及び他覚所見

症状名	発現例数	発現件数
舌変色	4	6
頭重感	1	1
そう痒感	1	1
皮膚描画陽性	1	1

治験薬に関連した
臨床検査値異常

検査項目	発現例数
白血球減少	2
尿沈渣白血球増多	1

注) 本剤の承認されている用法及び用量

注射剤：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。

錠剤：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。

(3) 用量反応探索試験

適応菌種であるバンコマイシン耐性腸球菌感染症（VRE）患者を対象とした用量反応試験は実施していない。

なお、海外において、市中肺炎患者及び皮膚・軟部組織感染症患者を対象にした下記の2種類の用量確認試験が実施されている。

[参考：外国人データ]

試験-1	対象；市中肺炎患者
試験-2	対象；皮膚・軟部組織感染症患者
試験方法	非無作為化、非盲検法による2群間比較試験
投与群	低用量；1回250mg 1日3回又は1回375mg 1日2回 高用量；1回375mg 1日3回又は1回625mg 1日2回
投与方法	静脈内投与又は静脈内投与後に経口投与への変更が可能
投与期間	5～14日間
成績	投与期間全体で推定病原菌のMICより高い血中濃度を維持するためには、高用量の600mgの1日2回投与が妥当であると判断された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症⁷⁾

MRSA 感染症あるいは MRSA 感染症が疑われる成人患者を対象に、下記の試験デザインで第Ⅲ相比較試験を行った。

試験デザイン

治験方法	多施設共同非盲検比較対照試験
投与群	被験薬群：リネゾリド 対照薬群：バンコマイシン
投与方法	リネゾリド：1回 600mg、1日2回（12時間間隔）静脈内投与で開始し、その後経口投与への変更が可能 バンコマイシン：1日2gを2~4回に分割して点滴静注
投与期間	7~28日

投与終了時の疾患別有効率及び菌消失率は以下のとおりであった。

疾患別有効率

疾患の種類	リネゾリド		バンコマイシン	
	有効率		有効率	
	n/N	%	n/N	%
MRSA 感染症（合計）	39/62	62.9	15/30	50.0
敗血症	4/9	—	0/1	—
深在性皮膚感染症	1/1	—	0	—
慢性膿皮症	2/3	—	1/1	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	11/14	78.6	5/9	—
肺炎	21/35	60.0	9/19	47.4

有効率：（治癒＋改善）/評価例数（微生物学的評価可能集団）

評価基準：5項目（治癒、改善、不変/悪化、判定不能、欠測）で判定

疾患別菌消失率

疾患の種類	リネゾリド		バンコマイシン	
	菌消失率		菌消失率	
	n/N	%	n/N	%
MRSA 感染症（合計）	49/62	79.0	9/30	30.0
敗血症	7/9	—	0/1	—
深在性皮膚感染症	1/1	—	0	—
慢性膿皮症	3/3	—	1/1	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	13/14	92.9	3/9	—
肺炎	25/35	71.4	5/19	26.3

菌消失率：消失数（確定及び推定）/評価例数（微生物学的評価可能集団）

評価基準：4項目（消失、存続、判定不能、欠測）で判定

②バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症（外国人データ）⁸⁾

VRE 感染症患者（菌血症を含む）を対象に、下記の試験デザインで第Ⅲ相比較試験を行った。

試験デザイン

治験方法	無作為化二重盲検法による多施設共同治験
投与群	被験薬群：リネゾリド 1 回 600mg を 1 日 2 回投与 対照薬群：リネゾリド 1 回 200mg を 1 日 2 回投与
投与方法	静脈内投与で開始し、その後経口投与への変更が可能
投与期間	7～28 日間

本治験を実施した時点では VRE 感染症で承認された比較対照薬が存在しなかったため、*Enterococcus faecalis* 及び *Enterococcus faecium* に関する MIC₉₀ を上回る血中濃度が得られること並びに効果を予想できる最低用量として、本剤 200mg を対照薬として用い、本治験では比較対照薬を設けなかった。

疾患別有効率

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

注1： *Enterococcus faecium*、*Enterococcus faecalis* 等

（本剤の適応菌種は、「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）

注2： 対照薬はリネゾリド 200mg：本用量は承認された用量ではない。

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

また、細菌学的評価対象例における細菌学的有効率は、リネゾリド投与群では 67%（38/57 例）であったのに対して、対照薬投与群では 53%（24/45 例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

安全性

安全性解析対象症例 970 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、16.8%（163/970 例、226 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の副作用発現率 55.0%（55/100 例）と比較して、高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用は、臨床検査 9.1%（88/970 例）、血液及びリンパ系障害 6.8%（66/970 例）であり、主な副作用の種類は血小板数減少（78 件）、貧血（31 件）、血小板減少症（26 件）、白血球数減少（12 件）、骨髄機能不全（8 件）、肝機能異常（6 件）、重複感染及び下痢（各 5 件）であった。承認時と比較し、本調査において著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。

重篤な副作用は 50 例 63 件（血小板数減少 23 件、血小板減少症 10 件、貧血 7 件、骨髄機能不全、汎血球減少症、ヘモグロビン減少及び白血球数減少の各 3 件、重複感染、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少の各 2 件、敗血症、乳酸アシドーシス、深部静脈血栓症、下痢及び高ビリルビン血症の各 1 件）であり、このうち転帰が未回復の症例は、8 例（高ビリルビン血症及び血小板数減少の 1 例、汎血球減少症の 1 例、貧血、血小板数減少及び白血球数減少の 1 例、血小板減少症の 3 例、重複感染及び敗血症の 1 例、血小板数減少 1 例）あり、このうち死亡が 2 例（重複感染及び敗血症の 1 例、血小板減少症の 1 例）あった。未回復の症例については、いずれも原疾患や合併症による影響が大きく、死亡症例についても、2 例とも原疾患の悪化による影響が考えられた。

有効性

安全性解析対象症例 970 例のうち、適応外使用 473 例と有効性評価が判定不能の 66 例とを除いた 431 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性解析対象症例 431 例における臨床効果の有効率は、90.5%（390/431 例）であり、承認時までの試験の MRSA 感染症患者に対する有効率 62.9%（39/62 例）を下回るものではなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件

- ①国内で本薬が投与された可能な限り全例の VRE 感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
- ②患者より検出された VRE のバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。
- ③国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法及び用量の妥当性を検討すること。

本剤は、2001 年 4 月 4 日に製造承認を取得し、製造承認より 10 年間の再審査期間が指定された。

①については、2001 年 6 月より「VCM 耐性 *E. faecium* のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）」に対する使用実態下での有効性、安全性に関する問題を把握することを目的として、可能な限り全例を調査する方式にて使用成績調査を開始したが、2006 年 4 月に本剤の MRSA に対する効能又は効果追加承認をもって終了した。その後、可能な限り全例の VCM 耐性 *E. faecium* 感染症患者における有効性、安全性を検討することを目的としたレトロスペクティブな調査を特定使用成績調査として実施した。

②については、特定使用成績調査において、本剤発売後における各適応起炎細菌に対する薬剤感受性を測定し、検討を行った。

③については、VRE 感染症治療薬としての承認後、MRSA 感染症の効能又は効果追加のための国内第Ⅲ相試験を実施する際に、当該承認条件についても検討するために、母集団薬物動態解析を実施した。得られたデータから、投与量と体重・年齢、暴露量の一定関係が認められないことから用量調節は行わないことが了承されたが、「体重 40kg 未満の患者」は「慎重投与」として継続された。MRSA 感染症の効能追加承認後、その一部変更承認時まで継続した国内第Ⅲ相試験の結果及び最新の国内安全性定期報告データを合わせて検討し、2007 年 1 月に提出したが、低体重患者の安全性を評価するには症例が少ないと判断された。今回、2001 年 6 月から実施した使用成績調査の安全性データを合わせて検討した。

(7) その他

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症⁷⁾

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

投与終了時の有効率は以下のとおりであった。

疾患別有効率 (MRSA 感染症)

疾患の種類	有効率	
	n/N	%
MRSA 感染症 (合計)	39/62	62.9
敗血症	4/9	—
深在性皮膚感染症	1/1	—
慢性膿皮症	2/3	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	11/14	78.6
肺炎	21/35	60.0

2) バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症 (外国人データ)⁸⁾

外国において、VRE 感染症あるいは推定 VRE 感染症の成人患者を対象として、静脈内投与、経口投与あるいは静脈内投与から経口投与への切り替え投与によって、高用量 (600mg 1日2回) と低用量 (200mg 1日2回) を比較する無作為化多施設二重盲検試験 (投与期間 7~28 日) を行った。

この試験における有効率は以下のとおりであった。

このうち、菌血症を伴う VRE 感染症に対する有効率は、600mg 1日2回投与で 59% (10/17)、200mg 1日2回投与で 29% (4/14) であった。

疾患別有効率 (VRE 感染症)

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

注1: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* 等

(本剤の適応菌種は、「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)

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

注2: 対照薬はリネゾリド 200mg: 本用量は承認された用量ではない。

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

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菌薬（テジゾリドリン酸エステル）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

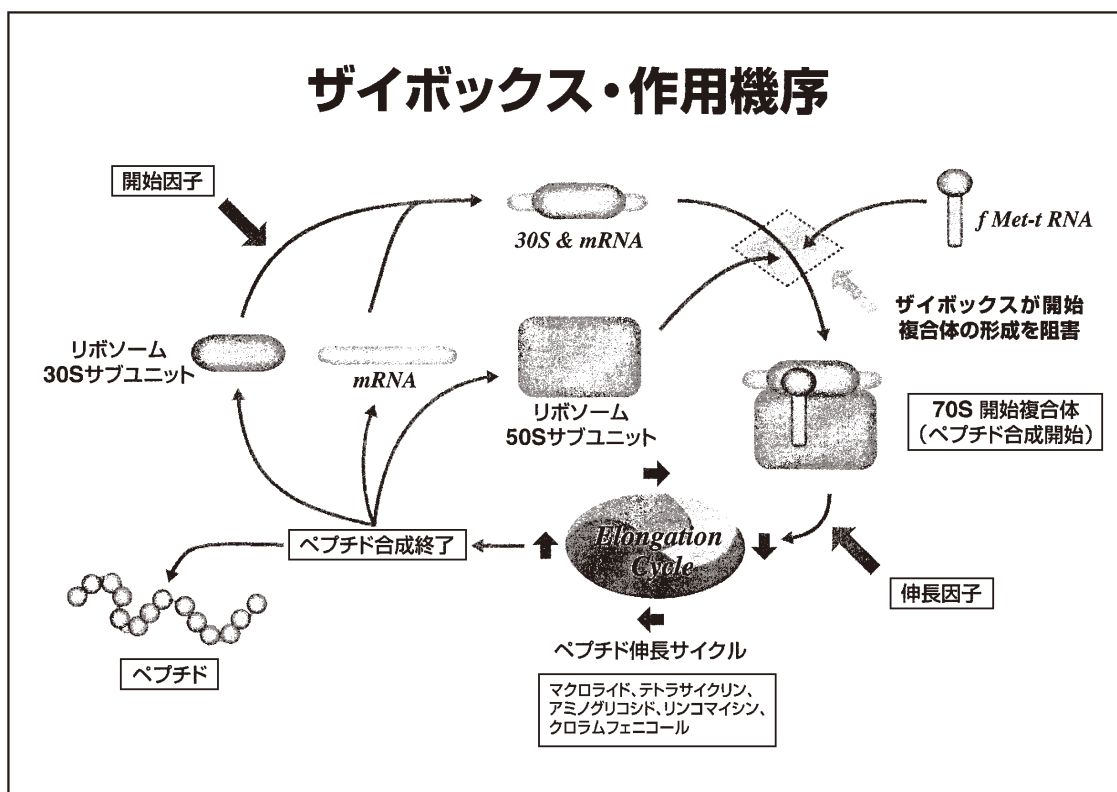
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

細菌の蛋白合成は翻訳の開始反応（initiation）、ペプチド鎖の伸長反応（elongation）、翻訳の終了反応（termination）の3つの過程に大きく分類される。

リネゾリドは翻訳開始反応におけるリボソーム 50S サブユニットに結合し、70S 開始複合体の形成を阻害するという、蛋白合成過程の極めて初期段階を抑制することで抗菌力を発揮すると考えられ、従来の蛋白合成阻害薬とは異なった作用機序を有している。

なお、リネゾリドと同系の蛋白合成阻害剤であるマクロライド系、リンコマイシン系等の薬剤は、ペプチド鎖の伸長反応を阻害するが、リネゾリドは蛋白合成の開始反応に作用し、ペプチジルトランスフェラーゼ（ペプチド鎖の伸長反応に関与する転写酵素）の活性を阻害せず、伸長及び終始反応過程、また翻訳開始に先立つ過程である fMet-tRNA 合成に対して作用を及ぼさない。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌力

*in vitro*におけるリネゾリドの抗菌力 (MIC) は、CLSI※ (旧 NCCLS) 標準法に準じて測定した。

①グラム陽性菌及び陰性菌に対する抗菌スペクトル¹⁰⁾

本剤は、グラム陽性菌の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属、*Micrococcus* 属及び *Bacillus* 属標準株に対して、MIC 値 1~2 µg/mL を示した。

Corynebacterium 属に対する MIC 値は 0.063~0.25 µg/mL であった。

一方、*Escherichia coli*、*Citrobacter freundii* 等グラム陰性菌に対する本剤の抗菌作用は弱く、MIC 値は 8~>128 µg/mL であった。

抗菌スペクトル (CLSI 法)

グラム陽性菌		グラム陰性菌	
菌株	MIC (µg/mL)	菌株	MIC (µg/mL)
<i>S. aureus</i> 209-P JC	1	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	>128
<i>S. aureus</i> Smith	1	<i>E. coli</i> NIH	32
<i>S. aureus</i> Terajima	2	<i>E. coli</i> K-12	8
<i>S. aureus</i> Neumann	1	<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	16
<i>S. aureus</i> E-46	2	<i>S. typhi</i> T-287	>128
<i>S. aureus</i> No. 80	2	<i>S. typhi</i> O-901	32
<i>S. epidermidis</i> KC-1	2	<i>S. paratyphi</i> A	>128
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	2	<i>S. paratyphi</i> B	>128
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1	<i>S. enteritidis</i> KC-1	128
<i>B. anthracis</i> KC-1	1	<i>S. dysenteriae</i> EW-7	>128
<i>S. pyogenes</i> S-23	2	<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	128
<i>S. pyogenes</i> Cook	2	<i>S. boydii</i> EW-28	>128
<i>S. pyogenes</i> C-203	1	<i>S. sonnei</i> EW-33	128
Viridans group		<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	>128
Streptococcus KC-1	1	<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	>128
<i>E. faecalis</i> KC-1	2	<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	>128
<i>S. pneumoniae</i> Type I	2	<i>H. alvei</i> NCTC 9540	>128
<i>S. pneumoniae</i> Type II	2	<i>S. marcescens</i> IFO 3736	>128
<i>S. pneumoniae</i> Type III	1	<i>P. mirabilis</i> 1287	64
<i>C. diphtheriae</i> KC-1	0.25	<i>P. vulgaris</i> OX-19	8
<i>C. diphtheriae</i> Toronto	0.063	<i>M. morgani</i> Kono	>128
		<i>P. rettgeri</i> NIH 96	64
		<i>P. alcalifaciens</i> NIH 118	128
		<i>P. aeruginosa</i> No. 12	>128
		<i>P. aeruginosa</i> E-2	>128

上記のグラム陽性及び陰性菌は、本剤の適応菌種ではない。

※CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

旧 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) が組織名変更されたもの。

本インタビューフォームではこの表記を統一して用いるものとする。

②臨床分離株に対する抗菌力

a) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 臨床分離株に対する抗菌力*)

1993～1998年に国内で得られたMRSAの臨床分離株(合計307株)に対するリネゾリドのMIC₅₀値は1～2μg/mL、MIC₉₀値は1～4μg/mLであり、狭い範囲のMICで抗菌活性を示した。

また、国内臨床試験で分離されたMRSA(2001～2003年分離株)に対する本薬のMIC₅₀値は1μg/mL、MIC₉₀値は2μg/mLであり、1993～1998年分離株の値と比較してMRSAの本薬に対する感受性に変化は認められなかった。

*) 社内資料

MRSAに対する抗菌力 (CLSI法)

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MRSA 1996～1997年分離株 (30)	LZD	0.5-1	1	1
	VCM	0.5-1	1	1
	TEIC	0.25-4	0.5	4
	DMPPC	>128	>128	>128
	ABPC	32-64	32	64
	CEZ	128->128	>128	>128
	CDTR	64->128	128	>128
	CAM	0.125->128	>128	>128
	LVFX	0.5-32	8	16
MRSA 1993～1998年分離株 (120)	LZD	0.5-2	1	2
	VCM	≤0.25-2	0.5	1
	TEIC	≤0.25-2	0.5	1
	ABK	≤0.12-4	0.5	1
	ABPC	8-64	32	64
	CDTR	4-128	64	64
	CAM	2->128	>128	>128
	LVFX	≤0.03->128	4	>128
	TFLX	≤0.03->128	4	128

次頁へ続く

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MRSA 1994~1997年分離株 (27)	LZD	1-2	2	2
	VCM	0.5-1	1	1
	DMPPC	32-128	128	>128
	ABPC	16-64	32	64
	CEZ	32->128	>128	>128
	CDTR	64-128	64	128
	CAM	0.5->128	>128	>128
	LVFX	4->128	8	32
MRSA 1997年分離株 (89)	LZD	0.5-2	1	2
	VCM	0.5-4	1	2
	DMPPC	128->128	>128	>128
	ABPC	16->128	64	128
	CEZ	64->128	>128	>128
	CDTR	64->128	128	128
	LVFX	0.25->128	8	128
MRSA 1993~1998年分離株 (41)	LZD	1-4	2	4
	VCM	0.5-4	2	2
	DMPPC	16->128	>128	>128
	ABPC	16-128	64	64
	CEZ	16->128	128	>128
	CDTR	8-128	128	128
	CAM	128->128	>128	>128
	LVFX	0.25->128	8	>128
MRSA 2001~2003年分離株 (113)	LZD	1-4	1	2
	VCM	$\leq 0.5-2$	1	1

LZD: リネゾリド ABK: アルベカシン ABPC: アンピシリン CAM: クラリスロマイシン
 CDTR: セフジトレン CEZ: セファゾリン DMPPC: メチシリン LVFX: レボフロキサシン
 TEIC: テイコプラニン TFLX: トスフロキサシン VCM: バンコマイシン

注1) LZD、VCM、ABKの3薬剤以外はMRSAに対して適応外である。

注2) 2001~2003年分離株は、国内第Ⅲ相臨床試験における分離株である。

b) バンコマイシン耐性腸球菌 (*E. faecalis*, *E. faecium*を含む) に対する抗菌力¹¹⁾
 国内で得られたバンコマイシン耐性腸球菌の臨床分離株 (合計 81 株) に対するリネゾリドの MIC₅₀ と MIC₉₀ 値はともに 1~2 μg/mL であり、狭い範囲の MIC で抗菌活性を示した。
 なお、バンコマイシンの MIC₉₀ 値は >64~>128 μg/mL であった。

バンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力 (CLSI 法)

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus</i> 属 (15)	LZD	2-4	2	2
	VCM	32->64	>64	>64
	TEIC	≤0.25->64	8	>64
	ABPC	0.5-128	16	64
	CAM	1->128	>128	>128
	LVFX	2-16	2	16
	ABK	2->64	4	>64
バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> (30)	LZD	2-4	2	2
	VCM	16->128	>128	>128
	ABPC	64->128	128	128
	CAM	2->128	>128	>128
	LVFX	2->128	128	>128
	CEZ	>128	>128	>128
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus</i> 属 (合計 36) <i>E. faecalis</i> ; 16 菌株 <i>E. faecium</i> ; 18 菌株 <i>E. durans</i> ; 2 菌株	LZD	1-2	1	1
	VCM	128->128	>128	>128
	ABPC	0.125-128	2	64
	DMPPC	8->128	64	>128
	LVFX	0.5-16	1	4
	CEZ	8->128	64	>128

LZD : リネゾリド ABK : アルベカシン ABPC : アンピシリン CAM : クラリスロマイシン
 CEZ : セファゾリン DMPPC : メチシリン LVFX : レボフロキサシン TEIC : テイコプラニン
 VCM : バンコマイシン

注 1) 本剤の適応菌種は、「本剤に感性的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。
 注 2) 他剤は、すべて上記菌種に対して適応外である。

c) バンコマイシン耐性 *E. faecium* 臨床分離株に対する抗菌力 (海外データ)^{12)、13)}

米国及び欧州で得られたバンコマイシン耐性 *E. faecium* の臨床分離株 [米国 (252 株)、欧州 (19 株)] に対して、リネゾリドの MIC₅₀ 値は 1~2 μg/mL、MIC₉₀ 値は 1~4 μg/mL であり、狭い範囲の MIC で抗菌活性を示した。

また、両地域で得られたバンコマイシン耐性 *E. faecium* の臨床分離株に対するリネゾリドの抗菌力に、地域差がないことが示された。

なお、バンコマイシンの MIC₉₀ 値は >16~≧512 μg/mL であった。

バンコマイシン耐性 *E. faecium* に対する抗菌力 [米国及び欧州]

(CLSI 法)

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC (μg/mL)			試験 実施国
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
バンコマイシン耐性 (Van A 型) <i>E. faecium</i> (16)	LZD	1-4	2	4	米国
	VCM	>16	>16	>16	
バンコマイシン耐性 (Van B 型) <i>E. faecium</i> (14)	LZD	2-4	2	4	米国
	VCM	>16	>16	>16	
バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> (116)	LZD	0.5-2	1	2	米国
	TEIC	≦0.5->16	>16	>16	
	EM	>2	>2	>2	
	CP	4-16	4	8	
バンコマイシン耐性 (Van A 型) <i>E. faecium</i> (23)	LZD	2-4	2	2	米国
	VCM	256->512	512	512	
	ABPC	2->128	128	>128	
	MINO	0.06-16	0.12	16	
バンコマイシン耐性 (Van B 型) <i>E. faecium</i> (22)	LZD	2-4	2	4	米国
	VCM	8-512	128	512	
	ABPC	16-128	64	128	
	MINO	0.06-32	0.12	16	
バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> (61)	LZD	1-2	1	2	米国
	VCM	128-≧512	≧512	≧512	
	DOXY	≦0.5-≧32	4	16	
	ABPC	8-≧256	128	≧256	
バンコマイシン耐性 (Van A 型) <i>E. faecium</i> (19)	LZD	0.5-2	1	1	フランス
	VCM	>256	>256	>256	
	ABPC	0.5-64	2	64	
	GM	4->1000	8	>1000	

LZD : リネゾリド ABPC : アンピシリン CP : クロラムフェニコール
EM : エリスロマイシン DOXY : ドキシサイクリン GM : ゲンタマイシン
MINO : ミノサイクリン TEIC : テイコプラニン VCM : バンコマイシン

注) 他剤は、すべて上記菌種に対して適応外である。

d) 多剤耐性腸球菌 (*E. faecium*) に対する抗菌力 (海外データ)¹⁴⁾

米国及び欧州で得られた多剤耐性 *E. faecium* の臨床分離株 [米国 (118 株)、欧州 (180 株)] に対して、本薬の MIC₉₀ 値及び MIC₅₀ 値はともに 2~4 µg/mL で示し、供試菌に対して狭い範囲の MIC で抗菌活性を示した。また、両地域で得られた臨床分離株に対する抗菌力に、地域差がないことが示された。

なお、バンコマイシンの MIC₉₀ 値は、>16~>128 µg/mL であった。

多剤耐性 *E. faecium* に対する抗菌力 [米国及び欧州] (CLSI 法)

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC (µg/mL)			試験 実施国
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
バンコマイシン及び多剤耐性 <i>E. faecium</i> (69)	LZD	1-4	2	2	米国
バンコマイシン耐性 20 菌株を含む <i>E. faecium</i> (25)	LZD	0.5-4	2	2	米国
	VCM	0.5->64	>64	>64	
バンコマイシン耐性菌株を含む <i>E. faecium</i> (24)	LZD	1-8	4	4	米国
	VCM	1-128	64	64	
<i>E. faecium</i> (50)	LZD	1	1	1	英国
	VCM	0.5->128	0.5	128	
	AMPC	0.25-64	16	32	
	CXM	1->128	>128	>128	
<i>E. faecium</i> (41)	LZD	4	4	4	英国
	VCM	1->128	>128	>128	
	ABPC	64->128	128	>128	
	TEIC	1->128	32	>128	
	EM	0.125->128	>128	>128	
	GM	16->2048	2048	>2048	
	SM	32->2048	2048	>2048	
	TC	0.5->128	1	128	
	RFP	0.06->128	8	>128	
<i>E. faecium</i> (53)	LZD	0.25-1	1	1	ドイツ
	VCM		0.5	64	
	AMPC		8	32	
	OFLX		4	32	
	TEIC		0.125	16	
	DOXY		4	8	
<i>E. faecium</i> (36)	LZD	0.5-2	1	2	ベルギー
	VCM	0.5->16	1	>16	
	AMPC	0.12->16	2	>16	

LZD: リネゾリド ABPC: アンピシリン AMPC: アモキシシリン CXM: セフロキシム
EM: エリスロマイシン GM: ゲンタマイシン OFLX: オフロキサシン SM: ストレプトマイシン
TEIC: テイコプラニン TC: テトラサイクリン VCM: バンコマイシン DOXY: ドキシサイクリン
RFP: リファンピシン

注) 他剤は、すべて上記菌種に対して適応外である。

2) 交叉耐性

①50S リボソームを標的とする抗菌薬耐性機構を有する菌株に対する抗菌力（海外データ）¹⁵⁾
臨床分離株を用いて検討した結果、リネゾリドは主要な蛋白合成阻害薬と交叉耐性を示さなかった。

50S リボソームを標的とする抗菌薬耐性機構を有する菌株に対する抗菌力 (CLSI 法)

試験菌株 (株数)	MIC 範囲 (μg/mL)
マクロライド耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> 及び <i>Streptococcus</i> spp. * (11) (* <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i>)	0.25-1
リンコサマイド (リンコマイシン及びクリンダマイシン) 耐性 <i>Staphylococcus</i> spp. (2) (<i>S. aureus</i> , <i>S. haemolyticus</i>)	0.5
A 型ストレプトグラミン耐性 <i>S. aureus</i> (4)	1
テトラサイクリン耐性 <i>S. aureus</i> (1)	1
マクロライド耐性 <i>E. faecalis</i> (2)	1
リンコサマイド (リンコマイシン及びクリンダマイシン) 耐性 <i>E. faecalis</i> (1)	1
A 型ストレプトグラミン耐性 <i>E. faecalis</i> (1)	1
テトラサイクリン耐性 <i>E. faecalis</i> (4)	1
クロラムフェニコール耐性 <i>E. faecalis</i> (1)	1
フシジン酸耐性 <i>E. faecalis</i> (1)	1

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。

②バンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力（海外データ）^{16), 17)}

米国で実施された 2 試験における検討で、本薬はバンコマイシン耐性腸球菌（全ての Van 表現型）に対してバンコマイシンと交叉耐性を示さなかった。また、本薬は検討された全ての Van 表現型に対して同等の効力を示した。

バンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力 [米国] (CLSI 法)

試験菌株 (株数)	抗菌薬	MIC (μg/mL)			
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus</i> spp. (21) (<i>E. casseliflavus</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i>)	LZD	0.25-2	1	1	
	TEIC	≤0.5->16	>16	>16	
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus</i> spp.	Van A (11)	LZD	1-4	—	2
		VCM	>128	—	>128
	Van B (11)	LZD	0.5-4	—	4
		VCM	64->128	—	>128
	Van C-1 (7) (<i>E. gallinarum</i>)	LZD	2-4	—	2
		VCM	8-16	—	8
	Van C-2/3 (8) (<i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>)	LZD	2-4	—	4
		VCM	4-8	—	8

LZD : リネゾリド TEIC : テイコブラニン VCM : バンコマイシン

注 1) 本剤の適応菌種は、「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。

注 2) 他剤は、すべて上記菌種に対して適応外である。

③耐性獲得試験（海外データ）¹⁵⁾

*in vitro*試験において、*Staphylococcus aureus*及び*S. epidermidis*における自然発生変異の頻度は 10^{-8} ～ 10^{-11} であった。

また、薬物濃度勾配寒天培地を用いた継代培養による試験管内耐性獲得試験において、*Enterococcus faecium*及び*E. faecalis*の20回の継代により、MICはそれぞれ $4\mu\text{g/mL}$ から $8\mu\text{g/mL}$ 及び $2\mu\text{g/mL}$ から $64\mu\text{g/mL}$ に上昇し、感受性の低下が認められた。

また、*S. aureus*では19回の継代培養で、 $4\mu\text{g/mL}$ から $>64\mu\text{g/mL}$ にMICが上昇し、感受性の低下が認められた。

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。

<参考>

バンコマイシン耐性因子である Van A、Van B、Van C 表現型を持つ菌株

Van A 型：*E. faecium*、*E. faecalis*や*E. avium*に存在し、バンコマイシン (VCM) に高度耐性 (MIC $\geq 64\mu\text{g/mL}$) を示し、テイコプラニン (TEIC) に中等度から高度耐性 (MIC $\geq 16\mu\text{g/mL}$) を示す。

Van B 型：*E. faecium*、*E. faecalis*や*E. gallinarum*に存在し、VCM に中等度から高度耐性 (MIC $\geq 16\mu\text{g/mL}$) で、TEIC には感受性 (MIC $\leq 1\mu\text{g/mL}$) を示す。
van A、van B の遺伝子は VCM に対して誘導耐性を示す以外に、菌同士の接合により耐性遺伝子が伝達される。

Van C 型：種固有の染色体構成型の耐性で、腸球菌の中でも運動性を有する *E. gallinarum* (Van C1 型)、*E. casseliflavus* (Van C2 型)、*E. flavescens* (Van C3 型) に認められ、VCM に軽度耐性 (MIC $2\sim 32\mu\text{g/mL}$) を示し、TEIC には感受性を示す。

(池 康嘉ほか. 臨床と研究 1997 ; 74 (9) : 99-105)

3) 経時殺菌（海外データ）*1)

S. aureus (MSSA 及び MRSA) に 2 及び 10MIC 濃度のリネゾリドを 24 時間作用させた時の生菌数を測定した。

各菌株にリネゾリド 2MIC を作用させた時の生菌数は、*S. aureus* ATCC29213 においては 10^5 CFU/mL 接種時に $0.71\log_{10}$ CFU/mL 増加したが、その他の菌株（臨床分離株）では、 10^5 及び 10^7 CFU/mL 接種時に $0\sim 1.98\log_{10}$ CFU/mL 減少した。10MIC を作用させたときの生菌数は、すべての菌株及び条件において $2.0\sim 2.58\log_{10}$ CFU/mL 減少した。

このことから、リネゾリドは *S. aureus* に対して静菌的に作用することが示唆された*2)。これに対して、バンコマイシンの 10MIC は 10^7 CFU/mL 接種時に殺菌的に作用した。

※) 生菌数を $3\log_{10}$ CFU/mL 以上減少させた時の作用を殺菌作用と定義した。

経時殺菌作用

試験菌株	薬物	MIC (μ g/mL)	作用濃度	生菌数減少（増加）数： 24 時間作用 (\log_{10} CFU/mL)	
				10^5 CFU 接種	10^7 CFU 接種
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	リネゾリド	2	2MIC	(0.70)	0.98
			10MIC	2.58	2.20
	バンコマイシン	1	2MIC	0.00	(0.67)
			10MIC	0.93	3.98
<i>S. aureus</i> F930 (MSSA)	リネゾリド	2	2MIC	0.84	1.58
			10MIC	2.23	2.00
	バンコマイシン	1	2MIC	(3.17)	1.10
			10MIC	1.48	>4.88
<i>S. aureus</i> F929 (MRSA)	リネゾリド	2	2MIC	0.00	1.98
			10MIC	2.30	2.05
	バンコマイシン	0.5	2MIC	(4.39)	(1.81)
			10MIC	>2.60	3.19

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)」である。

*1) 社内資料

4) 感染治療実験（海外データ）¹⁸⁾

①全身感染モデル

マウス腹腔内に各種臨床分離株を LD₅₀ の 100 倍量接種し、感染 1 時間及び 5 時間後にリネゾリド、バンコマイシン又はイミペネム/シラスタチンを経口、皮下又は静脈内投与した。なお、*E. faecium* 感染モデルには好中球減少マウスを用い、各薬剤は感染 1 時間及び 5 時間後に投与した後、1 日 2 回投与を 4 日間継続した。

S. aureus UC9213 (MRSA) 感染モデルにおけるリネゾリドの ED₅₀ は、皮下投与時 2.0mg/kg、経口投与時 5.6mg/kg、静脈内投与時 5.8mg/kg で、リネゾリド経口投与時の ED₅₀ は、静脈内投与時と同程度であった。その他の菌株を用いた感染モデルにおける ED₅₀ 値は、以下のとおりであった。

マウス全身 *S. aureus* 感染モデルにおける ED₅₀

試験菌株	薬物	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	MIC ^{a)} (μ g/mL)
<i>S. aureus</i> UC9271 (MSSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	2.9 (1.8-4.9) *	4.0
		皮下	13.2 (7.9-32.5)	1.0
<i>S. aureus</i> UC12454 (MSSA)	リネゾリド イミペネム/シラスタチン	経口	3.7 (3.2-6.6)	2.0
		皮下	0.2 (0.1-9.9)	0.25
<i>S. aureus</i> UC9213 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン リネゾリド リネゾリド バンコマイシン	皮下	2.0 (0.9-2.6)	4.0
		皮下	3.9 (2.5-6.4)	1.0
		経口	5.6 (2.9-8.5)	4.0
		静脈内	5.8 (3.4-9.6)	4.0
		静脈内	1.1 (1.1-2.8)	1.0
<i>S. aureus</i> UC6685 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	3.8 (2.2-5.6)	2.0
		皮下	2.6 (1.4-5.0)	2.0
<i>S. aureus</i> UC15081 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	2.8 (1.8-4.4)	4.0
		皮下	2.0 (1.8-4.5)	<0.5
<i>S. aureus</i> UC15082 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	5.7 (3.5-8.8)	4.0
		皮下	2.5 (1.4-3.5)	1.0
<i>S. aureus</i> UC15083 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	7.0 (3.9-11.1)	4.0
		皮下	3.2 (1.8-4.5)	1.0
<i>S. aureus</i> UC15084 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	2.9 (1.8-4.4)	4.0
		皮下	4.4 (2.5-6.3)	1.0
<i>S. aureus</i> UC12673 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	15.0 (9.8-17.0)	4.0
		皮下	7.0 (4.9-8.0)	1.0
<i>S. aureus</i> UC15080 (MRSA)	リネゾリド バンコマイシン	経口	3.8 (2.2-5.6)	0.5
		皮下	1.5 (0.8-2.6)	1.0
<i>E. faecalis</i> UC12379 (アミノグリコシド耐性株)	リネゾリド バンコマイシン	経口	10.0 (6.2-19.5)	4.0
		皮下	0.5 (0.3-0.8)	1.0
<i>E. faecium</i> UC15090 (VRE)	リネゾリド バンコマイシン	経口	24.0 (16.3-62.7)	4.0
		皮下	>100 (ND)	>64.0

感染菌量：100LD₅₀/mouse（腹腔内接種）、薬剤投与：感染1及び5時間後（*E. faecium*感染モデルでは以後1日2回4日間継続）

*：95%信頼区間 a) 試験菌株に対する各薬剤のMIC

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。

②軟組織感染モデル

マウス鼠径部皮下に各種臨床分離菌を接種し、感染直後にリネゾリド又はバンコマイシンを経口又は皮下投与した。その後は1日2回4～6日間、各薬剤を経口又は皮下投与し、薬剤投与終了2日後にED₅₀^{※)}を算出した。

S. aureus UC9271 (MSSA) 感染モデルに対するリネゾリドのED₅₀は39.0mg/kgであり、バンコマイシン (ED₅₀ : 4.7mg/kg) と比較して活性が弱かった。*E. faecalis* UC15060 感染モデルにおけるED₅₀は、リネゾリドで11.0mg/kg、バンコマイシンでは163mg/kgであった。

※) 培養検査の結果、菌が検出されなかった場合を治癒とみなした。

マウス軟組織 *S. aureus* 感染モデルにおける ED₅₀

試験菌株	薬物	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	MIC ^{a)} (μ g/mL)
<i>S. aureus</i> UC9271 ^{b)} (MSSA)	リネゾリド	経口	39.0	4.0
	バンコマイシン	皮下	4.7	1.0
<i>E. faecalis</i> UC15060 ^{c)}	リネゾリド	経口	11.0	4.0
	バンコマイシン	皮下	16.3	2.0

感染菌量 : 2×10^6 /mouse (皮下接種)

a) 試験菌株に対する各薬物の MIC

b) 薬物投与 : 感染直後、その後1日2回4日間

c) 薬物投与 : 感染直後、その後1日2回6日間

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

(1) 治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎菌の感受性により異なる。

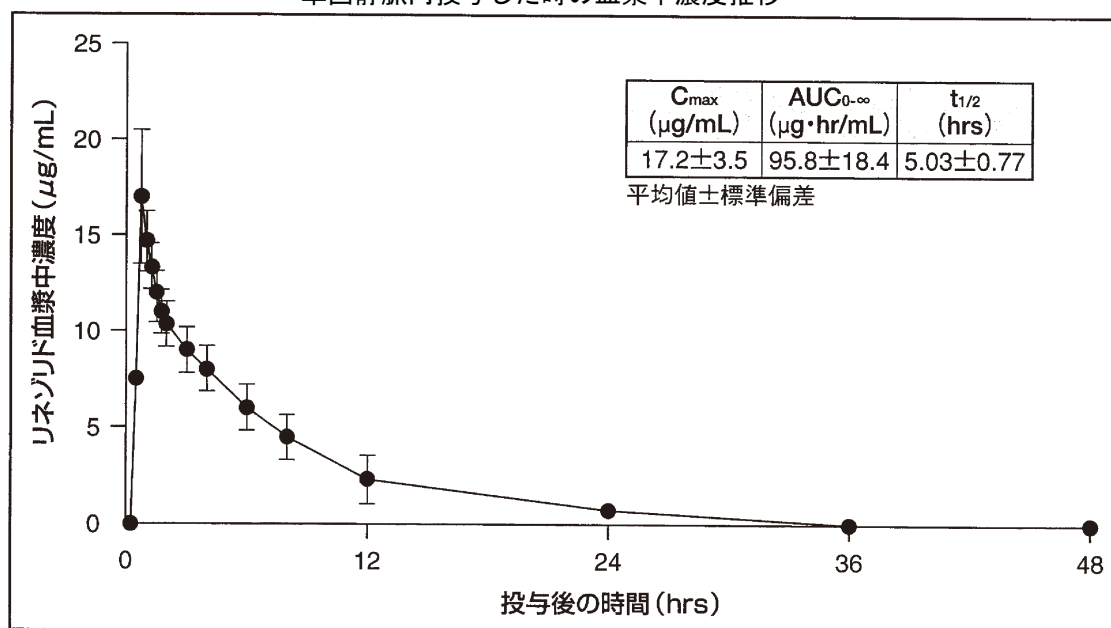
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① 静脈内投与³⁾

健康成人男子 6 例に本剤 600mg を単回静脈内投与（30 分かけて点滴静注）した時、血漿中リネゾリド濃度は投与開始 0.5 時間後（投与終了直後）に最高血漿中濃度（ C_{max} ） $17.2 \mu\text{g/mL}$ を示した後、投与開始後 1 時間までは速やかに減少し、以後は緩やかに減少した。終末相の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 5.03 時間であった。また、 $AUC_{0-\infty}$ は $95.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

日本人健康成人男子にリネゾリド 600mg を
単回静脈内投与した時の血漿中濃度推移



②経口投与⁴⁾

健康成人男子 6 例に本剤 625mg を錠剤にて空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度の経時的推移を検討した結果、血漿中リネゾリド濃度は投与後速やかに増加し、1.04 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) 13.9 $\mu\text{g/mL}$ に達した。終末相の半減期 ($t_{1/2}$) は 5.91 時間であった。また、 $AUC_{0-\infty}$ は 102 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

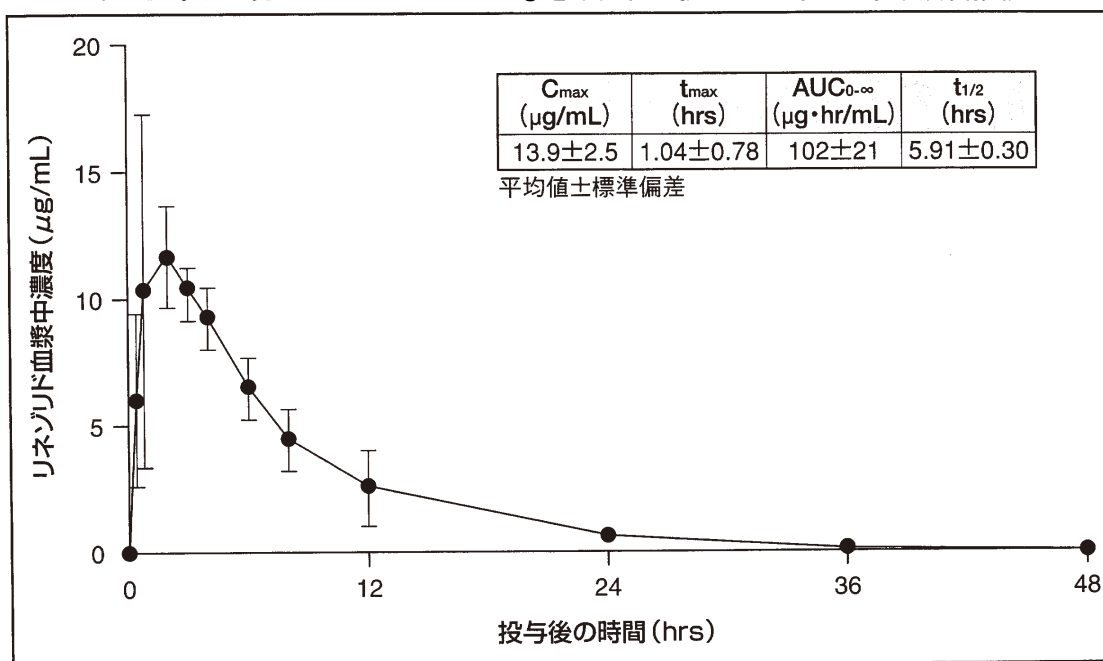
注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。

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。

錠 剤：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。

日本人健康成人男子にリネゾリド 625mg を単回経口投与した時の血漿中濃度推移



<参考>外国人における単回投与試験¹⁹⁾

健康成人を対象に、本剤 600mg 又は 625mg を単回静脈内 (n=6) 又は経口投与 (n=16) した時の血漿中リネゾリドの薬物動態パラメータを、下記に示す。

投与経路	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
静脈内投与 ^{注)}	12.90±1.60	0.50±0.10	80.20±33.30	4.40±2.40	138±39
経口投与	12.70±3.96	1.28±0.66	91.40±39.30	4.26±1.65	127±48

平均値±標準偏差

注：625mg 投与時の結果から 600mg に換算し、表示した。

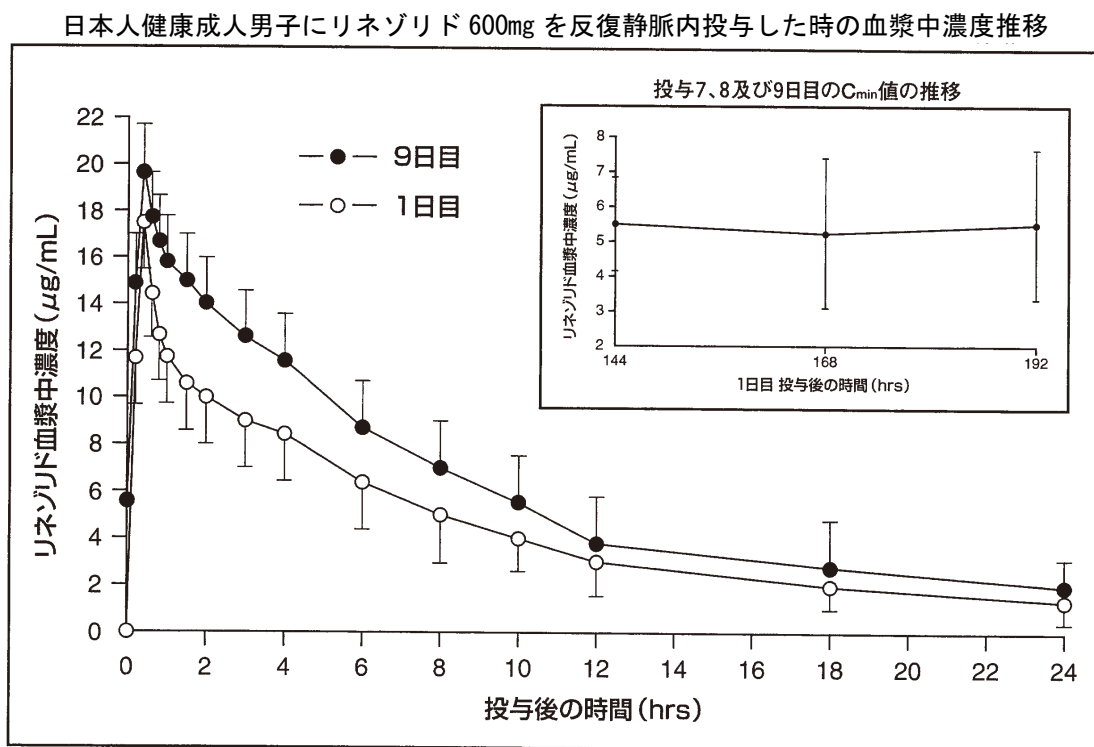
2) 反復投与

① 静脈内投与⁵⁾

健康成人男子 8 例に本剤 600mg を 1 日目は単回静脈内投与（30 分かけて点滴静注）し、2 日目～8 日目の間は 12 時間間隔で 1 日 2 回及び 9 日目の朝に 1 回の合計 16 回反復静脈内投与し、血漿中薬物濃度を測定した。

投与初日の静脈内投与終了直後に、血漿中リネゾリド濃度は C_{max} を示し、投与開始後 1 時間までは速やかに減少し、 $t_{1/2}$ は 5.5 時間であった。薬物動態パラメータの $t_{1/2}$ 、AUC 等において、投与初日と 9 日目との間に有意な差は認められなかった。 C_{max} については、9 日目の方が初日より有意に大きな値を示した。

9 日間の反復静脈内投与において、血漿中薬物濃度が定常状態にいつ到達しているかを確認するために、投与 7、8 及び 9 日目の朝の投与直前値 (C_{min}) を比較したところ、ほぼ一定値を示しており、7 日目以前に定常状態に到達しているものと判断された。



投与日	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} 注) ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
1 日目	17.6±1.4	3.02±1.13	5.5±0.5	107±10
9 日目	19.9±0.7	3.97±2.04	5.3±0.6	111±10

平均値±標準偏差

注：1 日目；初回投与 12 時間後の値 9 日目；朝の最終投与 12 時間後の値

②経口投与⁶⁾

日本人健康成人男子 6 例に本剤 625mg を食後に 1 日目は単回投与、2 日目より 1 日 2 回、12 時間間隔で 9 日目の朝まで (合計 16 回投与) 反復経口投与し、血漿中薬物濃度を測定した。

初回投与後、速やかに血液中に吸収され、投与 4.33 時間後に C_{max} に達した。 $t_{1/2}$ は 5.81 時間であった。

定常状態 (9 日目) においても本剤は速やかに吸収され、 t_{max} は 3.20 時間であり、1 日目の 4.33 時間との間に有意な差はなかった。 C_{max} は 1 日目の 1.9 倍の値を示した。

9 日間の反復投与期間中の毎朝の投与直前の血漿中薬物濃度 (C_{min}) の推移において、初回投与開始後 48 時間 (4 回目投与直前) において見かけ上、ほぼ定常状態に達しているものと考えられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

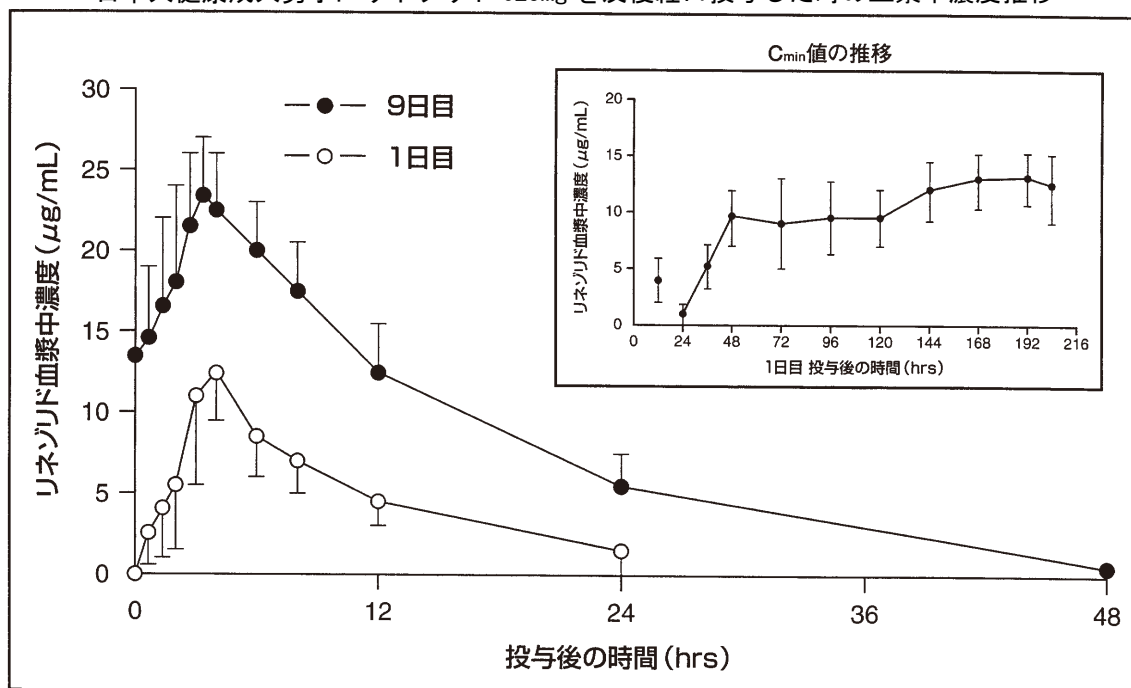
注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。

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。

錠 剤：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。

日本人健康成人男子にリネゾリド 625mg を反復経口投与した時の血漿中濃度推移



投与日	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ^{注1)} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ^{注2)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
1 日目	12.5±1.9	4.04±1.64	4.33±1.37	5.81±1.79	121±36
9 日目	23.7±3.5	12.1±3.1	3.20±0.84	7.76±1.74	213±39

平均値±標準偏差

注 1：1 日目；初回投与 12 時間後の値 9 日目；朝の最終投与 12 時間後の値

注 2：1 日目；AUC_{0-∞}の値 9 日目；AUC₀₋₁₂の値

<参考>外国人における反復投与試験¹⁹⁾

外国人健康成人を対象に、本剤 625mg 又は 600mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに反復静脈内投与 (n=6) 又は経口投与 (n=16) した時の血漿中リネゾリドの濃度推移を検討した (投与方法及び投与期間は前述の国内臨床試験と同じ方法)。

本剤 625mg (600mg に換算) を反復静脈内投与した時の最高血漿中濃度 (C_{max}) は $15.10 \mu\text{g/mL}$ であり、最低血漿中濃度 (C_{min}) は $3.68 \mu\text{g/mL}$ であった。

本剤 600mg を反復経口投与した時の C_{max} は $21.20 \mu\text{g/mL}$ であり、 C_{min} は $6.15 \mu\text{g/mL}$ であった。 C_{min} 値は適応菌における MIC_{90} ($4 \mu\text{g/mL}$) を上回った。

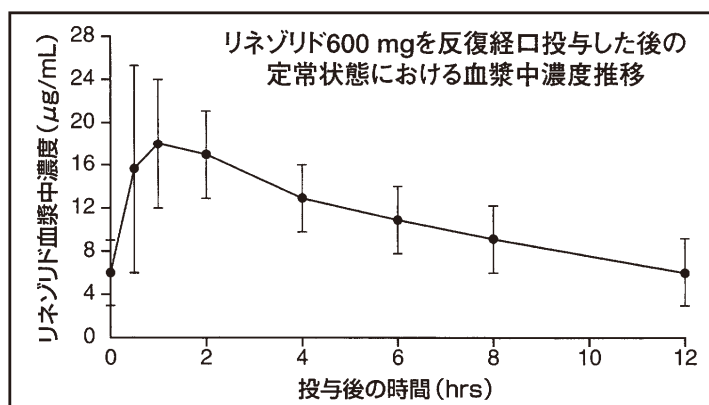
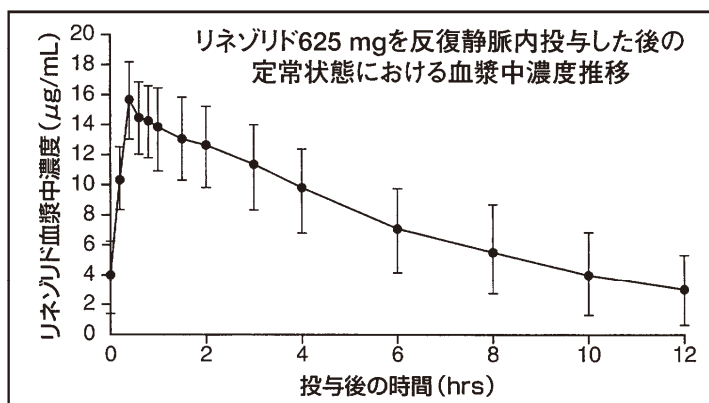
注) 本剤の承認されている用法及び用量

注射剤：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。

錠 剤：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。



投与経路	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
静脈内 反復投与 ^{注)}	15.10 ± 2.52	3.68 ± 2.36	0.51 ± 0.03	89.70 ± 31.00	4.80 ± 1.70	123 ± 40
経口 反復投与	21.20 ± 5.78	6.15 ± 2.94	1.03 ± 0.62	138.00 ± 42.10	5.40 ± 2.06	80 ± 29

平均値±標準偏差

注：625mg 投与時の結果より 600mg に換算し、表示した。

3) 患者における薬物動態への体重及び年齢の影響²⁰⁾

日本人及び外国人患者で得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団薬物動態解析した結果、リネゾリドの薬物動態に体重及び年齢の影響がみられた。体重 70kg 年齢 40 歳、及び体重 40kg 年齢 80 歳のそれぞれの患者にリネゾリドを 1 時間かけて静脈内投与した場合の AUC はそれぞれ 241.3 及び 473.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ と推定され、同様に、 C_{max} はそれぞれ 16.5 及び 30.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.9 及び 8.2 時間と推定された。この薬物動態の変化により忍容性の範囲を超えることはないと考えられた。

リネゾリド反復静脈内投与時の定常状態における AUC 値

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

日本人及び外国人患者で得られた血漿中リネゾリド濃度を母集団薬物動態解析して得られた AUC 値を集計した。

最終投与経路が静脈内投与の患者にリネゾリド 1 回 600mg、1 日 2 回投与後の推定値

N/A : 該当なし

年齢 40 歳又は 80 歳、体重 40kg 又は 70kg の患者における推定薬物動態パラメータ

投与経路	年齢 (歳)	体重 (kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	CL (L/h)	V (L)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{12}^{\text{b)}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
静脈内 ^{a)}	40	40	5.4	314.4	3.8	30.0	24.0	5.2
	40	70	6.9	241.3	5.0	49.6	16.5	4.9
	80	40	8.2	473.5	2.5	30.0	30.1	10.9
	80	70	9.3	325.2	3.7	49.6	19.7	8.1
経口	40	40	5.4	427.9	2.8	22.0	24.0	9.8
	40	70	6.9	328.4	3.7	36.4	17.4	8.6
	80	40	8.2	644.4	1.9	22.0	32.9	18.3
	80	70	9.3	442.6	2.7	36.4	22.1	13.2

a) 1 時間かけて点滴投与

b) 投与 12 時間後の血漿中推定濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響^{4), 21)}

1) 食事の影響

日本人健康成人男子を対象に、クロスオーバー法により、本剤 250mg を空腹時又は食後に単回経口投与した後の血漿中リネゾリドの薬物動態パラメータを比較検討した。

AUC_{0-∞}において食事の影響は認められなかったが、C_{max} 及び t_{max} において食事の影響が認められた (p<0.05)。平均値で比較すると、C_{max} は食事により約 2/3 に減少し、t_{max} は空腹時投与で 0.906 時間であったのに対して食後投与では 2.43 時間を示した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

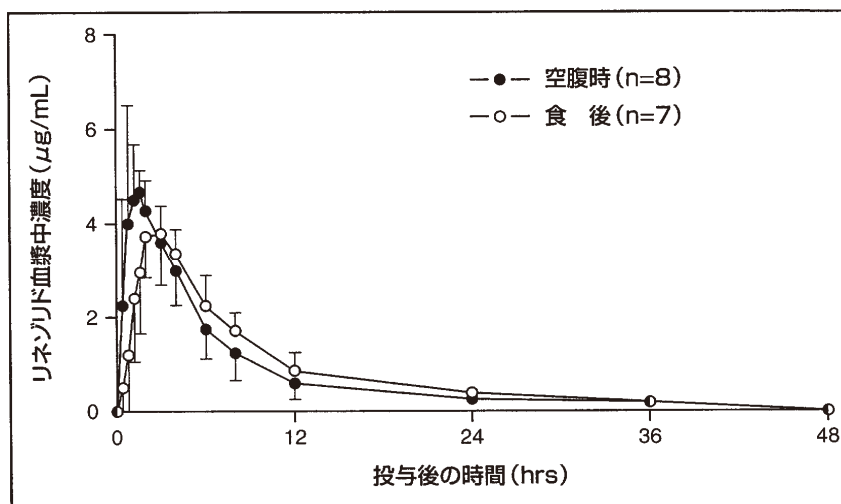
注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。

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。

錠 剤：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。

日本人健康成人男子にリネゾリド 250mg を空腹時又は食後に
単回経口投与した時の血漿中濃度推移



	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	CL _{po} (mL/min)
空腹時	5.52±1.13	0.906±0.597	6.21±0.85	32.5±10.6	143±52
食後	3.89±0.78	2.43±0.79	8.10±5.47	34.6±9.0	127±31

平均値±標準偏差

外国人健康成人男女にリネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、空腹時と比較して t_{max} は投与後 1.5 時間から 2.2 時間に遅れ、C_{max} は約 17% 減少したが、AUC は空腹時投与と同様の値を示した。

2) 健康成人における他の抗菌薬との併用による薬物動態 (外国人データ)^{22)、23)}

①アズトレオナムとの併用

本剤又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

②ゲンタマイシンの併用

本剤又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁾

日本人健康成人男性を対象に、リネゾリド 600mg (6 例) を朝空腹時に 30 分かけて単回点滴静脈内投与し、薬物動態と安全性を検討した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁾

600mg 静脈内単回投与 (n=6) :
108±24mL/min (平均値±標準偏差)

(5) 分布容積³⁾

600mg 静脈内単回投与 (n=6) :
39.3±3.9L (平均値±標準偏差)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法¹⁹⁾

日本人 MRSA 感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において得られた血漿中濃度のデータを用いて、リネゾリド 600 mg を 1 日 2 回 10~14 時間ごとに反復静脈内又は経口投与した後のリネゾリドの薬物動態を母集団解析法により検討した。外国人の薬物動態と比較するために、外国人患者におけるデータ (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のうち血漿中濃度が得られた試験) と国内第Ⅲ相試験のデータをあわせてモデルを構築し、日本人患者におけるリネゾリドの薬物動態及び薬物動態に及ぼす体重・性別・年齢及び人種の影響について検討した。

(2) パラメータ変動要因¹⁹⁾

静脈内及び経口投与後の CL 及び V は外国人が高値を示し、AUC 及び $t_{1/2}$ は日本人が大きな値を示した。リネゾリドの薬物動態に対し、体重及び年齢は有意な影響を及ぼすが、人種及び性別に有意な影響は認められなかった。

4. 吸収

(1) 吸収率

該当資料なし

<参考>

ラット：109%、イヌ：水溶液 97.3%、原薬（カプセル）96.6%

(2) 腸肝循環

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ^{3)、21)}

日本人健康成人男子 8 例を対象に、クロスオーバー法により、本剤 400mg を単回で静脈内投与及び経口投与した後の血漿中リネゾリド濃度の推移を調べたところ、静脈内投与後の C_{max} 値は経口投与後の約 1.4 倍高値を示したものの投与開始 2 時間以降は両者の血漿中濃度の推移が良く一致した。AUC_{0-∞}、 $t_{1/2}$ 、全身クリアランス (CL) は、静脈内投与と経口投与で同様の値を示した。生物学的利用率は約 100%であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

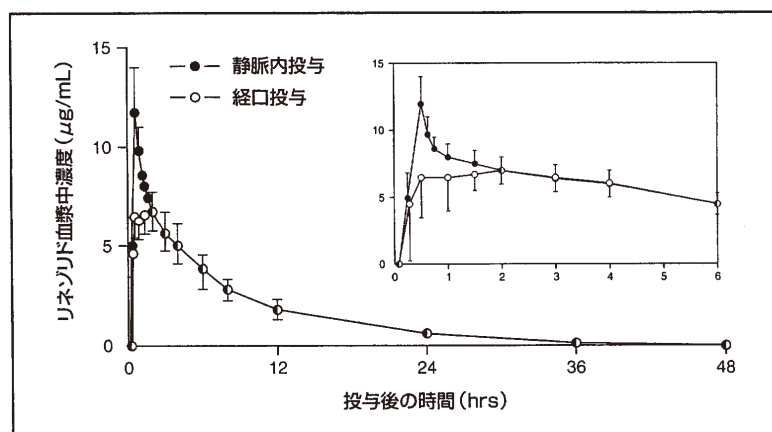
注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分～2 時間かけて点滴静注する。

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。

錠 剤：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。

日本人健康成人男子にリネゾリド 400mg を
単回静脈内又は経口投与した時の血漿中濃度推移



投与経路	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)
静脈内	11.8±2.2	67.2±13.5	5.94±0.65	103±20
経口	8.46±1.65	63.9±9.6	5.74±0.34	106±16

平均値±標準偏差

また、外国人においても同様に、経口投与後速やかに吸収された。投与後1～2時間で最高血漿中濃度に到達し、生物学的利用率は約100%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラットにおける臓器・組織内濃度²⁴⁾

脳への分布は血液よりも低値を示した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラットにおける胎盤・胎児への移行²⁵⁾

妊娠14日及び18日の雌ラットに¹⁴C-リネゾリドを単回経口投与(25mg/kg)し、投与1.5、4、24時間後の母体及び胎児中の放射能の組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィーにて検討したところ、両妊娠ラットにおける胎児内放射能濃度は母体の血液中放射能濃度と同様な値を示した。

妊娠14日目及び18日目の雌性ラットに
¹⁴C-リネゾリドを単回経口投与(25mg/kg)した後の
母体血中及び胎児全身の放射能濃度

組織	放射能濃度 ^{注)} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)					
	妊娠14日目			妊娠18日目		
	1.5時間	4時間	24時間	1.5時間	4時間	24時間
母体血液	18.0	8.07	0.0766	18.9	12.3	<0.094
胎児全身	9.01	4.70	0.188	14.7	9.33	0.273

各測定時点 n=1 注：投与量で補正された値

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>授乳ラットにおける乳汁中への移行²⁶⁾

授乳ラットに¹⁴C-リネゾリドを10mg/kg単回静脈内投与(n=3)又は25mg/kg単回経口投与(n=3)した後の乳汁中への排泄を検討した結果、乳汁中の放射能濃度は静脈内投与後4時間でC_{max}(8.42 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)に達し、この濃度は血中放射能濃度の6倍であった。

また、経口投与では、乳汁中放射能濃度は投与2時間後にC_{max}(25.63 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$)に達し、血中放射能濃度の1.9倍を示した。これらのことから、リネゾリドが授乳動物の乳汁中に排泄されることが示された。

(4) 髄液への移行性

「(5) その他の組織への移行性 4) 脳脊髄液」の項参照

(5) その他の組織への移行性

1) 肺胞被覆液 (外国人データ)²⁷⁾

外国人健康成人男性にリネゾリド 600mg を反復経口投与した。最終投与から 4 時間後の肺胞被覆液中濃度は平均 64.3 $\mu\text{g/mL}$ で、血漿中濃度の約 4 倍であった。

2) 炎症性水疱 (外国人データ)²⁸⁾

外国人健康成人男性にリネゾリドを反復経口投与した。最終投与後の炎症性水疱中濃度 (C_{max}) は平均 16.4 $\mu\text{g/mL}$ で、リネゾリドは炎症性水疱へ平均 104% 移行した。

3) 筋肉、骨 (外国人データ)²⁹⁾

外国人股関節置換術施行患者にリネゾリド 600mg を 20 分間で点滴静注した。投与終了 20 分後の筋肉内濃度は平均 13.4 $\mu\text{g/mL}$ で、リネゾリドは筋肉へ平均 94.3% 移行した。同様に、投与終了 20 分後の骨濃度は平均 8.6 $\mu\text{g/mL}$ で、リネゾリドは骨へ平均 60.0% 移行した。

4) 脳脊髄液 (外国人データ)³⁰⁾

脳神経系手術後に髄膜炎又は脳室炎を発症した外国人患者にリネゾリド 600mg を反復静脈内投与した。リネゾリドの脳脊髄液中濃度 (トラフ値) は 1.46~7.0 $\mu\text{g/mL}$ で、血漿中濃度の平均 1.6 倍であった。

5) 唾液 (外国人データを含む)³¹⁾

日本人健康成人男性にリネゾリドを反復静脈内投与あるいは反復経口投与した後のリネゾリドの唾液中濃度は、血漿中濃度と同程度の値を示した。また、外国人においてもほぼ同様であり、リネゾリドの唾液中濃度は血漿中濃度の約 1.2 倍であった。

6) 汗 (外国人データ)³¹⁾

外国人健康成人男性にリネゾリドを反復静脈内投与あるいは反復経口投与した後のリネゾリドの汗中濃度は、血漿中濃度の約 0.55 倍であった。

7) 赤血球 (外国人データ)³¹⁾

外国人健康成人男女に ^{14}C -リネゾリドを単回経口投与した後の血液を用いてリネゾリドの赤血球への分布を調べた結果、投与直後の血球/血漿分配比 (K_p 値) は約 0.7 であり、投与後 0~12 時間に 0.4~0.5 まで減少し、血漿中に多く分布した。

8) 臓器・組織内放射能濃度

<参考>ラットにおける臓器及び組織内濃度²⁴⁾

Sprague-Dawley 系雌雄ラットに ^{14}C -リネゾリドを単回静脈内 (10mg/kg) 及び単回経口 (25mg/kg) 投与し、投与後 72 時間までの組織内放射能濃度を測定した。

雄ラットに単回静脈内投与した結果、投与後 20 分では小腸、副腎、腎臓及び肝臓に高濃度の放射能が認められた。他の多くの組織は血液 (10.5 $\mu\text{g} \cdot \text{eq/mL}$) と同様な放射能濃度を示した。

投与後 4 時間においては、ハーダー腺及び消化管を除いて、組織内放射能濃度は急速に減少し、甲状腺以外の組織内濃度は 1 $\mu\text{g} \cdot \text{eq/g}$ 以下となった。投与後の 72 時間で 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{eq/g}$ 以上を示した臓器はハーダー腺、甲状腺、腎臓、副腎、脂肪、大腸であった。

また、経口投与後の放射能は、静脈内投与後と同様に組織内へ広く分布したが、投与後 20 分~4 時間の組織内濃度の減少は、静脈内投与時よりも遅い傾向を示した。

雌ラットに単回静脈内及び経口投与した時の組織内放射能濃度は、どちらの投与経路においても生殖腺を除いて雄ラットとほぼ同様に分布した。

注) 本剤の適応症は、「本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症、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」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・フェシウムによる各種感染症」である。また、本剤 (注射剤) の用法及び用量は、「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」である。

(6) 血漿蛋白結合率³¹⁾

31%

[¹⁴C-リネゾリド 0.1～100 µg/mL の濃度範囲にて測定]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝経路³²⁾

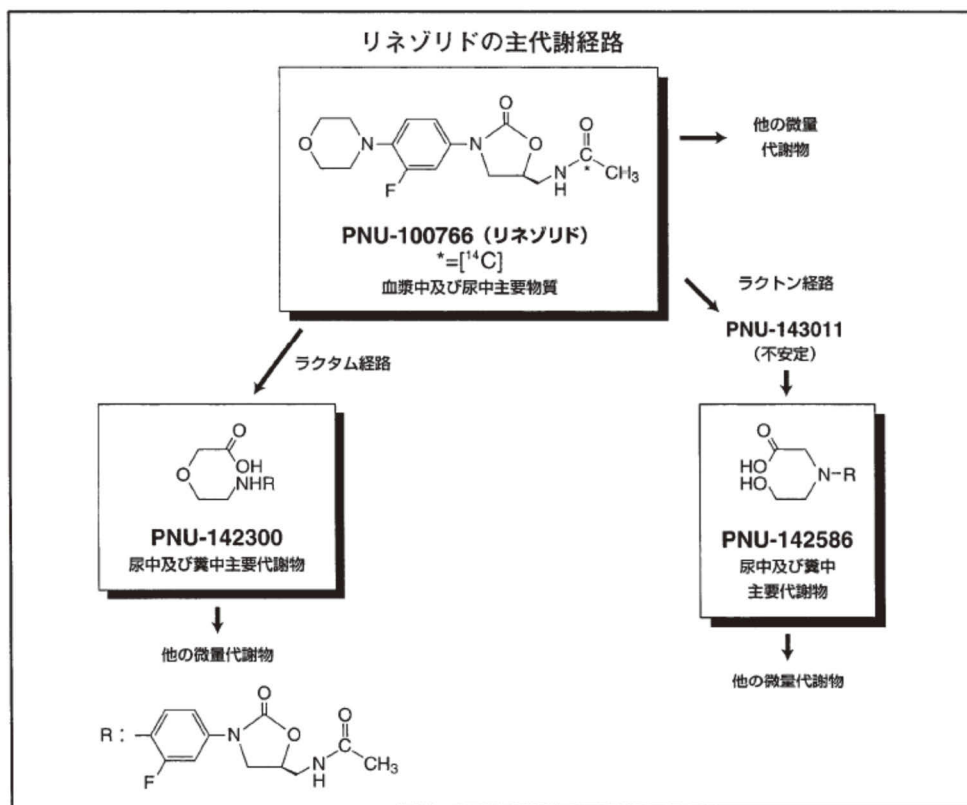
マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるリネゾリド及びその代謝物の構造並びに予想代謝経路を下図に示した。検討されたすべての動物種において、主要代謝経路は下記の2経路であった。

①ラクタム経路：モルホリン環の窒素に近接した炭素の酸化

主な代謝物；PNU-142300 (アミノエトキシ酢酸代謝物 (A))

②ラクトン経路：モルホリン環の酸素に近接した炭素の酸化

主な代謝物；PNU-142586 (ヒドロキシエチルグリシン代謝物 (B))



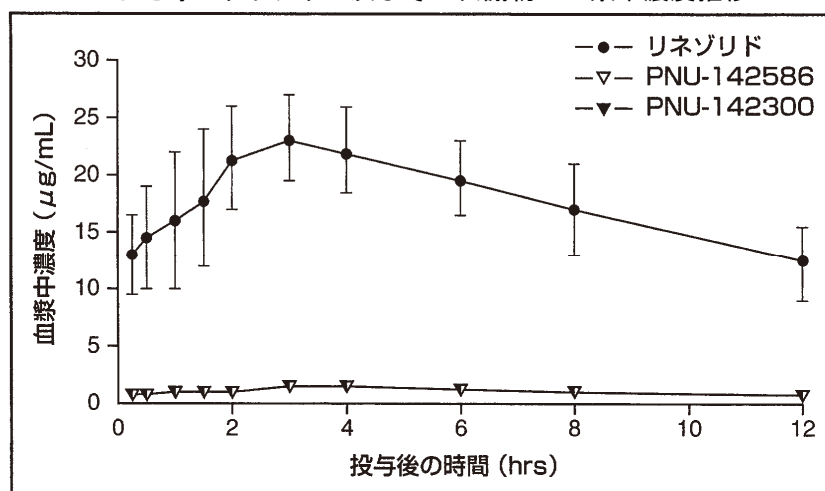
* : ¹⁴C 標識部位を示す。

2) リネゾリド及び代謝物の血漿中・尿中濃度⁶⁾

日本人健康成人男子 6 例に、リネゾリドを 1 回 625mg、1 日 2 回 12 時間間隔で 9 日間反復経口投与し、リネゾリド及びその代謝物の血漿及び尿中濃度を測定した。

血漿中の主要代謝物である PNU-142586 及び PNU-142300 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 値はリネゾリドの 5% 程度であった。

日本健康成人男子にリネゾリド 625mg を反復経口投与した時のリネゾリド及びその代謝物の血漿中濃度推移



また、尿中排泄においては、リネゾリドが 59%、主要代謝物である PNU-142586 は 23%、PNU-142300 は 26% であり、リネゾリド関連化合物 (未変化体+代謝物) は殆ど排泄されることが明らかとなった。

リネゾリド及び代謝物	尿中排泄率 (%)
リネゾリド	59.2±7.6
PNU-142586	23.2±4.8
PNU-142300	25.6±4.6
合計	109

平均値±標準偏差 (n=5~10)

注) 本剤の承認されている用法及び用量

注射剤：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。

錠 剤：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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

リネゾリドはヒトチトクローム P450 により代謝されないと考えられる。ヒト CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 の活性を阻害せず、主に CYP2C9 によって代謝される (S)-ワルファリンにリネゾリドを併用投与しても、ワルファリンの臨床上有意な薬物動態的变化は認められなかった³³⁾。

<参考>ラットにおけるチトクローム P450 の主要分子種の誘導^{34)、35)}

雌雄ラットにリネゾリド 10、40 及び 125mg/kg/日を 1 日 2 回 90 日間経口投与し、リネゾリドによるチトクローム P450 の主要分子種の誘導を検討した。高投与量群において、CYP2B 及び CYP2E がいずれも 1.5 倍誘導されたのみであった。この誘導の程度は陽性対照のフェノバルビタール (62 倍) あるいはイソニアジド (5.6 倍) に比べ小さいものと考えられた。

また、バキュロウイルス cDNA 発現系を用いた *in vitro* 代謝試験において、リネゾリドは 10 μ M 及び 100 μ M で CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 活性を阻害しないことが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果：なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁶⁾

リネゾリドの血漿及び尿糞中の主要代謝物は、PNU-142586 及び PNU-142300 であり、各種標準株に対するこれらの代謝物の *in vitro* 抗菌活性 (MIC) を検討した。

主要代謝物である PNU-142586 及び PNU-142300 は、すべてのグラム陰性菌に対して不活性であり、グラム陽性菌のうちブドウ球菌に対してリネゾリドの 1/16~1/128 の活性を示したのみであった。

従って、これらのリネゾリド代謝物はリネゾリドの全体的な抗菌作用に顕著な影響を及ぼさないものと考えられる。

7. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

ヒトにおける尿及び糞中への排泄

1) 尿中排泄^{3)、4)}

日本人健康成人男子にリネゾリド 625mg を空腹時に単回経口投与 (n=6) 又は 600mg 単回静脈内投与 (30 分間投与) (n=6) した後、所定の間隔で 48 時間採尿し、尿中リネゾリド濃度を測定した。どちらの投与方法でも、リネゾリドの尿中累積排泄率は 24 時間以降ほぼ一定値 (30~40%) を示した。リネゾリドの尿中排泄は投与後 24 時間までにはほぼ終了したものと考えられる。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

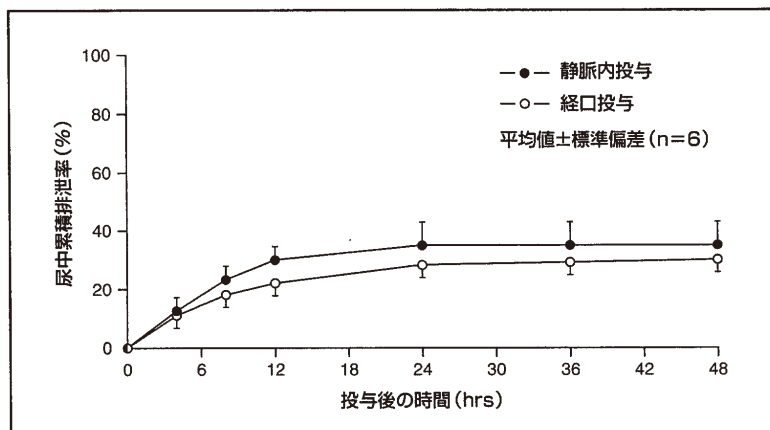
注射剤：通常、成人及び 12 歳以上の小児にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに、それぞれ 30 分~2 時間かけて点滴静注する。

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。

錠 剤：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。

健康成人男子にリネゾリドを単回静脈内投与 (600mg) 又は経口投与 (625mg) した後のリネゾリドの尿中累積排泄率



2) 尿及び糞中排泄 (外国人データ) ³⁷⁾

外国人健康成人男子 (n=4) 及び女子 (n=4) を対象に、非標識のリネゾリド 500mg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、4 日目の朝に ¹⁴C-リネゾリド 500mg を単回経口投与し、尿及び糞中のリネゾリド及び代謝物濃度を測定した。

¹⁴C-リネゾリド投与後 168 時間までに回収された尿及び糞中放射能は投与量の約 95% を示し、尿中に約 85%、糞中に 10% 程度排泄された。

なお、主な尿中放射能は、未変化体 (男子: 29.6%、女子: 30.4%) 及び代謝物である PNU-142586 (男子: 40.1%、女子: 38.2%) と PNU-142300 (男子: 9.6%、女子: 8.9%) であり、性差は認められなかった。

糞中排泄は、主に代謝物の PNU-142586 (男子: 6.0%、女子: 6.4%) 及び PNU-142300 (男子: 1.4%、女子: 1.7%) であり、未変化体 (リネゾリド) は殆ど検出されなかった (0.2%)。

性差		投与量に対する未変化体及び代謝物の割合 (%)										投与量 に対する 回収率 (%)
		リネゾリド	PNU- 142586	PNU- 142300	A	B	C	D	E	その他の 代謝物	合計	
男子	尿中	29.6 ± 13.6	40.1 ± 11.6	9.6 ± 2.0	2.8 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.1	0.5 ± 0.0	1.0 ± 0.5	85.4 ± 2.8	95.0
	糞中	0.2 ± 0.2	6.0 ± 3.0	1.4 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	8.6 ± 3.6	
女子	尿中	30.4 ± 4.5	38.2 ± 5.0	8.9 ± 1.0	2.3 ± 0.2	0.9 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.1 ± 0.6	83.2 ± 2.8	93.9
	糞中	0.2 ± 0.3	6.4 ± 2.1	1.7 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.2 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	9.4 ± 3.2	

A, B, C, D, E: その他の微量代謝物等

<参考>ラットにおける胆汁中排泄*)

胆管カニュレーションを施した雄ラット (n=3) に ¹⁴C、³H₃-リネゾリドを 25mg/kg 単回経口投与した後、尿、糞及び胆汁を 48 時間採集した結果、放射能の平均回収率は尿中 72.9±3.7%、糞中に 6.7±0.1%、胆汁中に 15.6±4.9% であり、合計 95.2±2.0% であった。これらの値は胆管カニュレーション未処置ラットの尿中及び糞中から得られた回収率 (99%) と同様な値であった。

*) 社内資料

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

(外国人データ)³⁸⁾

血液透析を受けている重度腎機能障害の外国人患者 6 例を対象に、透析時及び非透析時にそれぞれ本剤 600mg を単回経口投与した結果、経口投与時の全身クリアランス (CL_{po}) は非透析時に 76.6mL/min、透析時に 130mL/min であり、投与量の約 30%のリネゾリドが血液透析により除去された。

従って、血液透析患者においては、血液透析後にリネゾリドを投与する等の調整が必要と判断される。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）³⁸⁾

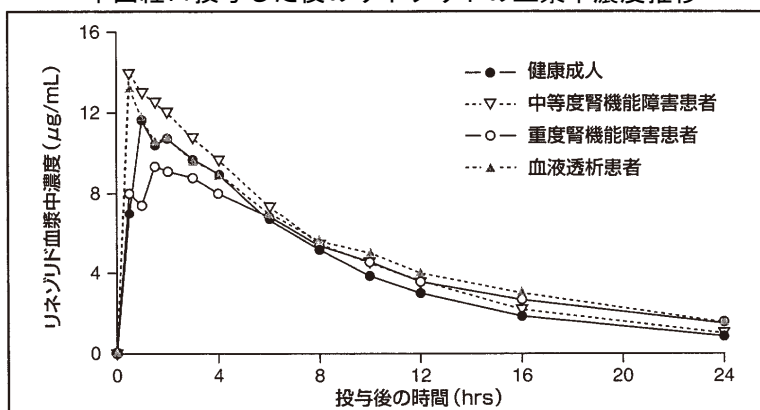
外国人成人男女の腎機能障害患者及び健康成人を対象に、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) をもとに4群に分け、本剤 600mg を単回経口投与し、腎機能障害による薬物動態への影響を検討した結果、腎機能障害患者に対して本剤の投与量を調整する必要はないものと判断した。

2種類の主要代謝物（PNU-142300（アミノエトキシ酢酸代謝物（A））及びPNU-142586（ヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）））については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、AUCの増加が認められた。主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。したがって、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与する必要がある。

また、血液透析患者においては、血液透析時と非透析時に各々本剤 600mg を単回経口投与し、血液透析による薬物動態への影響を検討した。

血液透析患者において、血液透析時に本剤の投与量の約30%が除去されたことから、透析後に本剤を投与することが望ましいと判断された。なお、腹膜透析時における本剤の薬物動態の検討は行われていない。

腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド 600mg を単回経口投与した後のリネゾリドの血漿中濃度推移



腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド 600mg を単回経口投与した後の未変化体及び2種類の主要代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 $CL_{CR} > 80$ (mL/min)	中等度腎機能障害患者 $30 < CL_{CR} < 80$ (mL/min)	重度腎機能障害患者 $10 < CL_{CR} < 30$ (mL/min)	血液透析患者	
				非透析時	透析時
リネゾリド					
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	110±22	128±53	127±66	141±45	83±23
$t_{1/2}$ (h)	6.4±2.2	6.1±1.7	7.1±3.7	8.4±2.7	7.0±1.8
CL_{po} (mL/min)	94.6±21.8	92.5±43.9	110±77.5	76.6±21.1	130±41.5
PNU-142300（アミノエトキシ酢酸代謝物（A））					
AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7.6±1.9	11.7±4.3	56.5±30.6	185±124	68.8±23.9
$t_{1/2}$ (h)	6.3±2.1	6.6±2.3	9.0±4.6	—	—
PNU-142586（ヒドロキシエチルグリシン代謝物（B））					
AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	30.5±6.2	51.1±38.5	203±92	467±102	239±44
$t_{1/2}$ (h)	6.6±2.7	9.9±7.4	11.0±3.9	—	—

平均値±標準偏差（各群n=6） —は計算せず

CL_{po} ：経口投与時の全身クリアランス

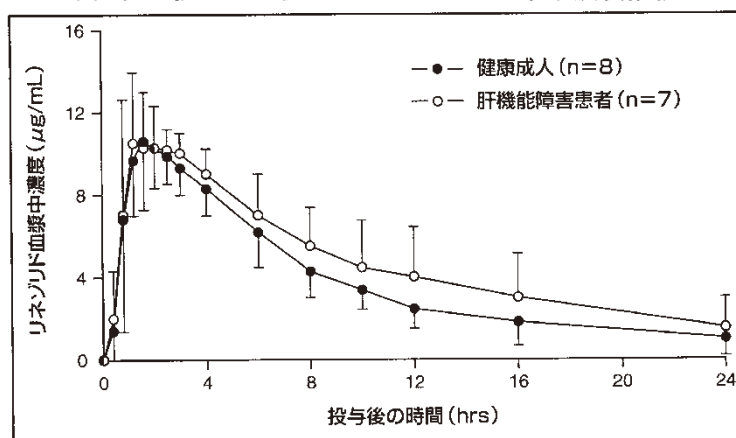
(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）³⁹⁾

肝生検によって軽度から中等度と診断された外国人肝機能障害患者を対象に、本剤 600mg（錠剤）を単回経口投与し、薬物動態について検討した。

健康成人との比較において、肝機能障害患者における CL_{po}（経口投与時の全身クリアランス）値の低下は 20～30%であり、AUC_{0-∞}及び t_{1/2}の平均値は肝機能障害患者の方が 1.3 倍程度高値を示したが、C_{max}、t_{max}、CL_{po}、AUC_{0-∞}及び t_{1/2}に統計学上の有意差は認められず、本剤の薬物動態は肝機能障害により影響され難いことが示唆された。

なお、重度肝機能障害患者における本剤の薬物動態については検討されていない。

肝機能障害患者及び健康成人にリネゾリド 600mg を単回経口投与した後のリネゾリドの血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ	肝機能障害患者	健康成人
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	128±60	97±31
CL _{po} (mL/min)	92.6±41.5	111.9±31.7
C _{max} (µg/mL)	11.5±2.0	11.9±1.8
t _{max} (h)	1.43±0.93	1.44±0.90
t _{1/2} (h)	6.77±3.11	5.43±1.58

平均値±標準偏差

(3) 高齢者における薬物動態（外国人データ）⁴⁰⁾

外国人高齢男女（65～75 歳）及び若齢男女（21～38 歳）に本剤 600mg を単回経口投与し、リネゾリドの薬物動態に関する年齢の影響を検討した。

AUC_{0-∞}、C_{max}、CL_{po}（経口投与時の全身クリアランス）及び t_{1/2}のいずれの薬物動態パラメータにおいても、高齢者と若齢者との間に有意な差は認められなかった。したがって、高齢者に対して投与量の調整の必要はないものと判断された。

(4) 小児患者（外国人データ）

- ①リネゾリド 10mg/kg を小児に単回点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表に要約する。リネゾリド 10mg/kg を静脈内投与した小児患者の C_{max} については、リネゾリド 600mg を投与した成人との類似性が認められたが、小児（生後 1 週～11 歳）の体重 (kg) あたりの平均クリアランスは大きく、見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。

小児に単回点滴静注した後の薬物動態パラメータの平均 (%CV)

年齢区分	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)
生後 7 日未満の早産（在胎齢 34 週未満）新生児 (n=9)	12.7 (30%)	108 (47%)	5.6 (46%)	2.0 (52%)
生後 7 日未満の（在胎齢 34 週以上）新生児 (n=10)	11.5 (24%)	55 (47%)	3.0 (55%)	3.8 (55%)
7-28 日 (n=10)	12.9 (28%)	34 (21%)	1.5 (17%)	5.1 (22%)
29 日-2 ヶ月齢 (n=12)	11.0 (27%)	33 (26%)	1.8 (28%)	5.4 (32%)
3 ヶ月齢-11 歳 (n=59)	15.1 (30%)	58 (54%)	2.9 (53%)	3.8 (53%)
12-17 歳 (n=36) 注)	16.7 (24%)	95 (44%)	4.1 (46%)	2.1 (53%)

注) : 10mg/kg、最大 600mg

- ②脳室腹腔短絡術を施行した小児患者にリネゾリド単回及び反復投与後の薬物動態学的知見から、脳脊髄液中リネゾリド濃度はバラツキが大きく、有効濃度に確実に到達しない又は維持しないことが示されている。脳室腹腔短絡術を施行した小児患者（8 例、0.2～11.6 歳）にリネゾリド 10mg/kg を 8 時間ごとに反復点滴静注したとき、定常状態時における脳室液中リネゾリド濃度の C_{max} 及び C_{min} （平均値±標準偏差及び範囲）はそれぞれ $5.84 \pm 2.77 \mu\text{g/mL}$ （1.82～9.34 $\mu\text{g/mL}$ ）及び $1.94 \pm 1.63 \mu\text{g/mL}$ （0.335～4.62 $\mu\text{g/mL}$ ）であった⁴¹⁾。

11. その他

該当資料なし

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

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

<解説>

本剤の耐性菌の発現を防ぐための注意喚起として設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

<解説>

一般的な注意として記載した。

本剤投与によるショック、アナフィラキシーなどの重篤な副作用や発疹などの過敏症が報告されており、また、過敏症の既往歴のある患者では、更に重篤な過敏症を発現するおそれがある。問診などにより本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合には、投与を避けること。「VIII-5. 重要な基本的注意」8.7の項、「VIII-8. 副作用」(1)の11.1.4の項も参照。

本剤（錠剤）には、昭和63年10月1日付薬発第853号「医療用医薬品添加物の記載について」において内用剤に定められた添加物（32種）は含有されていない。

<参考>

モルモットにおける全身アナフィラキシー試験及びマウスにおける受身皮膚アナフィラキシー試験により抗原性を検討した結果、本剤は抗原性を示さなかった。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- ・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投与を行うこと。
 - ・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。
- 8.2 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（週1回を目処）に実施すること。
[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 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。
[11.1.2 参照]
- 8.4 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うこと。
[11.1.7 参照]
- 8.5 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。
[11.1.8 参照]
- 8.6 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、更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。
[7.1、11.1.3 参照]

< ザイボックス注射液 600mg >

- 8.7 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。
- 8.8 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。

< ザイボックス錠 600mg >

- 8.7 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。

<解説>

- 8.1 平成5年1月19日付薬安第5号を参考に設定した。抗菌薬に共通の注意事項である。
感染症の治療は、薬剤耐性菌の発現を予防する意味でも漫然と使用すべきではなく、また、適切な治療のためにも起炎菌の同定を行い薬剤に対する感受性を確認する必要がある。抗菌薬使用時の一般的な注意事項として、個々の疾病に応じて治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう注意喚起している。さらに、本剤については副作用発現リスクを可能な限り低くするためにも、投与期間には十分注意すること。
「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の5.1の項、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の8.6の項も参照。
- 8.2 「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」9.1.1の項参照。
本剤投与前より造血器系の臨床検査値異常が認められた患者、骨髄抑制作用を有すると思われる薬剤と本剤を併用する必要がある患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者においては血液検査の実施を定期的に行い、異常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。
また、VRE感染症 (*E. faecium*)、MRSA感染症の患者において、本剤投与前に他の抗菌薬の投与が行われること及び本剤投与と他の抗菌薬の併用投与が行われる場合も、本剤投与にあたっては定期的に血液検査を行い、十分注意すること。
「VIII-8. 副作用」(1)の11.1.1の項も参照。
- 8.3 国内報告症例の集積状況に基づき、「重要な基本的注意」の項に乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスを記載し、注意喚起することとした。
- 8.4 低ナトリウム血症は、「その他の副作用」の項で、承認時までに認められた副作用として注意喚起を行ってきたが、国内の市販後において同事象の報告が集積されたため、「重要な基本的注意」の項に記載し、より強く注意喚起することとした。
「VIII-8. 副作用」(1)の11.1.7の項も参照。
- 8.5 偽膜性大腸炎は、本剤を含む殆ど全ての抗菌薬において報告されており、重症度は軽度から生命を脅かす程度の広範にわたる。したがって、抗菌薬の投与後に下痢を呈する患者では、この診断を考慮に入れることが大切である。
抗菌薬の投与によって、腸内の細菌叢に変化を生じ、クロストリジウム菌の過増殖を招く可能性がある。*Clostridium difficile*により産生された毒素が「抗菌剤関連性大腸炎」の主要因となっているとの報告もある。偽膜性大腸炎と診断された場合、適切な治療を開始することが重要である。軽度の偽膜性大腸炎では、薬剤の投与を中止すれば症状の改善がみられる。中等度から重度の患者については、水分及び電解質の管理、蛋白補給及び*Clostridium difficile*性大腸炎に臨床効果が確認されている抗菌薬の処方による治療を行うこと。
- 8.6 国内市販後において、28日を超えて投与した場合に本剤の関与を否定できない「視神経症」が報告されたため⁴²⁾、「重大な副作用」に「視神経症」を記載した。
さらなる適正使用を促す目的で、「重要な基本的注意」として、28日を超える投与時の視神経障害に関する注意を記載した。
「VIII-8. 副作用」(1)の11.1.3の項も参照。

<ザイボックス注射液 600mg>

- 8.7 日本化学療法学会及び日本抗生物質学術協議会から厚生労働省に対し、皮内反応テストの実施の有用性に関する根拠が存在しないことから、皮内テストの網羅的な実施について要望書が提出された⁴³⁾。厚生労働省において学会、製薬業界等からの意見収集を行い検討した結果、抗菌作用を持つ注射剤・坐剤(抗生物質製剤、サルファ剤、合成抗菌剤)の「重要な基本的注意」の項に、問診・患者の観察等の充実を図る記載を行う旨が決定、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成16年9月29日付)として通達されたことに基づき設定された。

- 8.8 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」7.2の項を参照。

<ザイボックス錠 600mg>

- 8.7 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」7.2の項を参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 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。

<解説>

9.1.1 国内外の臨床試験及び市販後において、本剤投与による可逆的な貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が報告されている。

本剤の投与前よりこれらの臨床検査値異常が認められた患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要と思われる患者、14日を超えて本剤を投与している可能性のある患者に対し投与する際には、慎重に行うこと。

また、VRE 感染症 (*E. faecium*)、MRSA 感染症の認められた患者において、本剤投与前に他の抗菌薬の投与が行われること及び本剤投与と他の抗菌薬の併用投与が行われる場合も、本剤投与にあたっては慎重に行うこと。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」8.2の項も参照。

骨髄抑制作用を有する薬剤としては、抗悪性腫瘍剤、代謝拮抗剤、免疫抑制剤等がある。

9.1.2 使用成績調査対象症例 970 例のうち、体重が不明であった 223 例を除いた 747 例について副作用発現頻度に対する体重の影響を比較検討した結果、貧血の副作用発現頻度は 40kg 未満の患者で 6.3% (6/96 例) であり、40kg 以上の患者 3.1% (20/651 例) と比較して高くなる傾向が認められた。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度な腎機能障害のある患者

[16.1.3 参照]

9.2.2 血液透析患者

血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。 [13.1、16.1.3 参照]

<解説>

9.2.1 腎機能障害により本剤の薬物動態は変化せず、投与量調節の必要はないと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については臨床的に十分に検討されていない。よって、重度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

「VII-10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」の項も参照。

9.2.2 血液透析患者において、血液透析時と非透析時に各々本剤 600mg を単回経口投与し、血液透析による薬物動態への影響を検討したところ、血液透析時に本剤の投与量の約 30%が除去されたことから、透析後に本剤を投与することが望ましいと判断された。

「VII-9. (2) 血液透析」の項参照。

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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にのみ投与すること。

<解説>

妊婦を対象とした臨床試験は行っていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

なお、動物実験（マウス又はラット）において、催奇形性は認められていないが、胎児毒性が認められている。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項、「VII-5. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項も参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

<解説>

動物実験（ラット）において、リネゾリド及びその代謝物の乳汁中への移行性が認められており、母乳中濃度は、母体血漿中濃度と同等であった。授乳中の女性に対し、本剤の投与は行われていないことから、安全性は確立されていない。

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項も参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

投与間隔を12時間ごとにすることを考慮すること。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。[16.1.7 参照]

<解説>

在胎34週未満の新生児に対しては、国内外臨床試験において1日2回投与による有効性及び安全性が確立されていないため注意喚起することとした。

(8) 高齢者

設定されていない

「VII-10. (3) 高齢者における薬物動態」を参照

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ミン塩酸塩含有医薬品等	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 炭酸リチウム セロトニン・ノルアドレナ リン再取り込み阻害剤 （SNRI） 選択的セロトニン再取り 込み阻害剤（SSRI） トリプタン系薬剤 L-トリプトファン含有製 剤 トラマドール塩酸塩 フェンタニル メサドン塩酸塩 ペチジン塩酸塩等	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 ⁴⁴⁾ 。	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 ^{a)}	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。

a: 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

<解説>

1) モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 (セレギリン塩酸塩)

非選択的 MAO 阻害作用を有するリネゾリドとの相加的な作用により MAO 阻害剤の高用量投与により発現し得る血圧上昇、振戦、超高熱等、種々の症状があらわれるおそれがある。

2) アドレナリン作動薬

非臨床試験において、本剤は軽度で可逆的な MAO 阻害作用を有することが示唆されている。アドレナリン作動薬は、MAO 阻害により、酸化的脱アミノ化が阻害されるので、本剤とこれらの薬剤を併用した場合、アドレナリン作動薬の効果により血圧上昇、動悸が起こることが予測されるので、投与に際しては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注意すること。なお、海外で行われた臨床試験において、これらの薬剤との併用により血圧がわずかに上昇した例が認められている。

アドレナリン作動薬の例 (一般名) : ドパミン塩酸塩、レボドパ、アドレナリン、ノルアドレナリン

3) セロトニン作動薬

非臨床試験において、本剤は軽度で可逆的な MAO 阻害作用を有することが示唆されている。そのため、本剤とセロトニン作動薬を併用した場合、セロトニンの代謝が遅延し、セロトニン症候群の徴候や症状があらわれる可能性がある。したがって、SSRI を含むセロトニン作動薬 (抗うつ薬、頭痛薬を含む) との併用には十分注意し、セロトニン症候群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。

セロトニン作動薬の例 (一般名) :

日本薬局方 アミトリプチリン塩酸塩錠、セルトラリン塩酸塩、トラゾドン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、タンドスピロンクエン酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、炭酸リチウム、スマトリプタンコハク酸、エレトリプタン臭化水素酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物・クレゾールスルホン酸カリウム、モサプリドクエン酸塩水和物、日本薬局方 レセルピン錠

トラマドール塩酸塩、フェンタニル、メサドン塩酸塩、ペチジン塩酸塩等

CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) との整合性に基づき注意喚起を行うこととした。2020 年 6 月 23 日、欧州医薬品庁 (EMA) のヒト用医薬品の安全性の評価とモニタリングを担当する Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) は、セロトニン作動薬 (MAO 阻害作用を有する薬剤等を含む) を有する製造販売業者に対し、ブプレノルフィンを含むオピオイド系薬剤との相互作用について添付文書に注意喚起するよう勧告した。

リネゾリド (本剤) は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有することが知られているため、ファイザーは、本剤とブプレノルフィンを含むオピオイド系薬剤との薬物相互作用の可能性について包括的な検討を行い、その結果、CCDS に本剤と併用した際にセロトニン症候群が報告されているセロトニン作動薬として「オピオイド系薬剤」を追記した。海外において、本剤とオピオイド系薬剤の併用によるセロトニン症候群の症例報告は 72 例あり、そのうちセロトニン症候群による死亡例が 2 例あることが確認された (2021 年 1 月 13 日時点)。

国内においては、本剤とオピオイド系薬剤の相互作用によるセロトニン症候群又は血清セロトニン増加の症例報告はありませんが、オピオイド系薬剤のうちセロトニン作用を有し、海外において症例報告がある「フェンタニル、メサドン塩酸塩、ペチジン塩酸塩」の 3 剤を国内添付文書の「併用注意」のセロトニン作動薬の欄に追記することとした。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

4) リファンピシン

機序は不明だが、リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC が低下したとの報告がある。健康成人男性 16 例 (アジア人、21~41 歳) に対して、リファンピシン 600mg 1 日 1 回及び本剤 600mg 1 日 2 回を併用投与したとき、本剤の C_{max} 及び AUC は単剤投与時と比較してそれぞれ平均

21%及び32%低下した。

5) チラミンを多く含有する飲食物

非臨床試験において、本剤は軽度で可逆的な MAO 阻害作用を有することが示唆されている。主として、チーズ、ビール、赤ワイン等に含まれるチラミンは、アドレナリン作動薬と似た骨格を有するため、本剤との併用により、チラミンは代謝されず血圧上昇、動悸が起こることが予測される。したがって、本剤を投与する場合は、これらの食品との併用を避けること。

なお、海外で行われた臨床試験の結果、チラミン 100mg 以上投与と本剤 600mg1 日 2 回の投与において血圧上昇を来した例が認められている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

投与中止によって回復しうる貧血（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%）等の骨髄抑制があらわれることがある。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。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 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。嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合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。[8.3 参照]

11.1.3 視神経症（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

11.1.6 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。

11.1.7 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。[8.4 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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。[8.5 参照]

11.1.9 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、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。

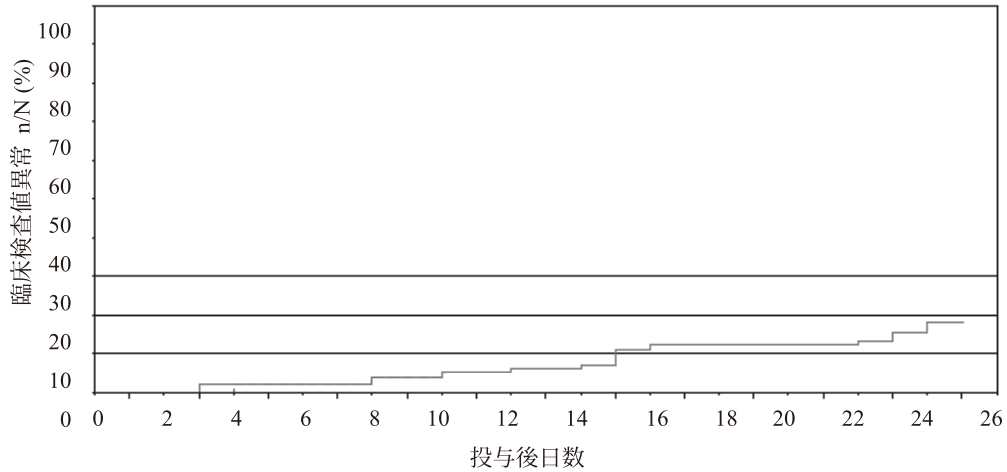
<解説>

11.1.1◆国内第Ⅲ相試験（承認時までの調査）

国内で実施された第Ⅲ相試験における造血器に関する副作用を以下に示す。

血小板減少症⁴⁵⁾は治験期間を通じて認められたが、投与14日目以降に多く認められた。

国内第Ⅲ相試験における血小板減少症の発現時期



*) 社内資料

血小板減少症発現例19例（19.0%）のうち、15例は高齢者であった。19例中16例は処置を必要とせず回復し、1例は投与中止により回復したが、1例は未回復（抗癌化学療法のため血小板数が低値で安定）、もう1例は本剤によらない死亡のため転帰不明であった。重症度が高度の2例のうち1例は本剤によらない死亡のため転帰不明、もう1例は本剤を16日間投与され、処置を必要とせず回復した。その他は軽度又は中等度であった。

国内第Ⅲ相試験における血小板減少症発現例の要約

年齢 (歳)	性	体重 (kg)	重症度	転帰	備考			
					ベースライン値	投与後最低値 (×10 ³ /mm ³)		
87	男	不明	高度	不明 ^{注1)}	基準範囲内	68	投与 8 日目	
76			軽度	回復		114	投与 8 日目 (EOT)	
87	女	低体重	中等度	回復		94	投与 21 日目 (EOT)	
70			軽度	回復	基準範囲上限値以上	91	投与 22 日目 (EOT)	
82	女	非低体重	中等度	回復	ND	195	投与 8 日目 (EOT)	
69			中等度	回復	基準範囲上限値以上	71	投与 18 日目 (EOT)	
80			軽度	回復	基準範囲内	155	投与 13 日目 (EOT)	
71			中等度	回復		90	投与 14 日目 (EOT)	
70			軽度	回復		99	投与 10 日目 (EOT)	
82			軽度	回復		135	投与 13 日目 (EOT)	
77			軽度	回復		120	投与 13 日目 (EOT)	
78			軽度	回復		119	投与 14 日目 (EOT)	
66			男	非低体重	軽度	回復	74	投与 14 日目 (EOT)
67					中等度	回復	基準範囲下限値以下	58
80	軽度	回復			基準範囲内	90	投与 16 日目	
53	女	非低体重	高度	回復	73	投与 15 日目		
61			軽度	未回復 ^{注2)}	基準範囲上限値以上	115	投与終了後 6 日目	
62	男	非低体重	中等度	回復	86	投与 23 日目 (EOT)		
38			中等度	回復	基準範囲内	70	投与 22 日目	

注 1：投与 11 日目に呼吸不全により死亡 *) 社内資料

注 2：抗癌治療のため低値で安定

基準範囲：140～340×10³/mm³

低体重：40kg 未満、非低体重：40kg 以上

EOT：投与終了時、ND：測定値なし（未測定又は未報告のため）

本剤投与患者の平均血小板数は、投与 14 日目にはベースライン時より減少したものの、投与終了又は中止後、追跡調査時にはベースライン時と同程度まで回復が認められた。

貧血の副作用 13 例 (13.0%) 中、重症度が高度なものは報告されなかった。13 例中 10 例が高齢者 (65 歳以上) であった。本剤投与時の貧血の発現頻度及びその重症度に年齢、体重に依存した傾向は認められず、重症度は軽度 4 例、中等度 9 例であった。13 例中 9 例は投与終了後に回復し、3 例は未回復、1 例は本剤によらない死亡のため転帰不明であった。未回復の 3 例のうち 2 例は本剤投与前から貧血を合併しており、この 2 例のうち 1 例は追跡調査期間後に回復、もう 1 例は抗癌治療のため検査値が低値で安定した。投与中止に至った例は 3 例で、うち 2 例は輸血により回復した。残りの 1 例に対しては輸血等の処置は行われず、未回復であった。

本剤投与患者の平均ヘモグロビン量は投与開始後から投与終了時までにはわずかに低下したが、投与終了又は中止後、追跡調査時には回復傾向が認められた。

白血球減少症の発現頻度は 7.0% (7/100) で、高齢者に多く認められた。重症度は軽度 5 例、中等度 2 例であった。

これらのいずれも投与終了後 (6 例) 又は中止後 (1 例) 回復した。

汎血球減少症の発現頻度は 3.0% (3/100) であり、重症度は軽度 1 例、高度 2 例であった。高度の 1 例は投与中止により回復したが、その他の 2 例は特別な処置を必要とせず回復した。

一般に、汎血球減少症は、赤血球数、白血球数及び血小板数のすべてが基準範囲下限値以下となる場合を指すが^{*}、すべての検査値が基準範囲下限値以下となったのは、3 例中 1 例であった (投与中止後回復)。

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

以上をまとめると、造血器に関する副作用発現例 (血小板減少症、貧血、白血球減少症及び汎血球減少症) 31 例 (31.0%) のうち、多くが軽度又は中等度であり、出血等の随伴症状は認められなかった。

日本人患者に本剤を投与した場合、外国人患者で認められた場合 (後述) と同様、投与期間に依存して血小板数の減少が認められた。本剤投与により認められた血小板数の減少は、投与終了又は中止後に回復し、可逆的であることが示された。また、赤血球数やヘモグロビン量への影響は小さいことが示された。

◆外国第Ⅲ相対照薬比較試験⁴⁶⁾

外国で実施された第Ⅲ相対照薬比較試験における平均白血球数及び平均好中球数は投与前値では高値であり、試験の経過に伴って正常範囲内に低下したが、これは感染症の緩解と一致していた。この所見は本剤投与群、比較対照薬群とも同等であった。血小板減少は、本剤投与 14 日以降に多くみられた。

また、本剤投与群において正常範囲下限値より 75%低い血小板数値を示した患者の検査値の変動は、投与終了後回復する可逆的な変化であった。

平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」におけるグレード分類 (血液) は、次表のとおり。

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
赤血球	350万未満～300万以上	300万未満～250万以上	250万未満
Hb (g/dL)	11未満～9.5以上	9.5未満～8以上	8未満
白血球	4,000未満～3,000以上	3,000未満～2,000以上	2,000未満
顆粒球	2,000未満～1,500以上	1,500未満～1,000以上	1,000未満
血小板	100,000未満～75,000以上	75,000未満～50,000以上	50,000未満
出血傾向	軽度出血 (皮下出血)	中等度出血 (粘膜出血) <small>注1)</small>	重度出血 (臓器内出血) <small>注2)</small>
その他の症状等	—	—	汎血球減少症 (再生不良性貧血等) 赤芽球ろう 無顆粒球症

注1：粘膜出血－歯肉出血、鼻出血

注2：臓器内出血－頭蓋内出血、消化管出血、肺出血、腎出血、性器出血、筋肉内出血、関節内出血

11.1.2 「代謝性アシドーシス」、「乳酸アシドーシス」は、「その他の副作用」の項で注意喚起を行ってきたが、国内の市販後において同事象の報告が集積されたため、「代謝性アシドーシス」（乳酸アシドーシスを含む）を「重大な副作用」の項に記載し、より強く注意喚起することとした。

11.1.3 国内市販後において、28日を超えて投与した場合に本剤の関与を否定できない「視神経症」が報告されている⁴²⁾。

発見が遅れた場合や適切な処置が行われなかった場合に後遺症などの重篤な予後をたどる可能性があるため、重篤度や予後に関わらずより高いレベルでの注意喚起が必要と考え、「重大な副作用」の項に記載した。

早期発見、早期治療が重要であるため、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」は本剤を長期投与した症例において報告されている。「重要な基本的注意」8.6の項も参照。

11.1.4 外国において市販後に本剤の関与を否定できない「ショック」、「アナフィラキシー」の症例が報告されている。

発見が遅れた場合や、適切な処置が速やかに行われなかった場合は致死的な転帰をたどる可能性があるため、高いレベルでの注意喚起が必要と考え、「重大な副作用」の項に記載した。

早期発見、早期治療が重要であるため、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。

11.1.5 国内第Ⅲ相試験において本剤の関与を否定できない「間質性肺炎」が報告されている（死亡例）。

発見が遅れた場合や、適切な処置が速やかに行われなかった場合は致死的な転帰をたどる可能性があるため、高いレベルでの注意喚起が必要と考え、「重大な副作用」の項に記載した。

早期発見、早期治療が重要であるため、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。

11. 1. 6 国内第Ⅲ相試験において本剤の関与を否定できない「腎不全」が報告されている。
発見が遅れた場合や、適切な処置が速やかに行われなかった場合は致死的な転帰をたどる可能性があるため、高いレベルでの注意喚起が必要と考え、「重大な副作用」の項に記載した。
早期発見、早期治療が重要であるため、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。
国内第Ⅲ相試験においては、高度の腎不全が2例に認められた。1例は慢性腎不全の悪化によるもので未回復、もう1例は敗血症の悪化及び播種性血管内凝固（DIC）の悪化による死亡のため転帰不明であった。
11. 1. 7 「低ナトリウム血症」は、「その他の副作用」の項で、承認時までに認められた副作用として注意喚起を行ってきたが、国内の市販後において同事象の報告が集積されたため、「重大な副作用」の項に記載し、より強く注意喚起することとした。
「重要な基本的注意」8.4の項も参照。
11. 1. 8 「偽膜性大腸炎」は、従来より、「重要な基本的注意」の項にて注意喚起を行ってきたが、「副作用」の項の「重大な副作用」にも記載し、注意喚起することとした。
11. 1. 9 「肝機能障害」は、国内の市販後において報告が集積されたため、注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	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 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、痙攣性イレウス、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 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加		LDH 増加、肝炎

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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、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	膣痛、膣感染、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

<解説>

再審査終了時の結果に基づく。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験、使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期	国内第Ⅲ相 対照薬比較試験 (MRSA 承認時)	MRSA の国内第Ⅲ 相オープン試験 (試験終了時)	使用成績調査	合計
調査症例数	100	24	970	1094
発現症例数	55 (55.00)	17 (70.83)	163 (16.80)	235 (21.48)
感染症および寄生虫症	1 (1.00)	-	7 (0.72)	8 (0.73)
クレブシエラ菌性肺炎	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
シュードモナス感染	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
重複感染	-	-	5 (0.52)	5 (0.46)
敗血症	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
肺炎	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
血液およびリンパ系障害	31 (31.00)	8 (33.33)	66 (6.80)	105 (9.60)
血小板減少症	19 (19.00)	-	26 (2.68)	45 (4.11)
血小板増加症	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
好酸球増加症	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
骨髄機能不全	-	-	8 (0.82)	8 (0.73)
白血球減少症	7 (7.00)	-	-	7 (0.64)
汎血球減少症	3 (3.00)	2 (8.33)	4 (0.41)	9 (0.82)
貧血	13 (13.00)	6 (25.00)	31 (3.20)	50 (4.57)
網赤血球減少症	3 (3.00)	-	-	3 (0.27)
代謝および栄養障害	13 (13.00)	4 (16.67)	9 (0.93)	26 (2.38)
高カリウム血症	2 (2.00)	-	2 (0.21)	4 (0.37)
高血糖	3 (3.00)	-	-	3 (0.27)
高尿酸血症	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
食欲減退	4 (4.00)	-	3 (0.31)	7 (0.64)
食欲不振	-	2 (8.33)	-	2 (0.18)
代謝性アシドーシス	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
脱水	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
低カリウム血症	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
低クロール血症	3 (3.00)	-	2 (0.21)	5 (0.46)
低ナトリウム血症	7 (7.00)	-	3 (0.31)	10 (0.91)
電解質失調	-	2 (8.33)	-	2 (0.18)
乳酸アシドーシス	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
精神障害	1 (1.00)	1 (4.17)	1 (0.10)	3 (0.27)
激越	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
失見当識	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
落ち着きのなさ	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
神経系障害	6 (6.00)	1 (4.17)	-	7 (0.64)
傾眠	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
昏睡	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
振戦	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
頭痛	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
浮動性めまい	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
痙攣	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
心臓障害	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)

国内臨床試験、使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

時期	国内第Ⅲ相 対照薬比較試験 (MRSA 承認時)	MRSA の国内第Ⅲ 相オープン試験 (試験終了時)	使用成績調査	合計
上室性期外収縮	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
動悸	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
血管障害	1 (1.00)	1 (4.17)	1 (0.10)	3 (0.27)
血管障害	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
高血圧	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
深部静脈血栓症	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.00)	1 (4.17)	-	5 (0.46)
間質性肺疾患	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
気胸	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
呼吸困難	1 (1.00)	1 (4.17)	-	2 (0.18)
肺水腫	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
胃腸障害	18 (18.00)	6 (25.00)	8 (0.82)	32 (2.93)
悪心	6 (6.00)	3 (12.50)	-	9 (0.82)
胃炎	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
胃腸出血	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
胃不快感	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
下痢	10 (10.00)	-	5 (0.52)	15 (1.37)
逆流性食道炎	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
小腸炎	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
腸炎	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
腹痛	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
麻痺性イレウス	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
嘔吐	5 (5.00)	3 (12.50)	1 (0.10)	9 (0.82)
肝胆道系障害	1 (1.00)	2 (8.33)	8 (0.82)	11 (1.01)
肝機能異常	-	2 (8.33)	6 (0.62)	8 (0.73)
肝障害	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
高ビリルビン血症	1 (1.00)	-	1 (0.10)	2 (0.18)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.00)	1 (4.17)	8 (0.82)	12 (1.10)
水疱性皮膚炎	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
発疹	2 (2.00)	1 (4.17)	4 (0.41)	7 (0.64)
薬疹	-	-	4 (0.41)	4 (0.37)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
筋肉痛	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
筋力低下	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
背部痛	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
腎および尿路障害	4 (4.00)	-	-	4 (0.37)
腎不全	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
多尿	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
排尿困難	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
頻尿	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.00)	1 (4.17)	-	9 (0.82)
倦怠感	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
限局性浮腫	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
口渴	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
全身性浮腫	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
発熱	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
末梢性浮腫	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
疼痛	3 (3.00)	-	-	3 (0.27)

国内臨床試験、使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

時期	国内第Ⅲ相 対照薬比較試験 (MRSA 承認時)	MRSA の国内第Ⅲ 相オープン試験 (試験終了時)	使用成績調査	合計
臨床検査	16 (16.00)	12 (50.00)	88 (9.07)	116 (10.60)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	2 (2.00)	-	1 (0.10)	3 (0.27)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.00)	-	1 (0.10)	3 (0.27)
アンチトロンビンⅢ減少	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
ヘマトクリット減少	-	-	2 (0.21)	2 (0.18)
ヘモグロビン減少	-	-	4 (0.41)	4 (0.37)
リパーゼ増加	2 (2.00)	5 (20.83)	-	7 (0.64)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.00)	2 (8.33)	-	3 (0.27)
肝機能検査異常	6 (6.00)	-	1 (0.10)	7 (0.64)
血小板数減少	-	7 (29.17)	78 (8.04)	85 (7.77)
血中アミラーゼ増加	4 (4.00)	2 (8.33)	-	6 (0.55)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.00)	1 (4.17)	-	2 (0.18)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
血中クロール増加	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
血中ゴナドトロピン増加	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
血中ナトリウム増加	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
血中ビリルビン増加	-	-	2 (0.21)	2 (0.18)
血中ブドウ糖増加	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
血中尿酸増加	-	1 (4.17)	-	1 (0.09)
血中尿素増加	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
赤血球数減少	-	-	3 (0.31)	3 (0.27)
白血球数減少	-	2 (8.33)	12 (1.24)	14 (1.28)
白血球数増加	-	-	1 (0.10)	1 (0.09)
網状赤血球数異常	-	2 (8.33)	-	2 (0.18)
網状赤血球数減少	-	3 (12.50)	1 (0.10)	4 (0.37)
網状赤血球数増加	2 (2.00)	-	-	2 (0.18)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)
治療薬毒性	1 (1.00)	-	-	1 (0.09)

MedDAR/J 基本語 (Ver13.1) で集計した。

(参考) 外国で実施された臨床試験における項目別副作用発現頻度

副作用		外国	
副作用評価例数		2367	
副作用発現例数及び発現率		発現例数	発現率 (%)
		489	20.66
副作用発現件数及び発現率		発現件数	発現率 (%)
血液	血小板減少症	9	0.38
	貧血	3	0.13
	白血球減少症	2	0.08
	汎血球減少症	1	0.04
	好酸球増加症	9	0.38
	血小板血症	1	0.04
	好中球減少症	3	0.13
	白血球増加症	1	0.04
	紫斑	1	0.04
代謝・栄養	低ナトリウム血症	3	0.13
	アミラーゼ増加	9	0.38
	高血糖	3	0.13
	リパーゼ増加	7	0.3
	CK (GPK) 増加	4	0.17
	脱水	1	0.04
	痛風	1	0.04
	低カルシウム血症	1	0.04
	体重増加	1	0.04
神経	浮動性めまい	12	0.51
	振戦	1	0.04
	不眠症	12	0.51
	錯感覚	4	0.17
	回転性めまい	3	0.13
	感覚鈍麻	3	0.13
	一過性脳虚血発作	1	0.04
	傾眠	1	0.04
	失見当識	1	0.04
	不安	1	0.04
	多幸症	1	0.04
	幻覚	1	0.04
	薬物依存	1	0.04
感覚器	味覚倒錯	24	1.01
	霧視	3	0.13
	耳鳴	3	0.13
	眼の障害	1	0.04
	視覚異常	1	0.04
	瞳孔反射障害	1	0.04
	耳の障害	1	0.04
	味覚消失	1	0.04

(参考) 外国で実施された臨床試験における項目別副作用発現頻度 (続き)

副作用		外国	
副作用発現件数及び発現率		発現件数	発現率 (%)
循環器	高血圧	8	0.34
	動悸	2	0.08
	静脈炎	5	0.21
	低血圧	2	0.08
	血管拡張	2	0.08
	血栓性静脈炎	2	0.08
	QT 延長	1	0.04
	頻脈	1	0.04
呼吸器	呼吸困難	1	0.04
	咽頭炎	2	0.08
	鼻出血	2	0.08
	咳嗽	1	0.04
	喘鳴	1	0.04
	気管炎	1	0.04
	気管支炎	1	0.04
	胸水	1	0.04
消化器	下痢	106	4.48
	悪心	70	2.96
	嘔吐	24	1.01
	食欲不振	2	0.08
	食道炎・胃腸炎	6	0.25
	腹痛	23	0.97
	消化不良	17	0.72
	口渇	10	0.42
	舌障害	9	0.38
	舌変色	9	0.38
	口内炎	6	0.25
	舌炎	4	0.17
	便秘	3	0.13
	腹部膨満	2	0.08
	口唇炎	2	0.08
	口腔内白斑症	2	0.08
	膵炎	2	0.08
	メレナ	2	0.08
	口腔内潰瘍	1	0.04
	歯の変色	1	0.04
	食欲亢進	1	0.04
胃食道逆流	1	0.04	
肝臓	肝機能検査値異常	24	1.01
	AST (GOT) 増加	4	0.17
	ALT (GPT) 増加	7	0.3
	γ-GTP 増加	3	0.13
	ビリルビン血症	1	0.04
	LDH 増加	1	0.04
	肝炎	1	0.04

(参考) 外国で実施された臨床試験における項目別副作用発現頻度 (続き)

副作用		外国	
副作用発現件数及び発現率		発現件数	発現率 (%)
皮膚	発疹	13	0.55
	水疱	1	0.04
	そう痒	11	0.46
	真菌性皮膚炎	7	0.3
	皮膚炎	3	0.13
	斑状丘疹状皮疹	3	0.13
	蕁麻疹	3	0.13
	剥脱性皮膚炎	1	0.04
	皮膚単純疱疹	1	0.04
	湿疹	1	0.04
	紅斑	1	0.04
	皮膚感染	1	0.04
	皮膚びらん	1	0.04
	皮膚刺激	1	0.04
	筋・骨格	筋痛	1
泌尿器・生殖器	腎不全	2	0.08
	多尿	3	0.13
	排尿困難	1	0.04
	膣感染	7	0.3
	性器分泌物	3	0.13
	膣痛	1	0.04
	不正子宮出血	1	0.04
	陰茎感染	1	0.04
その他	血管痛	7	0.3
	浮腫	1	0.04
	倦怠感	2	0.08
	カンジダ症	69	2.92
	頭痛	45	1.9
	発熱	2	0.08
	真菌感染	10	0.42
	注射部/血管カテーテル部疼痛	9	0.38
	発汗	8	0.34
	疲労	7	0.3
	悪寒	6	0.25
	注射部/血管カテーテル部 静脈炎/血栓性静脈炎	5	0.21
	アレルギー反応	3	0.13
	顔面浮腫	2	0.08
	粘膜乾燥	2	0.08
	評価不能の反応	2	0.08
	血管神経性浮腫	1	0.04
	光線過敏性反応	1	0.04
	無力症	1	0.04
	膿瘍	1	0.04
	注射部/血管カテーテル部浮腫	1	0.04
	注射部/血管カテーテル部そう痒感	1	0.04
注射部/血管カテーテル部反応	1	0.04	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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。[9.2.2、16.1.3 参照]

<解説>

過量投与が疑われた場合には、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。

「VII-10. (1) 腎機能障害患者における薬物動態」の項も参照。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

< ザイボックス注射液 600mg >

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。
- 14.1.4 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 配合変化

本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。

アムホテリシン B、クロルプロマジン塩酸塩、ジアゼパム、ペンタミジンイセチオン酸塩、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、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

- 14.2.2 本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 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及び用量に従い、別々に投与すること。
- 14.3.2 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。
- 14.3.3 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。
- 14.3.4 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。
- 14.3.5 U字管連結は行わないこと。
- 14.3.6 本剤は添加剤としてブドウ糖水和物 5%（1 バッグ 300mL 中、15.072g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10mL/kg/hr（ブドウ糖水和物として 0.5g/kg/hr）以下とすること。
- 14.3.7 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。

< ザイボックス錠 600mg >

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

<解説>

ザイボックス注射液 600mg

14.1.1、14.1.2、14.3.7：本剤の注射剤は無菌製剤である。外袋は使用時に開封し、バッグを押した時に液漏れが認められた場合及び注射液中に不溶物が認められた場合には、使用しないこと。本剤使用后、残液がある場合は、破棄し、後日使用しないこと。

14.1.3：バッグの目盛りは正確なものではないため、注意喚起のため設定した。

14.1.4：注射剤について実施された安定性試験 [25℃・60% (暗所) 36 ヶ月、40℃・25% (暗所) 6 ヶ月] において、時間の経過とともに外観が黄色を呈したが、含量は規格内の値を示した。

14.2.1、14.3.1、14.3.2：配合時に沈殿等を生じることが確認されている薬剤とは配合しないこと。ブドウ糖注射液、0.9%塩化ナトリウム注射液、乳酸リンゲル注射液とは配合可能であることが確認されている。

14.2.2：本剤は、使い切りバッグであることから、本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。配合変化試験成績は、「XⅢ.備考」を参照。

14.3.3、14.3.4：本剤に他の薬剤を注入して使用しないこととしているため、白色ポートは使用しないことを徹底させるため設定した。

ザイボックス錠 600mg

14.1 平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。
- 15.2.2 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。
- 15.2.3 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。
- 15.2.4 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。
- 15.2.5 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。

<解説>

- 15.2.1 7～10ヵ月齢（投与開始時）のイヌを用いた1ヵ月間の静脈内投与試験及び3ヵ月間の経口投与試験⁴⁷⁾では影響は認められなかったが、6ヵ月齢のイヌを用いた1ヵ月間の反復経口投与毒性試験⁴⁸⁾において、対照群を含む投与群の雄に精巣及び精巣上体の低形成が報告された。これらの変化は可逆性であった。
- 15.2.2 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⁴⁹⁾の結果、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）でにおいて精子運動能の軽度低下が報告されているため、記載した。
- 15.2.5 ラットにおける雄性生殖能回復試験⁵⁰⁾において、100mg/kg/日投与群では、投与4週目のテストステロン値に減少が認められた。50mg/kg/日投与群では対照と比較して変化は認められなかった。回復12週目のテストステロン値に変化はなく、可逆的な変化であると思われた。一方、雄性ラットを用いた10週間経口投与毒性試験と生殖能試験及び14週間回復試験（0及び100mg/kg/日、10週間投与）において、本剤投与によるテストステロンの減少は認められなかった。

IX. 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) 安全性薬理試験^{51) ~59)}

本薬の一般薬理作用をラット、モルモット及びイヌを用いて検討し、その成績を下表にまとめた。中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、循環・呼吸器系、消化器系、腎機能などに本薬の高用量で認められた作用はいずれも軽度なものであった。

試験項目		動物種 ^{a)}	投与経路 ^{b)}	用量/濃度 ^{c)}	作用 ^{d)}
一般症状	一般症状 (Irwinの簡便化法)	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし
			経口 ¹⁾	6.25、62.5、100	作用なし
中枢神経系	自発運動量	ラット	静脈内 ²⁾	6、30、125	雌で125mg/kgにより投与後5分に自発運動量が中程度抑制され、糞尿排泄量が減少。また、投与後3時間では尿排泄量が増加した。
			経口 ²⁾	6.25、62.5、100	作用なし
	体温	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし
			経口 ¹⁾	6.25、62.5、100	作用なし
	最大電撃痙攣	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし
	ベンチレンテトラゾール誘発痙攣	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし
	鎮痛作用 (ランダーセルリット)	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし
睡眠増強作用 (チオペンタール)	ラット	静脈内 ³⁾	6、30、125	雌で30mg/kg以上により睡眠時間が延長した。	
平滑筋・自律神経系	摘出回腸 (単独作用、ACh、histamine、Ba ²⁺ 収縮)	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ 、3×10 ⁻⁴ M	単独作用なし。10 ⁻⁴ Mで低濃度のBa ²⁺ 収縮を抑制し、3×10 ⁻⁴ Mで低濃度のhistamine及びBa ²⁺ 収縮を抑制したが、各刺激薬のED ₅₀ 、最大収縮に対して無影響であった。
循環・呼吸器系	血圧、心拍数、心係数、総末梢血管抵抗、心電図、呼吸数、呼吸量、動的肺コンプライアンス、肺粘性抵抗	イヌ	静脈内 ⁴⁾	3、10、30	30mg/kgで心係数(15.5%)、一回呼吸量(19.5%)、動的肺コンプライアンス(11.5%)が一過性に増加した。10、30mg/kgでPR間隔(4.2、8.1%)、呼吸数(19.6、30.4%)が減少し、心拍数(5.3、12.8%)が一過性に増加した。
消化器系	胃内容物排出能	ラット	静脈内 ³⁾	6、30、125	125mg/kgの雄で39.2%、雌では36.8%抑制した。
			経口 ³⁾	6.25、62.5、100	雌で62.5mg/kg、雄で100mg/kgにより完全に抑制した。
	小腸内容量	ラット	経口 ³⁾	6.25、62.5、100	作用なし
	胃酸分泌	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	6mg/kgで軽度、125mg/kgで77.5%抑制した。
			経口 ³⁾	6.25、62.5、100	作用なし
腸管輸送能	ラット	静脈内 ¹⁾	6、30、125	作用なし	
腎機能	尿量、飲水量、尿中電解質	ラット	静脈内 ³⁾	6、30、125	雌で飲水量が30mg/kgで1.11mL/100g/5hr、125mg/kgで0.59mL/100g/5hr増加した。

a: 摘出回腸実験で雄性モルモットを使用した他は、すべての実験で雌雄の動物を使用した。

b: 1) n=6 (♂3、♀3) /群 2) n=12 (♂6、♀6) /群 3) n=6/性/群 4) n=4 (♂2、♀2) /群

c: 特記無き場合、単位はmg/kg。

d: 特記無き場合、雌雄両性で観察された作用を記した。

(3) その他の薬理試験

MAO (monoamine oxidase) 阻害作用

1) *in vitro*における MAO 阻害作用⁶⁰⁾

本剤はヒト肝ホモジネートの 500g 上清を用いた *in vitro* の試験で MAO 阻害作用を示した。

MAO-A 及び MAO-B に対する Ki (阻害定数) はそれぞれ 14 及び 11.5 μ M であり、その阻害様式は可逆的かつ競合的であった。この MAO 阻害作用は *in vivo* においてもラット脳内モノアミン代謝に対する影響から確認された。

2) 循環器系への影響 (チラミンによる昇圧反応への影響)^{61) ~64)}

MAO 阻害作用に起因する循環器系への影響として、血管カニューレを施したラットにおけるチラミンによる昇圧反応への影響を検討した。

リネゾリドは 5 及び 15mg/kg の単回静脈内投与で用量依存的にチラミン昇圧を増強したが、その程度は MAO-A 阻害薬である clorgyline (不可逆的) 及び moclobemide (可逆的) より小さかった。チラミン昇圧に対する増強作用はリネゾリドの 15mg/kg 以上を単回経口投与した場合にも認められたが、既存の MAO-A 阻害薬と比較して弱く、作用発現には少なくとも MIC (4 μ g/mL) の 2 倍を超える血漿濃度が必要であると思われた。この増強作用は反復投与 (14.3 日間) により増大せず、2 日間の休薬により消失した。また、チラミンの摂取方法をより実地医療の場に近づけるため、vehicle (溶媒) として液体飼料を用いるとリネゾリドによる増強作用は減弱した。

3) セロトニン症候群誘発の検討^{65)、66)}

不可逆的 MAO 阻害薬と麻薬性鎮痛薬の相互作用で発現するいわゆるセロトニン症候群を惹起する可能性について検討したが、ウサギにおいて meperidine と selegiline 及び clorgyline の組み合わせで生じるセロトニン症候群様変化 (体温上昇、興奮及び振戦) は、リネゾリドの 150mg/kg を組み合わせても発現しなかった。

以上の成績の如く、リネゾリドは MAO 阻害作用を有するものの、チラミン昇圧の増強作用は弱く、セロトニン症候群様作用の発現も認められないことから臨床使用上大きな問題とはならないものと思われる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{67) ~69)}

ラット及びイヌにおける最小致死量は下記のとおりである。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最小致死量 (mg/kg/日)
ラット	静脈内	400	♂ : 400< ♀ : 400<
	経口	1,000、3,000、5,000	♂ : 3,000< ♀ : 3,000<
イヌ	経口	500、1,000、2,000	♂ : 2,000<

投与は各投与量を等量に分割して1日2回投与した。

(2) 反復投与毒性試験^{47)、48)、70) ~73)}

ラット及びイヌにおいて検討した結果、主な所見として骨髄抑制（骨髄での細胞密度の低下、赤血球、白血球及び血小板数の減少）が認められた。なお、これらの影響は可逆的であった。

動物種	投与経路	投与期間 及び (回復期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	静脈内	4週間 (4週間)	20、60、200	20
	経口	4週間 (4週間)	20、50、125	20
	経口	3ヵ月間 (1ヵ月間)	10、40、 125 (80) ¹⁾	10
イヌ	静脈内	1ヵ月間 (6週間)	10、20、40	10
	経口	1ヵ月間 (6週間)	20、40、80	20
	経口	3ヵ月間 (2ヵ月間)	5、10、20、 40 (30) ²⁾	20

1) 投与40日に80mg/kg/日に減量した。

2) 投与37日に30mg/kg/日に減量した。

(3) 遺伝毒性試験^{74) ~78)}

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験及びマウスにおける小核試験によりリネゾリドの遺伝毒性を検討した結果、本薬は遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

臨床上的の使用期間を考慮し、癌原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
単一試験	ラット	経口	♂交配 28 日前～ 60 又は 122 日間 ♀交配 14 日前～ 分娩後 21 日	2.5、15、50	親動物：50 生殖能：15 出生児：15
催奇形性	ラット	経口	妊娠 6～19 日	2.5、15、50	母動物：15 胚・胎児発生：50 胚・胎児発育：2.5
	マウス	経口	妊娠 6～16 日	50、150、450	母動物：150 胚・胎児：150

1) 授（受）胎能、生殖能及び授乳期における生殖試験（ラット）⁴⁹⁾

雌ラットの受胎能あるいは生殖能に対して本剤の影響は認められなかった。一方、雄ラットでは 50mg/kg/日群において可逆的な授胎率及び妊娠率の低下が認められた。50mg/kg/日群の出生児において生後 1 及び 4 日生存率が軽度に減少した。

2) 胚・胎児毒性試験^{79)、80)}

マウスにおいて、450mg/kg/日群でのみ、胚毒性及び胎児毒性が認められた。

ラットにおいて、15 及び 50mg/kg/日群で軽度な胎児体重の減少及び胸骨分節の化骨遅延が認められた。

50mg/kg/日群の母体において、軽度な体重増加抑制が認められた。

(6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌにおける反復静脈内投与毒性試験において投与部位及び周辺部位に本薬に起因した刺激性を示唆する所見が認められていないことから、本薬は血管及び投与部位周辺組織への刺激性は示さないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

依存性試験

反復投与毒性試験の結果及び本薬の薬理作用を考慮し、依存性試験は実施されていない。

抗原性試験^{81)、82)}

モルモットにおける全身アナフィラキシー試験及びマウスにおける受身皮膚アナフィラキシー試験により抗原性を検討した結果、本薬は抗原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

2. 有効期間

有効期間：

ザイボックス注射液 600mg：3年（最終年月をバッグ・外箱等に記載）

ザイボックス錠 600mg：3年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：

ザイボックス注射液 600mg：室温保存（凍結を避けること）

ザイボックス錠 600mg：室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

<ザイボックス注射液 600mg>

本品を包んでいる外袋は遮光性の包材を使用しているため、製品の品質を保持するため、使用時まで開封しないこと。

<ザイボックス錠 600mg>

光を避けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（ザイボックス錠 600mg）

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：MRSA に適応を有する薬剤：日局 注射用バンコマイシン塩酸塩、日局 テイコプラニン、日局 アルベカシン硫酸塩注射液、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：なし

7. 国際誕生年月日

2000 年 4 月 18 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ザイボックス注射液 600mg	2001 年 4 月 4 日	21300AMY00122	2001 年 6 月 1 日	2001 年 5 月 24 日
ザイボックス錠 600mg	2001 年 4 月 4 日	21300AMY00123	2001 年 6 月 1 日	2001 年 5 月 24 日

9. 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

効能又は効果追加年月日：2006 年 4 月 20 日

<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

用法及び用量一部変更承認年月日：2012 年 11 月 21 日

<ザイボックス注射液 600mg>

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。

<ザイボックス錠 600mg>

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果 2012 年 11 月 7 日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年（2001年4月4日～2011年4月3日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザイボックス注射液 600mg	6249401A1025	6249401A1025	114445102	640451010
ザイボックス錠 600mg	6249002F1024	6249002F1024	114444402	610451000

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) CLSI Document : 30 (1) : 76-78, 2010 [L20100304009]
- 2) CLSI Document : 30 (1) : 96-98, 2010 [L20100304008]
- 3) 社内資料：静脈内単回投与試験 [L20040909031]
- 4) 社内資料：経口単回投与試験 [L20060217126]
- 5) 社内資料：健常成人男性における血中濃度推移と薬物動態パラメータ（日本人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ. 1. 1） [L20040311024]
- 6) 社内資料：経口反復投与試験 [L20040909033]
- 7) 社内資料：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症患者に対する非盲検多施設共同試験（2006年4月20日承認、CTD 2. 7. 6. 2） [L20060310005]
- 8) 社内資料：Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials; Infections due to vancomycin-resistant enterococci [L20040311038]
- 9) Shinabarger, D. : Expert Opin Investig Drugs 8 (8) : 1195-1202, 1999 (PMID:15992144) [L20030530018]
- 10) 社内資料：標準参考菌株に対する抗菌力（in vitro） [L20040909034]
- 11) 社内資料：国内臨床分離菌株に対する抗菌力（in vitro） [L20060217127]
- 12) Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (7) : 1745-1747, 1996 (PMID:8807077) [L20030530020]
- 13) 社内資料：臨床分離 VRE に対する MIC（海外） [L20060220036]
- 14) 社内資料：臨床分離 VRE（多剤耐性を含む）に対する MIC（海外） [L20060220125]
- 15) 社内資料：オキサゾリジノン系抗菌薬に対する耐性発現及び交叉耐性（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ. 1. 3. 2） [L20040311039]
- 16) 社内資料：種々のバンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力（in vitro） [L20040909035]
- 17) 社内資料：バンコマイシン耐性腸球菌に対する抗菌力（Van A-C） [L20040909036]
- 18) Ford, C. W. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (6) : 1508-1513, 1996 (PMID:8726028) [L49990075614]
- 19) Stalker, D. J. et al. : J Antimicrob Chemother 51 (5) : 1239-1246, 2003 (PMID:12668582) [L49990148326]
- 20) 社内資料：母集団解析法による薬物動態パラメータの検討（日本人及び外国人患者）（2006年4月20日承認、CTD2. 7. 2. 2. 1） [L20060310003]
- 21) Welshman, I. R. et al. : Biopharm Drug Dispos 22 (3) : 91-97, 2001 (PMID:11745911) [L49990124428]
- 22) 社内資料：アズトレオナムの相互作用（英国人） [L20040311034]
- 23) 社内資料：ゲンタマイシンの相互作用（英国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ. 1. 6. 2. 2） [L20040311037]
- 24) 社内資料：ラット（雌雄）における臓器・組織内濃度 [L20040909039]
- 25) 社内資料：ラットにおける胎盤・胎児への移行 [L20040909040]
- 26) 社内資料：授乳ラットにおける乳汁中への移行 [L20040909041]

- 27) Conte, J. E. Jr. et al. : Antimicrob Agents Chemother 46 (5) : 1475-1480, 2002
(PMID: 11959585) [L49990128184]
- 28) Gee, T. et al. : Antimicrob Agents Chemother 45 (6) : 1843-1846, 2001 (PMID:11353635)
[L49990113917]
- 29) Lovering, A. M. et al. : J Antimicrob Chemother 50 (1) : 73-77, 2002 (PMID:12096009)
[L49990131040]
- 30) Villani, P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 46 (3) : 936-937, 2002 (PMID:11850294)
[L49990124699]
- 31) 社内資料：体内分布 (2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.1.4) [L20040311028]
- 32) Slatter, J. G. et al. : Drug Metab Dispos 29 (8) : 1136-1145, 2001 (PMID:11454733)
[L49990118489]
- 33) 社内資料：チトクローム P450 2C9 (CYP2C9) の誘導 (ワルファリンとの相互作用、米国人) (2001
年4月4日承認、申請資料概要へ.1.6.3) [L20040311033]
- 34) 社内資料：チトクローム P450 の誘導 (2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2.3.2.1)
[L20040311031]
- 35) Wynalda, M. A. et al. : Drug Metab Dispos 28 (9) : 1014-1017, 2000 (PMID:10950842)
[L49990091579]
- 36) 社内資料：代謝物の抗菌活性 (in vitro) [L20040909048]
- 37) 社内資料：ヒトにおける尿中および糞中への排泄 [L20040909049]
- 38) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 (米国人) (2001年4月4日承認、申請資料概要
へ.1.2) [L20140305173]
- 39) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (米国人) (2001年4月4日承認、申請資料概要
へ.1.3) [L20040130062]
- 40) 社内資料：薬物動態における年齢差および性差 (米国人) [L20040311025]
- 41) 社内資料：小児患者における薬物動態 (外国人) [L20130807053]
- 42) 西条 智博ほか：神経眼科 20 (Suppl.1) : 38, 2003 [L20040115188]
- 43) 齋藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 51 (8) : 497, 2003 [L20030829002]
- 44) 社内資料：Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid [L20090521008]
- 45) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験における血小板減少症の検討 [L20160602001]
- 46) Rubinstein, E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 (6) : 1824-1831, 2003 (PMID:12760854)
[L20031030049]
- 47) 社内資料：イヌにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験および2ヵ月間回復試験
[L20040909074]
- 48) 社内資料：イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験および6週間回復試験
[L20040909073]
- 49) 社内資料：ラットにおける授(受)胎能、生殖能および授乳期における生殖試験
[L20040909075]
- 50) 社内資料：ラットにおける雄性生殖能回復性確認試験 [L20060310007]
- 51) 社内資料：ラットにおける一般症状および中枢神経系に及ぼす影響 (静脈内投与)
[L20040909050]
- 52) 社内資料：ラットにおける一般症状および中枢神経系に及ぼす影響 (経口投与)
[L20040909051]
- 53) 社内資料：ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響 [L20040909052]

- 54) 社内資料：モルモットにおける平滑筋・自律神経系に及ぼす影響 (in vitro) [L20040909053]
- 55) 社内資料：イヌにおける循環・呼吸器系に及ぼす影響 [L20040909054]
- 56) 社内資料：ラットにおける消化器系に及ぼす影響 (静脈内投与) [L20040909055]
- 57) 社内資料：ラットにおける消化器系に及ぼす影響 (経口投与) [L20040909056]
- 58) 社内資料：ラットにおける腸管輸送能に及ぼす影響 [L20040909057]
- 59) 社内資料：ラットにおける腎機能に及ぼす影響 [L20040909058]
- 60) 社内資料：In vitro における MAO (モノアミン酸化酵素) 阻害作用 [L20040909059]
- 61) 社内資料：ラットにおける循環器系に対する影響 (静脈内投与) [L20040909060]
- 62) 社内資料：ラットにおける循環器系に対する影響 (経口投与) [L20040909061]
- 63) 社内資料：ラットにおける循環器系に対する影響 (14.3 日間反復経口投与) [L20040909062]
- 64) 社内資料：ラットにおけるチラミンの調整法による影響 [L20040909063]
- 65) 社内資料：セロトニン症候群誘発に関する検討 1 (諸症状の発現) [L20040909064]
- 66) 社内資料：セロトニン症候群誘発に関する検討 2 (5-HT レベルの変化) [L20040909065]
- 67) 社内資料：ラットにおける単回静脈内投与毒性試験 [L20040909066]
- 68) 社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験 [L20040909067]
- 69) 社内資料：イヌにおける単回経口投与毒性試験 [L20040909068]
- 70) 社内資料：ラットにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験および 4 週間回復試験 [L20040909069]
- 71) 社内資料：ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験および 4 週間回復試験 [L20040909070]
- 72) 社内資料：ラットにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験および 1 ヶ月間回復試験 [L20040909071]
- 73) 社内資料：イヌにおける 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験および 6 週間回復試験 [L20040909072]
- 74) 社内資料：ラットにおける胚・胎児毒性試験 [L20040909076]
- 75) 社内資料：マウスにおける胚・胎児毒性試験 [L20040909077]
- 76) 社内資料：モルモットを用いた抗原性試験 [L20040909078]
- 77) 社内資料：マウスを用いた抗原性試験 [L20040909079]
- 78) 社内資料：S. Typhimurium および E. coli を用いた復帰突然変異試験 [L20040909080]
- 79) 社内資料：チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた遺伝子突然変異試験 [L20040909081]
- 80) 社内資料：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 [L20040909082]
- 81) 社内資料：ラット初代培養肝細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成試験 [L20040909083]
- 82) 社内資料：マウスにおける小核試験 [L20040909084]
- 83) 岡本 浩一ほか：医薬品研究 32 (1) : 9, 2001 [L20030630075]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本剤は、2000年4月に米国において承認されて以来、欧州を含め世界102ヵ国で承認されている。
(2021年4月現在)

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

○〈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

○〈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

【用法及び用量】

6. 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。

国名	アメリカ合衆国																													
会社名	ファイザー																													
販売名	ZYVOX®																													
剤形・規格	リネゾリド注射液 200mg/100mL、600mg/300mL リネゾリド錠 600mg/tablet リネゾリド経口懸濁剤 100mg/5mL																													
発売年	2000年																													
効能又は効果	<p>指定する病原菌のうち本剤感受性株による下記の感染症（「用法及び用量」参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症（菌血症の併発を含む） ・院内肺炎：<i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性及びメチシリン耐性）、<i>Streptococcus pneumoniae</i> ・複雑性皮膚・軟部組織感染症（糖尿病足感染症を含む）のうち骨髄炎を併発していないもの：<i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性及びメチシリン耐性）、<i>Streptococcus pyogenes</i>、<i>Streptococcus agalactiae</i> ・単純性皮膚・軟部組織感染症：<i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性のみ）、<i>Streptococcus pyogenes</i> ・市中肺炎（菌血症の併発を含む）：<i>Streptococcus pneumoniae</i>、<i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性のみ） 																													
用法及び用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">感染症*</th> <th colspan="2">用法及び用量</th> <th rowspan="2">推奨投与期間 (連続投与日数)</th> </tr> <tr> <th>小児† (11歳まで)</th> <th>成人 (12歳以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症（菌血症の併発を含む）</td> <td>10mg/kg/8h 静脈内投与又は 経口投与‡</td> <td>600mg/12h 静脈内投与又は 経口投与‡</td> <td>14~28</td> </tr> <tr> <td>院内肺炎</td> <td>10mg/kg/8h</td> <td>600mg/12h</td> <td rowspan="2">10~14</td> </tr> <tr> <td>複雑性皮膚・軟部組織感染症</td> <td>静脈内投与又は 経口投与‡</td> <td>静脈内投与又は 経口投与‡</td> </tr> <tr> <td>市中肺炎（菌血症の併発を含む）</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">単純性皮膚・軟部組織感染症</td> <td><5歳 10mg/kg/8h 経口 投与‡</td> <td>成人 400mg/12h 経口投与‡</td> <td rowspan="2">10~14</td> </tr> <tr> <td>5~11歳 10mg/kg/12h 経口 投与‡</td> <td>青少年 600mg/12h 経口投与‡</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：指定する病原菌による（「効能又は効果」参照） †：生後7日までの新生児はリネゾリドのクリアランスが低いため、10mg/kg/12hの用量から開始すること ‡：経口投与にはZYVOX錠剤又はZYVOX経口懸濁剤を使用</p>			感染症*	用法及び用量		推奨投与期間 (連続投与日数)	小児† (11歳まで)	成人 (12歳以上)	バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症（菌血症の併発を含む）	10mg/kg/8h 静脈内投与又は 経口投与‡	600mg/12h 静脈内投与又は 経口投与‡	14~28	院内肺炎	10mg/kg/8h	600mg/12h	10~14	複雑性皮膚・軟部組織感染症	静脈内投与又は 経口投与‡	静脈内投与又は 経口投与‡	市中肺炎（菌血症の併発を含む）				単純性皮膚・軟部組織感染症	<5歳 10mg/kg/8h 経口 投与‡	成人 400mg/12h 経口投与‡	10~14	5~11歳 10mg/kg/12h 経口 投与‡	青少年 600mg/12h 経口投与‡
感染症*	用法及び用量		推奨投与期間 (連続投与日数)																											
	小児† (11歳まで)	成人 (12歳以上)																												
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症（菌血症の併発を含む）	10mg/kg/8h 静脈内投与又は 経口投与‡	600mg/12h 静脈内投与又は 経口投与‡	14~28																											
院内肺炎	10mg/kg/8h	600mg/12h	10~14																											
複雑性皮膚・軟部組織感染症	静脈内投与又は 経口投与‡	静脈内投与又は 経口投与‡																												
市中肺炎（菌血症の併発を含む）																														
単純性皮膚・軟部組織感染症	<5歳 10mg/kg/8h 経口 投与‡	成人 400mg/12h 経口投与‡	10~14																											
	5~11歳 10mg/kg/12h 経口 投与‡	青少年 600mg/12h 経口投与‡																												

注) 日本における効能又は効果は、「本剤に感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症、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」及び「本剤に感性的バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウムによる各種感染症」のみである。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

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にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年11月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published and postmarketing case reports with linezolid use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. When administered during organogenesis, linezolid did not cause malformations in mice, rats, or rabbits at maternal exposure levels approximately 6.5 times (mice), equivalent to (rats), or 0.06 times (rabbits) the clinical therapeutic exposure, based on AUCs. However, embryo-fetal lethality was observed in mice at 6.5 times the estimated human exposure. When female rats were dosed during organogenesis through lactation, postnatal survival of pups was decreased at doses approximately equivalent to the estimated human exposure based on AUCs.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Linezolid is present in breast milk. Based on data from available published case reports, the daily dose of linezolid that the infant would receive from breastmilk would be approximately 6% to 9% of the recommended therapeutic infant dose (10 mg/kg every 8 hours). There is no information on the effects of linezolid on the breastfed infant; however, diarrhea and vomiting were the most common adverse reactions reported in clinical trials in infants receiving linezolid therapeutically. There is no information on the effects of linezolid on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for linezolid and any potential adverse effects on the breastfed child from linezolid or from the underlying maternal condition.</p>

<p>オーストラリア の分類： (An Australian categorisatio n of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>B3 (2022年6月) <参考：分類の概要> 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.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州連合（EU）のSPCとは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

投与間隔を12時間ごとにすることを考慮すること。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。[16.1.7 参照]

出典	記載内容		
米国 <small>の</small> 添付文書 (2021年11月)	DOSAGE AND ADMINISTRATION Dosage Guidelines for ZYVOX		
	Dosage , Route and Frequency of Administration		Recommended Duration of Treatment (consecutive days)
Infection*	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 intravenously 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 intravenously 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			

	<p>through 17 years:</p> <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> <p>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.</p> <p>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 linezolid dosing regimen of 10 mg/kg every 12 hours.</p> <p>In limited clinical experience, 5 out of 6 (83%) pediatric patients with infections due to Gram-positive pathogens with minimum inhibitory concentrations (MICs) of 4 mcg/mL treated with ZYVOX had clinical cures. However, pediatric patients exhibit wider variability in linezolid clearance and systemic exposure (AUC) compared with adults. In pediatric 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 (2020 年 1 月)</p>	<p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of linezolid in children aged (< 18 years old) has not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉碎

粉碎後の安定性データ

ザイボックス錠を粉碎しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を実施していないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考としてザイボックス錠 600mg の粉碎後の安定性試験の結果を以下に示す。

なお、錠剤を粉碎しての本剤の投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

【安定性試験】

試料の調製方法：乳鉢を用いて粉碎する

保存条件：

①30°C75%RH, 室内散光（遮光開栓ガラス瓶）

②30°C75%RH, 室内散光（透明開栓ガラス瓶）

③30°C75%RH, 室内散光（遮光密栓ガラス瓶）

④30°C75%RH, 室内散光（透明密栓ガラス瓶）

測定時期：開始時、7日（168hr）、14日（336hr）、30日（720hr）

試験項目：外観は肉眼にて観察、含量は定量法にて測定、水分は乾燥減量法にて測定

試験回数：外観 1回

含量・水分定量 3回（結果は3回の平均値を示した）

ザイボックス 600mg 錠粉碎後の安定性試験 試験結果 (社内資料)

保存条件	測定項目	測定時期			
		開始時	7日 (168hr)	14日 (336hr)	30日 (720hr)
①	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.2 [100]	101.4 [102]	98.7 [99]	101.1 [102]
	水分 (%)	0.91	2.59	2.89	2.72
②	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.2 [100]	101.2 [102]	98.8 [100]	98.1 [99]
	水分 (%)	0.91	2.63	2.95	2.70
③	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.2 [100]	99.9 [101]	98.9 [100]	100.8 [102]
	水分 (%)	0.91	1.76	2.12	2.47
④	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.2 [100]	101.0 [102]	99.9 [101]	98.2 [99]
	水分 (%)	0.91	2.03	2.29	2.44

(ファイザー株式会社 社内資料)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&Aを探す」の検索ボックスに、「ザイボックス錠 簡易懸濁」と入力し検索
- 4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

投与前に注意すべき点*)

本剤の投与が禁忌の患者ではないことを確認すること。また、特定の背景を有する患者に関する注意に該当する場合は、患者の状態を十分に把握しながら頻回の臨床検査を実施し、慎重に投与を開始すること。

リスク患者別の推奨治療薬と注意事項

本剤は、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に対しては慎重に投与するよう注意喚起されている。投与前には必ず臨床検査を実施し、検査結果によっては下表の注意事項に留意すること。

リスク患者別の推奨治療薬

	推奨される治療薬		注意事項
	ザイボックス	既存薬 ^{注)}	
骨髄抑制のリスクが低い患者 血小板数： $\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ヘモグロビン量： $\geq 10.0\text{g/dL}$	○	○	・ 下記ザイボックス治療における注意事項の遵守
骨髄抑制のリスクが考慮されうる患者 血小板数： $5.0 \sim 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ヘモグロビン量： $8.0 \sim 10.0\text{g/dL}$	○	○	・ 下記ザイボックス治療における注意事項の遵守 ・ 血液学的検査は可能な限り頻回実施すること
骨髄抑制のリスクが高い患者 骨髄抑制がある症例又はその可能性のある患者（血液悪性腫瘍患者や抗癌化学療法施行患者）又は 血小板数： $< 5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ヘモグロビン量： $< 8.0\text{g/dL}$	×	○	・ 既存薬の使用が困難でやむを得ずザイボックスを投与する場合は、下記ザイボックス治療における注意事項を遵守し、必要に応じて輸血（血小板、赤血球）などを含む処置が必要とされる ・ 血液学的検査は可能な限り頻回実施すること

注) 既存薬：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

2. 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意－抜粋－

9.1.1 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。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 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。

9.2.1 高度な腎機能障害のある患者

[16.1.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で授乳中に移行することが認められている。

*) 社内資料

ザイボックス注射液の配合変化試験

[試験 1]

本邦で市販されている輸液 3 種類と注射剤 17 種類について、ザイボックス注射液と Y 字管からの混合を想定した配合変化試験を実施した⁸³⁾。(表 1)

表 1 ザイボックス注射液の配合変化試験成績

製品名 (会社名)	試験液濃度	方法		試験 A (ザイボックス注+試験液)			試験 B (試験液+ザイボックス注)		
				0	1 時間	4 時間	0	1 時間	4 時間
大塚生食注 (大塚工場=大塚製薬)	—	A	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.62	4.61	4.61	4.63	4.62	4.63
			濃度 (%)	100	100.6	100.1	100	100.6	100.8
大塚糖液 5% (大塚工場=大塚製薬)	—	A	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.90	4.92	4.90	4.87	4.89	4.90
			濃度 (%)	100	101.3	102.9	100	100.3	100.3
ラクテック注 (大塚工場=大塚製薬)	—	A	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.83	4.83	4.82	4.81	4.83	4.82
			濃度 (%)	100	99.6	101.0	100	100.1	100.9
ウロキナーゼ 6 万-Wf (ベネシス=田辺三菱)	600U/mL	B1	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.96	4.96	4.95	4.86	4.95	4.95
			濃度 (%)	100	100.6	100.2	100	99.3	99.5
注射用エフオーワイ 500 (小野)	2mg/mL	B2	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.64	4.63	4.62	4.62	4.62	4.62
			濃度 (%)	100	101.0	100.3	100	99.7	100.4
大塚塩カル注 2% (大塚工場=大塚製薬)	2%	A	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	3.67	3.67	3.68	3.67	3.69	3.68
			濃度 (%)	100	100.2	100.2	100	99.8	100
カルペニン点滴用 0.25g (第一三共)	5mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	5.11	5.09	5.03	5.12	5.09	5.02
			濃度 (%)	100	100	100.3	100	100	100.1
クラフォラン注射用 (サノフィ・アベンティス)	10mg/mL	C	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.69	4.70	4.68	4.68	4.68	4.67
			濃度 (%)	100	100.7	101.0	100	99.6	98.7
シオマリン静注用 1g (塩野義)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.75	4.77	4.78	4.75	4.76	4.78
			濃度 (%)	100	99.8	99.8	100	99.9	99.6
スルペラゾン静注用 (ファイザー)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.64	4.63	4.65	4.62	4.61	4.63
			濃度 (%)	100	99.6	100	100	100.1	100.7
セフメタゾン静注用 0.5g (第一三共)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.58	4.57	4.57	4.58	4.58	4.57
			濃度 (%)	100	99.6	99.9	100	100	99.6
ハベカシン注射液 (明治製菓)	1mg/mL	B1	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.64	4.64	4.63	4.66	4.64	4.64
			濃度 (%)	100	99.8	100.4	100	100.3	100.6

表 1 ザイボックス注射液の配合変化試験成績

製品名 (会社名)	試験液 濃度	方法		試験 A (ザイボックス注+試験液)			試験 B (試験液+ザイボックス注)		
				0	1 時間	4 時間	0	1 時間	4 時間
パンスポリン静注用 0.5g (武田)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	5.58	5.59	5.61	5.58	5.60	5.63
			濃度 (%)	100	100.1	100.5	100	100.2	101.0
注射用ビクシリン S500 (明治製菓)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	6.45	6.43	6.37	6.45	6.41	6.40
			濃度 (%)	100	100.5	99.9	100	99.8	100
ビソルボン注射液 (日本ベーリンガー)	0.04mg/mL	B1	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.61	4.60	4.61	4.61	4.60	4.61
			濃度 (%)	100	100.1	100.7	100	101.2	100.6
ファーストシン静注用 0.5g (武田)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	5.92	6.06	6.46	5.88	6.04	6.42
			濃度 (%)	100	100.1	100.3	100	101.0	99.3
フルマリン静注用 0.5g (塩野義)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.62	4.64	4.64	4.63	4.64	4.65
			濃度 (%)	100	100.1	100.5	100	100	100
ブロアクト静注用 (サノフィ・アベンティス＝ 塩野義)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	5.39	5.41	5.48	5.43	5.43	5.47
			濃度 (%)	100	100.5	101.1	100	100.5	100.8
ベストコール静注用 0.5g (武田)	10mg/mL	B3	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	6.05	6.08	6.32	6.04	6.12	6.27
			濃度 (%)	100	101.2	100.9	100	100.5	99.2
ミラクリッド注射液 (持田)	200U/mL	B4	沈殿及び気泡	無し	無し	無し	無し	無し	無し
			pH	4.64	4.63	4.61	4.63	4.62	4.62
			濃度 (%)	100	100.8	99.7	100	100.1	99.9

<方法>

1. 各薬剤の試験液の調製

A : 各種輸液をそのまま用いた。

B1 : 各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 100mL とした。

B2 : 各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 250mL とした。

B3 : 各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 50mL とした。

B4 : アンプル 2 本 (50,000 単位) を大塚生食注で希釈し、全量を 250mL とした。

C : 1V を注射用水 5mL で溶解後、大塚生食注で希釈し、全量を 100mL とした。

2. 配合方法

各薬剤の試験液 20mL とザイボックス注射液 20mL を混合した。

※薬剤名及び会社名は保険薬事典平成 21 年 4 月版による。

[試験 2]

各種輸液及び注射剤との配合変化を検討した結果を以下に示す*)。(表 2)

*) 社内資料

表 2 ザイボックス注射液の配合変化試験成績

製品名 (会社名)	方法	項目	配合剤 (配合剤のみ)	配合直後	24 時間後
メロペン (大日本住友製薬)	B3	色相	無色	無色	淡黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	7.82	6.93	6.95
		残存率 (%)	—	100.0	99.4
ファンガード点滴用 25mg (アステラス製薬)	B3	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.48	4.63	4.62
		残存率 (%)	—	100.0	101.2
ヒューマリン R 注 100 単位/mL (日本イーライリリー)	B5	色相	無色	白色	微褐色
		澄明性	澄明	混濁	白色沈殿
		pH	6.89	4.75	4.78
		残存率 (%)	—	—	—
ネオラミン・スリービー液 (静注用) (日本化薬)	B5	色相	紅色	淡紅色	淡紅色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	3.61	4.20	4.18
		残存率 (%)	—	100.0	100.0
ソルデム 1 輸液 (テルモ)	A	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.05	4.85	4.84
		残存率 (%)	—	100.0	99.6
ソリター T3 号 (味の素)	A	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.47	4.85	4.86
		残存率 (%)	—	100.0	99.5
ヴィーン F 注 (興和)	A	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.73	5.28	5.23
		残存率 (%)	—	100.0	99.7
アスパラカリウム注 10mEq (田辺三菱製薬)	B2	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.85	4.94	4.96
		残存率 (%)	—	100.0	100.1
アミノフリード (大塚製薬工業)	A	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.68	5.90	5.83
		残存率 (%)	—	100.0	100.0
ビーフリード点滴静注用 (大塚製薬工業)	A	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.73	5.92	5.94
		残存率 (%)	—	100.0	99.9

表2 ギャボックス注射液の配合変化試験成績

製品名 (会社名)	方法	項目	配合剤 (配合剤のみ)	配合直後	24 時間後
ハイカリック液1号 (テルモ)	A	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	4.43	4.41	4.38
		残存率 (%)	—	100.0	100.0
フルカリック1号輸液 (テルモ)	A	色相	黄色	黄色	黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.03	4.85	4.84
		残存率 (%)	—	100.0	99.7
ネオパレン1号輸液 (大塚製薬工業)	A	色相	黄色	黄色	黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.63	5.22	5.22
		残存率 (%)	—	100.0	99.4
キドミン輸液 (大塚製薬工業)	A	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.93	6.22	6.13
		残存率 (%)	—	100.0	100.9
アミノレバン点滴静注 (大塚製薬工業)	A	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.89	5.26	5.20
		残存率 (%)	—	100.0	99.8
エレメンミック注 (味の素)	B2	色相	赤褐色	淡褐色	淡褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.81	4.58	4.59
		残存率 (%)	—	100.0	99.4
献血アルブミン Wf (田辺三菱製薬)	A	色相	濃黄色	濃黄色	濃黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.74	6.29	6.29
		残存率 (%)	—	100.0	99.6
ノボ・ヘパリン注5千単位 (持田製薬)	B2	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.21	4.61	4.63
		残存率 (%)	—	100.0	99.1
ラシックス注20mg (サノフィ・アベンティス)	B5	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	8.78	4.66	4.65
		残存率 (%)	—	100.0	99.8
ハンプ注射用1000 (アスピオファーマ)	C	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.31	4.62	4.58
		残存率 (%)	—	100.0	99.5

表2 ギャボックス注射液の配合変化試験成績

製品名 (会社名)	方法	項目	配合剤 (配合剤のみ)	配合直後	24 時間後
イノバン注 50mg (協和発酵キリン)	B2	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.76	4.60	4.62
		残存率 (%)	—	100.0	99.4
ドパミン塩酸塩点滴静注「アイロム」 (アイロム)	B1	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	5.17	4.62	4.62
		残存率 (%)	—	100.0	98.4
ネオフィリン注 250mg (エーザイ)	B3	色相	無色	無色	微黄色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	8.93	7.78	7.46
		残存率 (%)	—	100.0	99.8
注射用エラスポール 100 (小野薬品)	B1	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	わずかに 白色結晶
		pH	7.41	4.76	4.77
		残存率 (%)	—	—	—
ガスター注射液 10mg (アステラス製薬)	B5	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	6.00	4.74	4.76
		残存率 (%)	—	100.0	98.9
注射用フサン 10 (鳥居薬品)	B3	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	4.18	4.58	4.60
		残存率 (%)	—	100.0	100.2
ドルミカム注射液 10mg (アステラス製薬)	B5	色相	無色	無色	微褐色
		澄明性	澄明	澄明	澄明
		pH	3.85	4.55	4.55
		残存率 (%)	—	100.0	99.6

<方法>

1. 試験方法

性状及び pH については以下の操作を繰り返し 1 回行い、リネゾリドの定量については、配合時及び配合後に懸濁又は色の変化が認められなかった場合について以下の操作を繰り返し 1 回行なった。

項目	試験実施方法	測定時間
性状	色調の変化、外観（濁りや沈殿生成等）を目視にて観察した。	配合前に配合剤のみを、配合直後及び 24 時間後には配合試料溶液の性状を観察した。
pH	第 15 改正日本薬局方 pH 測定法に準じた。	配合前に配合剤のみを、配合直後及び 24 時間後には配合試料溶液の pH を測定した。
定量	高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によりリネゾリドの量（mg/mL）を求めた。	配合直後及び 24 時間後

2. 配合方法

室温下、蛍光灯下で、各配合剤の試験液 20mL とザイボックス注射液 20mL を混合した。
※薬剤名及び会社名は試験実施当時の名称である。

（各薬剤の試験液の調製）

A：各種輸液をそのまま用いた。

B1：各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 100mL とした。

B2：各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 250mL とした。

B3：各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 50mL とした。

B5：各種注射剤 1A 又は 1V を大塚生食注で溶解もしくは希釈し、全量を 20mL とした。

C：1V を注射用水 10mL で溶解後、大塚生食注で希釈し、全量を 100mL とした。

3. 残存率

24 時間後の配合試料溶液中のリネゾリドの残存率（%）は以下のように算出した。なお、残存率（%）は小数点以下第 2 位を四捨五入した。

$$\text{残存率（\%）} = \frac{\text{24 時間後の配合試料溶液中のリネゾリド量}}{\text{配合直後の配合液試料中のリネゾリド量}} \times 100$$

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

